FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

EFECTOS DE LA ALIMENTACIÓN EN LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO

DIET'S EFFECTS ON SLEEP DISORDERS

Autora: Andrea García González

Directora: Dra. Mª Dolores Mediavilla Aguado

Santander, Junio 2016

Índice

1 Resumen 3
2 Introducción 4
3 El sueño 5
3.1 Fases del sueño. 5
3.2 Regulación del sueño. 6
3.3 Trastornos del sueño. 6
4 Sistema circadiano en los mamíferos 7
5 Metabolismo y ritmo circadiano 9
5.1 Relojes periféricos sincronizados por los alimentos. 9
5.2 Localización de los relojes periféricos que generan FAA. 10
5.3 Regulación de la actividad circadiana por los alimentos. 12
5.3.1 El ritmo alimentario, la disponibilidad y la cantidad de comida como reguladores de la actividad de los ritmo circadianos. 12
5.3.2 Papel de la alimentación en otras funciones del organismo. 14
5.4 Ritmos circadianos hormonales que regulan el metabolismo. 16
5.5 Ritmos circadianos del metabolismo corporal. 23
5.5.1 Ritmo circadiano de la glucosa. 23
5.5.2 Ritmo circadiano del metabolismo lipídico. 23
5.5.3 Ritmo circadiano del metabolismo hepático. 24
6 Ciclo sueño-vigilia 25
7 Aporte energético durante el ritmo sueño-vigilia 27
7.1 Papel de los astrocitos en el ciclo sueño-vigilia. 28
7.2 Consumo de glucosa cerebral durante el ciclo sueño-vigilia. 31
7.3 Variaciones del lactato durante el ritmo sueño–vigilia. 32
8 Papel de los alimentos en la regulación del sueño 33
8.1 Influencia de la ingesta de carbohidratos en el sueño. 33
8.2 Influencia de la ingesta de proteínas en el sueño. 35
8.3 Influencia de la ingesta de grasas en el sueño. 35
8.4 Micronutrientes. 36
8.5 Relación entre otros alimentos y el sueño. 37
8.6 Relación entre la ingesta de energía (kcal) y el sueño. 38
8.7 La hora de la ingesta. 38
8.8 Hormonas gastrointestinales. 39
9 Conclusiones 42
Bibliografía 43

1 RESUMEN

El sueño es una parte esencial del ciclo vital y constituye un pilar fundamental en la salud. Los trastornos del sueño afectan a diversos aspectos de la vida diaria, como el trabajo y la capacidad de relacionarse con los demás. El ritmo de alimentación, el sueño-vigilia, así como nuestro metabolismo y la secreción de hormonas, muestran variaciones durante el periodo de luz-oscuridad. Estas oscilaciones diarias son reguladas por los relojes biológicos. El tipo de alimentación y el horario de las comidas, sincronizan el ritmo circadiano y por tanto, influyen en la calidad y duración del sueño. Una restricción temporal o calórica de alimentos, o bien un cambio en el patrón de las tres comidas al día, produce cambios en la secreción de hormonas y en la sincronización circadiana, que condicionan las características del sueño. Además, algunos nutrientes pueden determinar la disponibilidad de triptófano y de este modo, la síntesis de serotonina y melatonina, hormona promotora del sueño. La alteración de los patrones alimenticios y el tipo de nutrientes conlleva una desregulación del reloj biológico, apareciendo los trastornos del sueño. Aunque se conocen determinadas conexiones fisiológicas entre la dieta y el sueño, su relevancia clínica aún debe ser más estudiada.

Palabras clave: dieta, sueño, melatonina y ritmo circadiano, metabolismo, macronutrientes.

ABSTRACT

Sleep is an essential part of our life and it plays an important role in our health. Sleep disorders affect different aspects of our daily life such as work and the ability to communicate with others. Feeding behavior, sleep-wake cycle as well as metabolism and hormone release, show variations during the light-dark cycle. Biologic clocks control these daily oscillations. The type of diet and timed feeding synchronizes circadian rhythms and affects sleep duration and quality. A temporal food restriction, a hypocaloric diet or a change in feeding patterns related with three meals a day, changes the release of hormones and synchronization of different tissues. These facts determine the characteristics of the sleep. Nutrients can also determine the availability of tryptophan and, consequently, the synthesis of serotonin and melatonin, the sleep-promoting hormone. The disruption of feeding patterns and the type of nutrients lead to changes of the biologic rhythms and to sleep disorders. Although the physiological connections between diet and sleep are known, their clinical relevance still needs more clarifications.

Key words: diet, sleep, melatonin and circadian rhythm, metabolism, macronutrients.

2 INTRODUCCIÓN

La actividad y las funciones de los seres vivos tienen lugar como variaciones periódicas o rítmicas a las cuales se les denominan ritmos biológicos. En la naturaleza se observan diferentes tipos. Unos, conocidos como ritmos circadianos, se producen aproximadamente cada 24 horas. Entre ellos tenemos el ciclo sueño-vigilia o la liberación de determinadas hormonas. Otros son los ritmos ultradianos, que se producen con una periodicidad menor a 24 horas. Entre ellos están el ritmo cardiaco, el respiratorio, el reposo, la actividad y el aporte de alimentos.

El sueño es un estado de reposo mental y físico que permite al organismo restaurar la homeostasis, y se alterna con el estado de vigilia constituyendo un ritmo de aproximadamente 24 horas, el ciclo sueño-vigilia. El ritmo circadiano permite al organismo prepararse para dar una respuesta fisiológica adecuada ante determinadas cambios ambientales. Por lo tanto, su mantenimiento es fundamental para que el organismo pueda ejercer de forma adecuada sus funciones. El ritmo circadiano sueño-vigilia está controlado por un reloj central, el núcleo supraquiasmático (NSQ), que controla a su vez a una serie de relojes periféricos que marcan la actividad de múltiples funciones del organismo.

Hay muchos datos que relacionan el ritmo circadiano sueño-vigilia con el ritmo ultradiano del aporte alimentario. La asociación bilateral entre el sueño y la dieta ha sido demostrada mediante numerosos estudios transversales y prospectivos. Un sueño adecuado se asocia con la incorporación de una dieta sana. Por el contrario, un sueño inadecuado se asocia con alteraciones en la alimentación. Las personas que duermen menos tienden a consumir comida rica en energía (grasas o carbohidratos), menos verduras, y a tener patrones de comida irregulares. A su vez, excesivas horas del sueño también están relacionadas con un ritmo de comidas no convencional (Peuhkuri K. et al., 2012). La mayoría de estos trabajos relacionan las alteraciones del sueño con cambios en el comportamiento alimentario y los efectos que produce en las alteraciones del peso corporal, la resistencia a la insulina y la diabetes. Por el contrario, existe poca información de cómo la dieta, puede modificar el ritmo sueño vigilia y la arquitectura del sueño.

En este trabajo revisaremos la información acerca de cómo la dieta, el tipo de nutrientes, el contenido energético y el ritmo alimentario modifican el patrón normal del sueño, valorando la latencia, los despertares nocturnos (arousals), la duración total del sueño y el predominio de sueño REM o no REM.

3 EL SUEÑO

El sueño es un fenómeno fisiológico periódico durante el cual se suspende la interrelación con el medio externo y se alterna cíclicamente con un estado de alerta, constituyendo ciclos de sueño-vigilia, presentes en todas las especies. Posee diversas funciones, de las cuales destacan la restauración de la homeostasis del sistema nervioso central y otros tejidos, la conservación de la energía y consolidación de la memoria, así como la eliminación de recuerdos irrelevantes. Además, restaura o restituye a las células del organismo del desgaste ocurrido durante la vigilia, es decir, produce un reajuste de los elementos necesarios para el adecuado funcionamiento celular.

3.1 Fases del sueño.

Mediante criterios electroencefalográficos (EEG) y junto con el electromiograma (EMG), podemos distinguir dos fases diferentes en el sueño. **Sueño de ondas lentas o no REM** (*non rapid eye movement*). En él están descritos cuatro estadios de profundización progresiva. Durante esta etapa, la señal del EEG muestra oscilaciones de alta amplitud y baja frecuencia, mientras que la señal de EMG revela ausencia de movimiento y una disminución del tono muscular. La fase I o adormecimiento es la transición entre sueño y vigilia, y en los adultos sanos ocupa el 5% del tiempo total de sueño. La fase II se considera el primer estadio de sueño reconocible, ocupa el 50% del tiempo total de sueño y se caracteriza por la presencia de los husos del sueño y los complejos K. El sueño profundo, conocido como sueño de ondas lentas, comprende los estados III y IV. En éstos no hay movimientos oculares y persiste el tono muscular, aunque es menor que en los estadios anteriores. Constituye entre un 10 y un 20% del tiempo total de sueño. **Sueño de ondas rápidas o REM** (*rapid eye movement*) se corresponde con el 20-25% del ciclo normal del sueño. En él tienen lugar movimientos oculares y el 80% de las ensoñaciones. La señal de EEG es más similar al EEG de vigilia y muestra oscilaciones de baja amplitud y altas frecuencias (alfa 8-13v Hz). El tono muscular es mínimo (Fig.1).

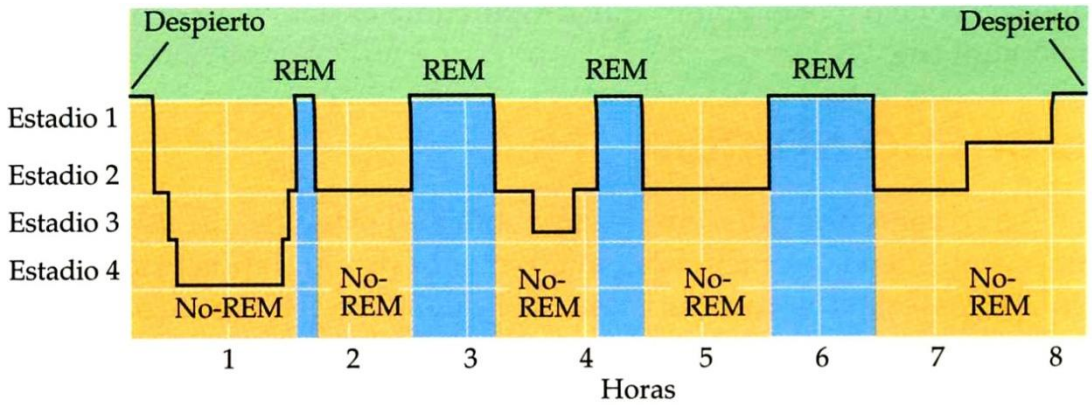

Fig.1. Etapas del sueño. Representación de las fases del sueño no REM (estadio 1, 2, 3 y 4) y REM. Cada noche se repiten los estadios varias veces con un acortamiento del no REM y un alargamiento del REM.

Un ciclo de sueño nocturno está constituido por las cuatro fases del sueño no REM y por el sueño REM. Estos ciclos se repiten varias veces cada noche. En adolescentes y adultos se producen entre tres y siete ciclos durante la noche. Los niños tienen una mayor proporción de sueño REM que los adultos. La cantidad de sueño REM diaria va disminuyendo, pasando desde unas 8 horas en el recién nacido, a 2 horas a los 20 años y 45 minutos a los 70 años. La duración de 8 horas de la fase REM en los recién nacidos se ha relacionado con el proceso de maduración del sistema nervioso central.

Durante la **vigilia**, el registro EEG muestra oscilaciones de baja amplitud y frecuencias rápidas. El espectro de potencia de la vigilia EEG muestra un predominio en alfa (9-12 Hz), beta (12-30 Hz) y gamma (> 30 Hz).

3.2 Regulación del sueño.

A pesar de los intentos por entender la regulación del sueño, éste aún permanece desconocido y constituye uno de los enigmas más estimulantes de la neurociencia. A pesar de ello, gran cantidad de datos indican que su regulación resulta de la interacción de mecanismos circadianos y homeostáticos (Borbély A. & Achermann P., 1999).

La distribución diaria del sueño y los periodos de vigilia sigue un ritmo circadiano de 24 horas. En condiciones normales, este ritmo está controlado por el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior, el cual integra la información de la luz recibida en la retina. Además de la luz, hay datos que indican que el régimen alimentario también modifica la actividad del sistema nervioso central (SNC) (Froy O. & Miskin R., 2010). El núcleo supraquiasmático, a través de sus proyecciones neuronales y la síntesis de factores humorales como la melatonina, sincroniza los diferentes relojes celulares presentes en neuronas y astrocitos del cerebro, así como en la mayoría de las células corporales. Además, un grupo de genes conocidos como genes reloj, codifican proteínas que ejercen control sobre su propia síntesis y la síntesis de otras proteínas con un ritmo próximo a las 24 horas (Panda S. et al., 2002; Ko C.H. & Takahashi J.S., 2006). Por tanto, podemos afirmar que la luz funciona como un sincronizador del ritmo sueño-vigilia y que la alimentación puede jugar un papel importante en dicho el ritmo.

En los últimos 20 años ha aumentado el interés por la participación de los astrocitos en las funciones sinápticas y en el soporte energético neuronal, induciendo a los investigadores a plantear la hipótesis de la participación activa de las células gliales en los mecanismos y funciones del sueño.

3.3 Trastornos del sueño.

La cantidad de sueño adecuada varía en cada individuo y depende de varios factores, siendo uno de ellos la edad. La mayoría de los adultos necesitan alrededor de 7 u 8 horas de sueño cada día, pero los niños y adolescentes necesitan más (Morselli L. et al., 2010). Con la edad, la latencia del sueño y los despertares aumentan, mientras que la duración del sueño disminuye, lo que suele ir acompañado de un aumento de las siestas durante el día. En adultos,

un sueño corto se define generalmente como una duración menor a seis horas, incluyendo el sueño durante la noche, la siesta y los descansos.

A pesar de que no existe consenso en la definición de sueño inadecuado, el término hace referencia a múltiples anomalías como la dificultad para conciliar el sueño, aumento de los despertares, quedarse dormido en lugares inapropiados o un exceso en las horas de sueño (Bayon V. et al., 2014). Las alteraciones del sueño constituyen una entidad clínica de gran impacto sanitario y socioeconómico. En España existen datos epidemiológicos aislados, careciendo hasta la fecha de estudios que indiquen la prevalencia de los trastornos del sueño en población adulta.

Según el DSM-IV (manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, APA) los trastornos del sueño se pueden clasificar en primarios o secundarios. Dentro de los trastornos primarios distinguimos entre disomnia (insomnio primario, narcolepsia, hipersomnia, los relacionados con enfermedad respiratoria y trastornos del ritmo circadiano), y parasomnias como el sonambulismo, las pesadillas o terrores nocturnos. Los trastornos del sueño secundarios son aquellos debidos a enfermedad médica, relacionados con trastorno mental, o inducidos por el consumo de sustancias.

4 SISTEMA CIRCADIANO EN LOS MAMÍFEROS

La rotación y traslación de la tierra dotan al medio que nos rodea de una periodicidad debido a las condiciones de luz, la disponibilidad de los alimentos y la temperatura. Estos cambios conllevan una serie de comportamientos como las migraciones, la reproducción estacional o el ajuste del periodo de actividad al momento óptimo del día. Esta dependencia temporal de la conducta tiene detrás una compleja regulación fisiológica. Los ritmos circadianos son procesos cíclicos endógenos que ocurren con una periodicidad aproximada de 24 horas. La existencia de estos ritmos permite al organismo anticiparse a los cambios ambientales y adaptar la respuesta fisiológica a ellos (Johnston J.D., 2014). Muchos procesos biológicos, como el sueño-vigilia y la secreción de determinadas hormonas tienen un ritmo circadiano. Mientras que otros procesos como la activación e inactivación de las vías metabólicas, fisiológicas y del comportamiento, presentan un ritmo ultradiano que se repite varias veces a lo largo del día.

En los mamíferos, el control circadiano está estructurado de una forma jerarquizada. La principal estructura es el núcleo supraquiasmático (NSQ), que se encuentra situado en el hipotálamo anterior. En un estudio llevado a cabo en animales se observó que cuando el NSQ es trasplantado a un animal cuyo NSQ está lesionado, los ritmos que se expresan son los del animal donante, y no los del receptor (Ralph M.R. et al., 1990). La lesión de este núcleo produce una pérdida del ritmo en funciones fisiológicas como por ejemplo el ciclo sueño-vigilia, la ingesta de comida, la temperatura y la secreción hormonal en varias especies de mamíferos, incluido el hombre (Kafka M. et al., 1985).

El estímulo principal para el NSQ es la luz, que es capaz de excitar a un tipo particular de células ganglionares de la retina que contienen melanopsina.

Desde la retina se enviará la información al NSQ a través del tracto retino hipotalámico. El tracto retino hipotalámico envía también colaterales al núcleo geniculado lateral que, a su vez, inerva al núcleo supraquiasmático a través del tracto genículohipotalámico. Las neuronas del núcleo geniculado lateral contienen principalmente neuropéptido Y. Se ha sugerido que este núcleo puede integrar información lumínica y no lumínica, como la alimentación, para la sincronización circadiana (Moore R.Y., 2013).

Además del reloj central, existen relojes situados fuera del NSQ. Son los relojes periféricos, presentes en órganos como el hígado, páncreas, tracto gastrointestinal, tejido adiposo y músculo esquelético.

Los ritmos circadianos se producen por una retroalimentación de transcripción-traducción entre dos grupos de genes reloj: unos positivos y otros negativos. Todos estos genes muestran una oscilación de 24 horas. *Clock* (*circadian locomotor output cycles kaput*) y *Bmal1* (receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo) actúan como elementos positivos. *Clock* dimeriza con *Bmal1* dando lugar a CLOCK-BMAL1, y se unen a las secuencias E-box (5'-CACGTG-3'). Son los responsables de la activación de los genes negativos Periods (*Per 1, 2, 3*), Cryptochromes (*Cry1* y *Cry2*) y el receptor subfamiliar nuclear (*Rev-Erb*). *Per* y *Cry* forman heterodímeros (PER y CRY), que funcionan como reguladores negativos bloqueando la transcripción mediada por CLOCK-BMAL1. Además, REV-ERB inhibe la transcripción del gen *Clock* (Fig. 2) (Jha P.K et al., 2015).

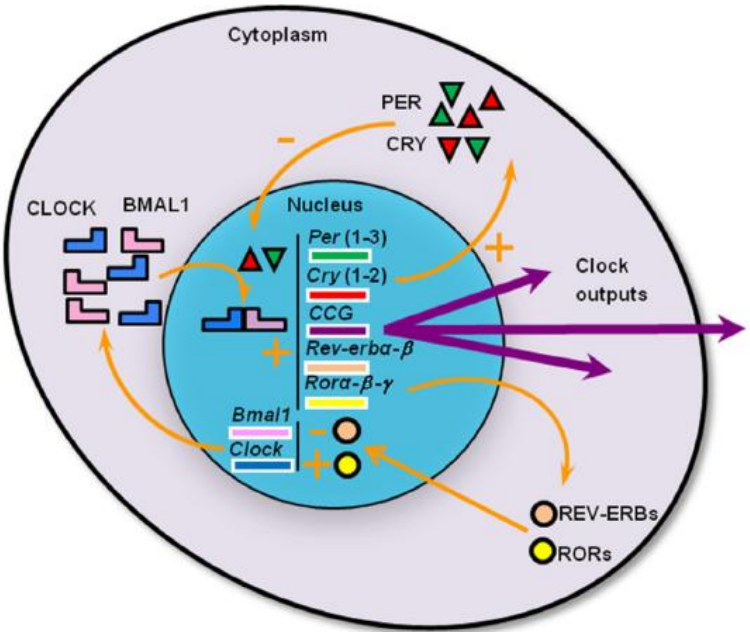

Fig.2. Mecanismos moleculares del reloj circadiano en el núcleo supraquiasmático (NSQ) y tejidos periféricos. El núcleo del reloj circadiano está formado por dos grupos de genes, positivos y negativos. Los reguladores positivos, *Bmal1* y *Clock*, forman dímeros (CLOCK-BMAL1) y activan la transcripción de *Per* (1-3) y *Cry* (1-2). Las proteínas PER y CRY inhiben su propia transcripción inhibiendo la actividad de CLOCK-BMAL1. REV-ERB inhibe la transcripción de *Bmal1*, mientras que ROR contribuye a la expresión rítmica de *Clock*. (Crumbley C. & Burris T.P., 2011; Mohawk J.A. et al., 2012).

La presencia de fenómenos rítmicos en todo el organismo requiere la existencia de unos mecanismos fisiológicos que mantengan a los tejidos sincronizados. En condiciones normales, el NSQ sincroniza los ritmos del organismo. Jonathan D. Johnston usa una analogía en la que describe al NSQ como el director de orquesta, y a los tejidos periféricos como los músicos; cada uno de ellos posee su propio ritmo, pero necesitan del sincronizador central (NSQ) para coordinarlos. El NSQ puede sincronizar a los tejidos periféricos mediante la vía neuronal (sistema nervioso autónomo) o la vía endocrina (como la secreción de glucocorticoides o de la hormona melatonina) (Rusak B. & Bina K.G., 1990).

5 METABOLISMO Y RITMO CIRCADIANO

Estudios realizados en ratones y en humanos concluyeron que el 20% de los metabolitos tienen una sincronización de 24 horas (Dallmann R. et al., 2012). Esto demuestra la relación que existe entre el ritmo circadiano y los procesos metabólicos. Los relojes periféricos son los que ejercen esa influencia en el metabolismo. Esto ha sido demostrado a través de diferentes experimentos. Analizando las transcripciones que se producen de forma rítmica en los tejidos periféricos, se observaron varios genes que codifican proteínas involucradas en el metabolismo. La inactivación de estos genes y la posterior alteración de procesos metabólicos como la homeostasis de la glucosa o de lípidos, demuestran el vínculo entre el metabolismo y los genes reloj (Raspe E. et al., 2002). La inactivación del gen *Bmal1* en tejidos específicos produce una modificación de los ritmos circadianos en el hígado, páncreas y tejido adiposo. Los ratones con una alteración circadiana específica en el hígado, muestran disminución en la tolerancia a la glucosa y una secreción inadecuada de insulina. Por otra parte, la inactivación de *Bmal1* en el tejido adiposo está relacionada con la obesidad. Por tanto, la disfunción del ritmo circadiano en los tejidos produce cambios importantes en el metabolismo de todo el organismo, demostrando así la función que ejerce el ritmo circadiano sobre los procesos metabólicos.

5.1 Relojes periféricos sincronizados por los alimentos.

La alimentación es una función básica de los seres vivos que nos permite cubrir nuestra necesidad de nutrientes para sobrevivir, mantener la estructura y las funciones celulares, así como aportar energía. Es interesante apreciar la persistencia de patrones básicos de alimentación en distintas culturas y en diferente tiempo, que consiste en tres comidas al día (desayuno, comida, cena), junto con otra toma a media mañana y a media tarde. Estos hábitos nos inducen a pensar que un patrón regular de comidas puede ayudar a mantener un orden interno en el ritmo circadiano. Hay datos que apuntan que, además de la luz, los alimentos afectan al NSQ y a los relojes periféricos.

Existe evidencia de que la alimentación periódica produce la expresión genética de los relojes en el hígado y otros tejidos periféricos (Froy O., 2007). Los animales que reciben comida cada día a la misma hora y durante unas pocas horas, ajustan su periodo de alimentación en pocos días y consumen los alimentos necesarios durante el tiempo que tienen acceso a la comida (Turek F.W. et al., 2005; Ueda H.R. et al., 2002). Esta restricción temporal de comida

conlleva una profunda reorganización del comportamiento y de la fisiología, e induce, entre 2 a 4 horas antes de la presentación de la comida, una serie de cambios en el organismo que recibe el nombre de "*food anticipatory activity*" (FAA). Los cambios fisiológicos producidos son el aumento de la actividad locomotora, de la temperatura corporal, de la secreción de corticosterona, de la motilidad intestinal y de la actividad de enzimas digestivas. Desde el punto de vista adaptativo, FAA permite al organismo activar su apetito, su secreción digestiva y su metabolismo justo antes de recibir el alimento, lo que le permite hacer frente a la situación de forma ventajosa.

Si a estos animales se les priva totalmente de comida, la FAA sigue produciéndose. Además, esta respuesta persiste a la misma hora cada 24 horas y permanece todo el tiempo en el que el animal esté sometido a la ausencia de alimento. Esto induce a pensar que la FAA está controlada por relojes circadianos endógenos, más que por la presencia de comida. Sin embargo, se comprobó que esta respuesta anticipatoria a la ingestión de alimento se producía en ratones con el NSQ lesionado (Krieger D.T. et al., 1977), lo que sugiere que FAA está controlada por relojes circadianos localizados fuera del NSQ. Por otro lado, si la disponibilidad de comida se retrasa, el inicio de la FAA necesita varios ciclos de 24 horas para resincronizarse al nuevo ritmo de la alimentación (Stephan F.K., 2002; Mistlberger R.E., 2009). Esto induce a pensar que la comida tiene un papel importante en la sincronización de la FAA y esto se produce a través de unos osciladores sincronizados por los alimentos (FEO, *food-entrainable oscilator*). La localización anatómica del FEO permanece en discusión. Como la FAA persiste en animales con el NSQ lesionado, se cree que los FEO se localizan fuera de dicho núcleo. Algunos estudios han sugerido que el FEO puede tener relación con el núcleo hipotalámico dorsomedial, una zona involucrada en la regulación de la ingesta (Mieda M. et al., 2006).

Podemos concluir que la FAA se encuentra controlada por relojes circadianos endógenos distintos al NSQ, y que son sincronizados por la disponibilidad de alimentos (FEO) y por el componente energético de los mismos, como expondremos más adelante.

5.2 Localización de los relojes periféricos que generan FAA.

Ya conocemos la existencia de un oscilador sincronizado por los alimentos. En este apartado vamos a explicar cómo están regulados los osciladores que generan los ritmos FAA y cuál es su mecanismo.

En un estudio realizado en ratones, en los que se produjo una deleción en el gen *Per2* hepático y que fueron sometidos a restricción alimentaria, se observó que *Per2* puede servir como sensor de señales ambientales, como la luz y la comida (Chavan R. et al., 2016). Además, la proteína PER2 interactúa con los receptores nucleares y, de este modo, puede influir en gran cantidad de procesos fisiológicos. Por tanto, PER2 actúa en FEO como un inductor de las señales efectoras, en respuesta a la información metabólica y sensorial más que como un componente del reloj circadiano. En estos estudios se ha observado que la deleción de *Per1* y *Per2* no afecta a FAA (Mendoza J. et al.,

2010; Pendergast J. S. et al., 2012), indicando que las funciones fisiológicas reguladas por *Per1* interfieren con las funciones reguladas por *Per2*.

El hallazgo más importante de este estudio muestra que *Per2* es importante en la generación de una o más señales que inducen la FAA. Una de estas señales es la síntesis de B-hidroxibutirato (βHOB), un cuerpo cetónico que se ha sugerido que funciona como un metabolito de señalización. Existen otras señales hormonales, como la grelina, que es secretada por las células del estómago en anticipación a un horario de comidas regular. La grelina aumenta la expresión, en neuronas del núcleo arqueado hipotalámico, de dos péptidos con efectos orexígenos: NPY (neuropéptido Y) y AgRP (proteína r-agouti), estimulando la ingesta de alimentos. Se ha observado que los ratones que carecen de receptores de grelina tienen una disminución en la FAA, lo que sugiere la participación de la grelina en esta respuesta (Kornmann B. et al., 2007). Además, las células del estómago que segregan grelina también coexpresan las proteínas PER1 y PER2 de forma circadiana, por lo que se han propuesto a éstas como parte de FEO.

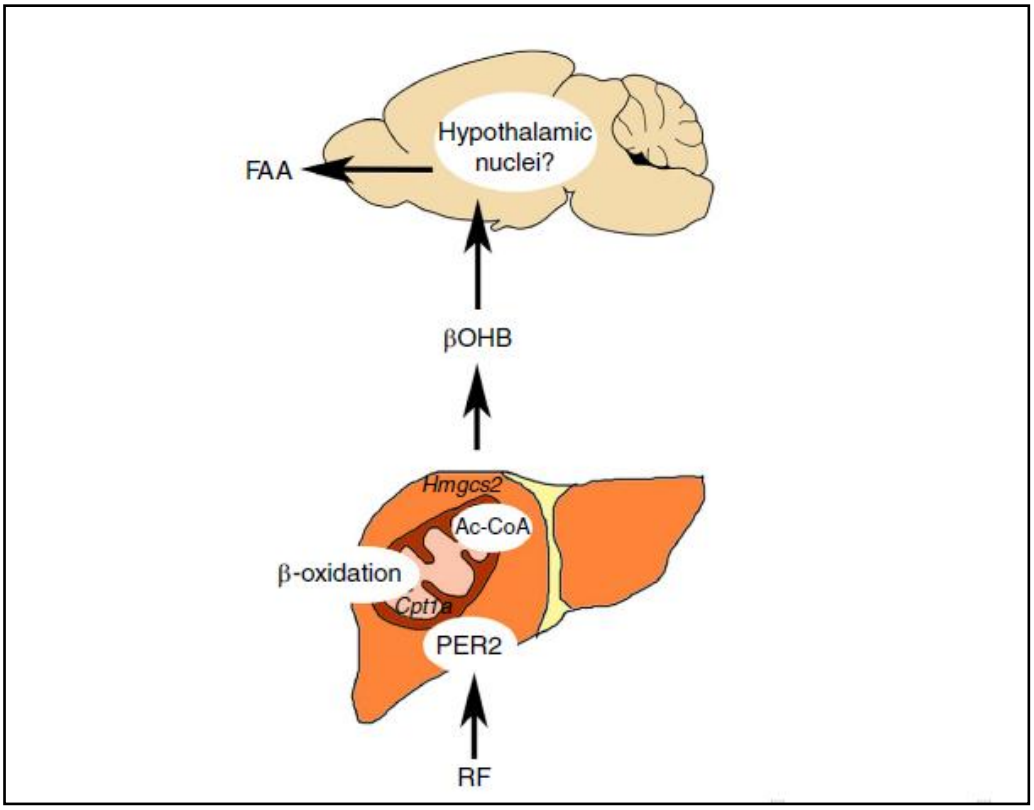

Fig.3. Regulación de FAA por *Per2*. Bajo condiciones de restricción alimentaria, *Per2* hepático modula la expresión de Cpt1a y Hmgcs2 para la síntesis de βOHB. βOHB llega al cerebro por el torrente circulatorio y actúa sobre núcleos hipotalámicos y otras células cerebrales. Esto activa el eje HPA (hipotálamo hipofisario suprarrenal), que conduce en última instancia a la respuesta anticipatoria a la comida (FAA). Ac CoA, acetil coenzima A; CPT1A, la carnitina palmitoiltransferasa 1A; HMGCS2, 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa 2; RF, restricción temporal de comida; βOHB, β-hidroxibutirato (Chavan R. et al., 2016).

Poniendo todo esto en común, vemos que ante una disponibilidad limitada de alimento, *Per2* hepático regula la expresión de las enzimas mitocondriales Cpt1a de forma directa y Hmgcs2 de forma indirecta. Estas enzimas aumentan

la producción de βHOB, lo cual sirve como señal para la anticipación a la hora de comer. βOHB llega a los núcleos hipotálamicos del cerebro y activa el eje hipotálamo hipófisis suprarrenal, que produce FAA (Fig.3). Se ha observado que estas enzimas disminuyen en ratones con deleción de *Per2* hepático sometidos a restricción alimentaria, pero no "*ad libitum*".

De esta forma, FAA se origina en el hígado y no en el cerebro. Sin embargo, la producción de FAA incluye el procesamiento de la señal derivada del hígado (βHOB), en el cerebro. Es interesante apreciar que el establecimiento de FAA tarda un par de días, lo que indica que el receptor (cerebro) tiene que sincronizarse o adaptarse metabólicamente a la señal. Para este proceso, *Per2* hepático es esencial, aunque insuficiente; se requiere la expresión de *Per2* también en otros tejidos. Esto nos indica que el oscilador de la alimentación no está localizado en un único tejido y que tiene naturaleza sistémica (Chavan R. et al., 2016).

Podemos entonces responder a lo que nos planteábamos al inicio del apartado concluyendo que la expresión del gen *Per2* hepático (y también de otros tejidos) es fundamental para FAA, mediante la síntesis del metabolito βHOB y junto con otras señales hormonales como la grelina, producida por células que coexpresan la proteína PER2.

5.3 Regulación de la actividad circadiana por los alimentos.

El sistema circadiano está regulado por el NSQ, pero determinados factores pueden modificar la actividad circadiana, entre ellos la alimentación, como hemos visto anteriormente. Además, los cambios en los patrones alimentarios como el ritmo, la disponibilidad y la cantidad de comida juegan un papel importante en la actividad circadiana.

5.3.1 El ritmo alimentario, la disponibilidad y la cantidad de comida como reguladores de la actividad de los ritmo circadianos.

Los ritmos circadianos están regulados por la luz a través del NSQ, y algunos de ellos por los alimentos, como se ha explicado anteriormente. En condiciones fisiológicas normales, el NSQ dirige el ritmo de la alimentación. Esto representa un mecanismo a través del cual el NSQ puede sincronizar los ritmos en los tejidos periféricos. La capacidad de los alimentos para regular determinados ritmos circadianos se detecta cuando la disponibilidad de comida no está sincronizada con el ritmo del NSQ (Johnston J.D. 2014). Este efecto se demostró en una serie de experimentos con ratones.

Cuando a los ratones nocturnos se les sometió a una restricción de comida y solo se les permitió el acceso a la comida durante el **periodo de luz**, la luz siguió sincronizando el NSQ, pero los relojes periféricos fueron sincronizados por el ritmo de la comida. En estos roedores nocturnos se invirtió el ritmo de los genes reloj en los tejidos periféricos como el hígado, riñón, corazón, páncreas, pulmón, tracto gastrointestinal, tejido adiposo marrón y tejido adiposo blanco (Damiola F. et al., 2000; Zvonic S. et al., 2007).

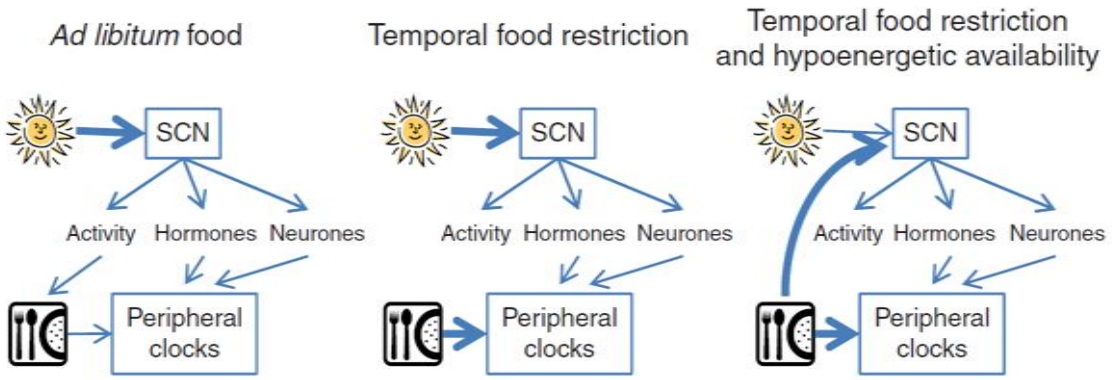

Fig. 4. Regulación del sistema circadiano por la luz y la alimentación. En condiciones normales o "*ad libitum*", la luz sincroniza al núcleo supraquiasmático (SCN), y éste sincroniza a los tejidos periféricos mediante la vía neuronal, endocrina y el comportamiento, que modula el horario de comida. Cuando la alimentación es restringida en el tiempo, la luz sigue siendo el principal sincronizador del SCN, pero los tejidos periféricos son sincronizados por el horario de comida. Cuando se lleva a cabo una restricción temporal, con dieta hipo-energética, el horario de las comidas sincroniza principalmente tanto el SCN como los tejidos periféricos (Johnston J.D., 2014).

Cuando los ratones tienen acceso a la comida durante el **periodo de oscuridad**, la respuesta varía dependiendo del tiempo y del tipo de comida. Si a los ratones se les permite la comida *"ad libitum",* el NSQ está controlado por la luz y sincroniza a los tejidos periféricos mediante las vías neuronales, hormonales y mediante el comportamiento, que regula el ritmo de alimentación (Fig.4).

Si se lleva a cabo una restricción temporal de comida y/o de la cantidad, se producen cambios en la regulación de los tejidos periféricos y estos cambios dependerán del tipo de restricción. Cuando la **restricción fue temporal** con acceso a la comida solo durante 6 horas del periodo de oscuridad y con una **restricción energética media**, los ratones presentaron después de 4 días un retraso en la expresión de los genes reloj del hígado y del tejido adiposo, junto con un retraso de triglicéridos en hígado y en plasma (Yoshida C. et al., 2012). Sin embargo, cuando los animales comen cantidades ***"ad libitum",*** pero **durante una reducción temporal,** el ritmo del NSQ permanece cerrado al ciclo luz-oscuridad (Damiola F. et al., 2000). Los relojes periféricos estarán regulados por el ritmo alimentario y por los cambios neuronales y hormonales, controlados por el NSQ. En esta situación de restricción temporal de comida, el NSQ no ejerce ningún control en la ingesta de alimentos. Varias acciones que son llevadas a cabo por el NSQ como la actividad hepática de P450, la actividad locomotora o la temperatura corporal, son desfasadas con la restricción de comida. Tan pronto como reaparece la disponibilidad de alimentos, se reinicia la sincronización del NSQ. Esta situación puede sugerir una desincronización entre los ritmos circadianos controlados por la luz (NSQ) y los ritmos controlados por la alimentación, bajo el control de FEO. Cuando la **restricción temporal se combina con una dieta hipo-energética**, se induce la reorganización de los ritmos, y tanto NSQ como los tejidos periféricos son sincronizados por el horario de la comida. Por tanto, a diferencia de una situación de restricción temporal de comida, la restricción calórica influye también en NSQ, aunque no se sabe si existe dominancia o armonía entre

NSQ y los osciladores periféricos en esta situación. Por lo tanto, el efecto total de los alimentos en el ritmo circadiano parece implicar tanto al horario en la ingestión de alimentos, como al valor energético de la ingesta, modificándose la sincronización entre el NSQ y los tejidos periféricos.

Como hemos mencionado anteriormente, en la sociedad humana es importante el patrón de alimentación de tres comidas diarias, pero la mayoría de los estudios realizados en animales han utilizado como variables la disponibilidad de comida "*ad libitum"* o restringida a ciertas fases del día. Existen otros estudios que han desarrollado un protocolo de comidas "humanizado" para los roedores. En un estudio se comparó un grupo de ratas alimentadas únicamente con dos comidas al día (equivalentes a la comida y la cena de los humanos) con otro grupo que recibió la misma energía pero distribuida en tres comidas al día. Se observó que en el primer grupo se produjo un retraso en los ritmos de expresión genética del hígado, corazón y tejido adiposo blanco. Del mismo modo, estudios en ratones en los que se usó distintas combinaciones en los horarios de comida, se observó que la primera comida seguida de una restricción temporal de alimentos, proporciona una señal sincronizadora a los tejidos periféricos (Kuroda H. et al., 2012). Estos cambios nos indican que un cambio en la distribución de la comida genera cambios en el ritmo circadiano.

En humanos se ha comprobado que al modificar el patrón alimentario, tanto en el horario de las comidas como en su composición, se modifican los ritmos circadianos del organismo. Se llevó a cabo un experimento en el cual los individuos se alimentaron de tres comidas al día ricas en carbohidratos. El consumo por la mañana aumentó la temperatura corporal y el ritmo cardíaco, en comparación con el consumo por la noche (Krauchi K. et al., 2002). Otro estudio comprobó que un retraso en el horario de tres comidas diarias, retrasa los ritmos de leptina en plasma, debido a cambios en la sincronización del tejido adiposo (Schoeller D.A. et al., 1997). Por otra parte, la composición de la dieta modifica el ritmo circadiano, mostrando que la mezcla de macronutrientes, o una dieta mixta, es necesaria para el procesamiento del alimento en el hígado. El ritmo de este órgano se ve alterado por la glucosa procedente de una dieta mixta, mientras que la ingesta de glucosa al 100% no es suficiente para alterarla (Hirao A. et al., 2009).

Por lo tanto, podemos concluir que una alteración debido a la restricción en la disponibilidad de comida, así como un cambio en el aporte energético adecuado, puede modificar la actividad del núcleo supraquiasmático y/o los relojes periféricos y por lo tanto, el ritmo sueño-vigilia. A pesar de estos avances, sería interesante realizar más investigaciones acerca de los mecanismos mediante los cuales la comida influye en el sistema circadiano.

5.3.2 Papel de la alimentación en otras funciones del organismo.

Por otra parte, se ha observado que la restricción temporal de comida puede modificar la expresión de genes implicados en la carcinogénesis y la progresión tumoral como c-myc y p53. Curiosamente, estudios en ratas con osteosarcoma demostraron que la supervivencia fue mayor en las alimentadas en condiciones de restricción temporal que las que eran alimentadas "*ad libitum".* A pesar de

ello, aún queda por determinar si la restricción temporal alimentaria tiene efecto directo sobre la duración de la vida (Froy O. & Miskin R., 2010).

También se ha observado un aumento de la supervivencia con una dieta de restricción calórica. Un efecto similar se encuentra cuando sometemos a los animales a un ayuno intermitente (1 día con comida "*ad libitum*" y 2 sin ella). Este modelo alimentario previene o retrasa la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como cáncer o diabetes, en algunas especies como roedores y monos (Colman R.J. et al., 2009).

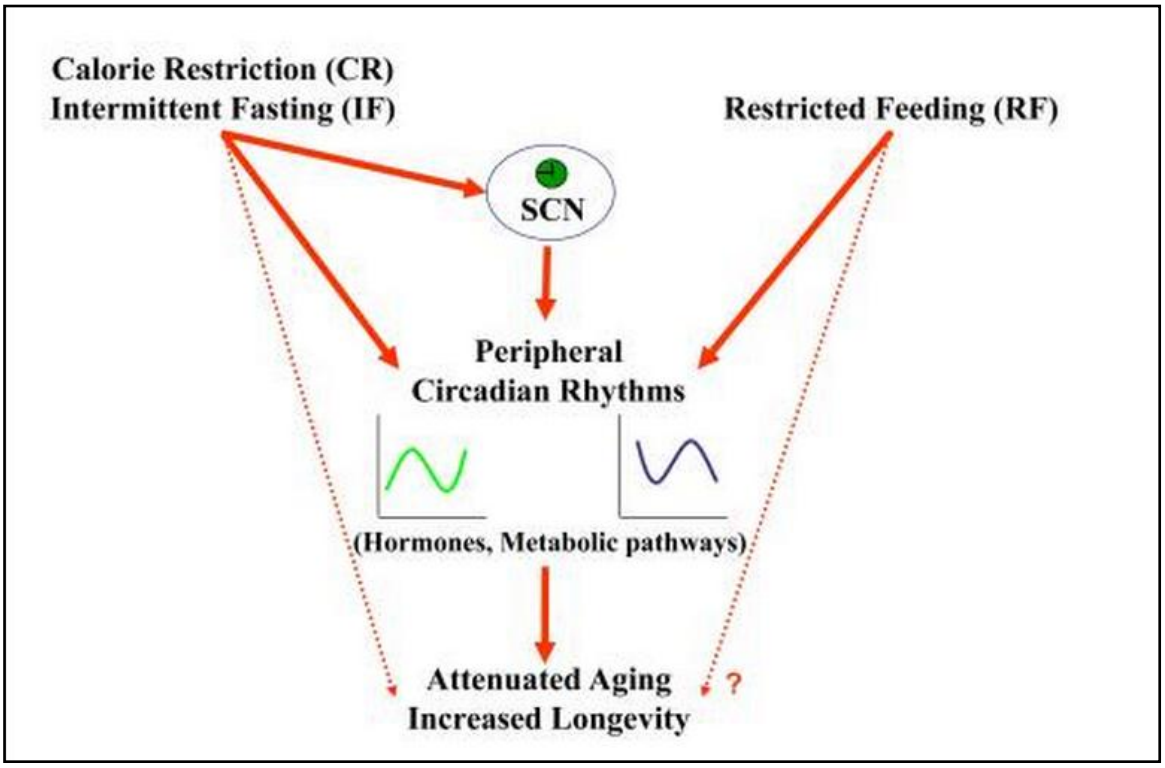

Fig.5. Efectos de los patrones alimentarios en la longevidad a través de la sincronización del núcleo supraquiasmático (SCN) y los relojes periféricos. La restricción calórica (CR) y el ayuno intermitente (IF) influyen tanto en el reloj circadiano endógeno (SCN) como en los tejidos periféricos. Bajo estos patrones de alimentación, el ritmo circadiano puede atenuar el envejecimiento y aumentar la esperanza de vida. La restricción temporal de comida (RF) interviene únicamente en la periodicidad de los tejidos periféricos, y su efecto directo sobre el envejecimiento no está claro (Froy O. & Miskin R., 2010).

En seres humanos, una restricción calórica de larga duración ha demostrado beneficios en factores de riesgo para la aterosclerosis y diabetes mellitus. Aunque existen abundantes teorías acerca de cómo la restricción calórica modula el envejecimiento y la longevidad, los mecanismos aún no están claros (Masoro E.J., 2009). A pesar de ello, podemos afirmar gracias a los estudios realizados, que cambios en los ritmos circadianos pueden modificar el envejecimiento de animales y seres humanos. Su alteración se asocia con manifestaciones negativas mientras que el restablecimiento de los ritmos puede conducir a un aumento de la longevidad (Yamazaki S. et al., 2002) (Fig.5).

Resumiendo, los ritmos circadianos garantizan una homeostasis adecuada en el organismo, y pueden constituir un mediador importante en la atenuación del envejecimiento y en el aumento de la longevidad. En la regulación de estos ritmos circadianos juega un papel importante la alimentación.

5.4 Ritmos circadianos hormonales que regulan el metabolismo.

Determinadas hormonas que regulan el metabolismo corporal contribuyen al balance energético y tienen un patrón de secreción circadiano. Además, algunas de ellas están involucradas en el sueño.

La **leptina** es una hormona descubierta en 1994. Depende del gen Ob (lep) situado en el cromosoma 7. La mutación de este gen da lugar a una forma inactiva de leptina y a obesidad, que desaparece con la administración exógena de leptina (Kaneko K. et al., 2009). Esta hormona se sintetiza principalmente en los adipocitos en respuesta al aumento de grasa en el tejido adiposo. En el SNC la leptina actúa a nivel de un receptor del hipotálamo produciendo una señal de saciedad al inhibir la producción del neuropéptido Y. Esto actúa como una señal de retroalimentación entre el tejido adiposo y el hipotálamo, regulando el balance energético. La secreción de leptina es pulsátil y está regulada por el ciclo de luz-oscuridad. La ablación del NSQ elimina el ritmo circadiano de la leptina en roedores, por lo que el NSQ actúa como un regulador de esta hormona. La leptina alcanza el pico máximo durante el periodo de oscuridad, disminuyendo paulatinamente hasta obtener unos valores mínimos en las primeras horas de la mañana. En la secreción de leptina también juega un papel importante el aporte de sustratos de forma que tras el desayuno, los niveles de leptina comienzan a aumentar lentamente, siendo mayores en la comida y más aún después de la cena (Fig.6). La influencia del patrón de alimentación en la secreción de leptina se ha demostrado con el cambio en el ritmo de las comidas. La privación de comida en un periodo corto de tiempo produce una disminución del RNAm de la leptina, mientras que la alimentación lo devuelve a sus niveles de expresión previos (Schoeller D.A. et al., 1997). Estos cambios de horario actúan de forma rápida sobre la hormona, aunque la leptina está involucrada principalmente en el mantenimiento del balance energético a largo plazo. La leptina también modifica el patrón de sueño. La infusión de leptina a roedores aumenta el sueño no REM y disminuye el sueño REM (Sinton C. M. et al., 1999).

Al igual que la leptina, la **adiponectina** forma parte del grupo de hormonas que reciben el nombre de adipocinas. Las adipocinas son hormonas derivadas de los adipocitos que regulan el metabolismo fisiológico en el cerebro y en múltiples tejidos periféricos. Varias de estas hormonas han demostrado tener un ritmo diario, como la leptina y la adiponectina. Aunque la secreción de estas hormonas es llevada a cabo por múltiples factores como el sueño y la alimentación, un análisis detallado sugiere que existe un componente circadiano en la producción de las adipocinas. Los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan inversamente con la obesidad y los niveles de leptina (Yang W.S., et al., 2001; Matsubara M. et al., 2002). Además, su secreción tiene importantes contribuciones en los cambios diarios de glucosa, aumentando la sensibilidad a la insulina (Harwood H.J. Jr., 2012).

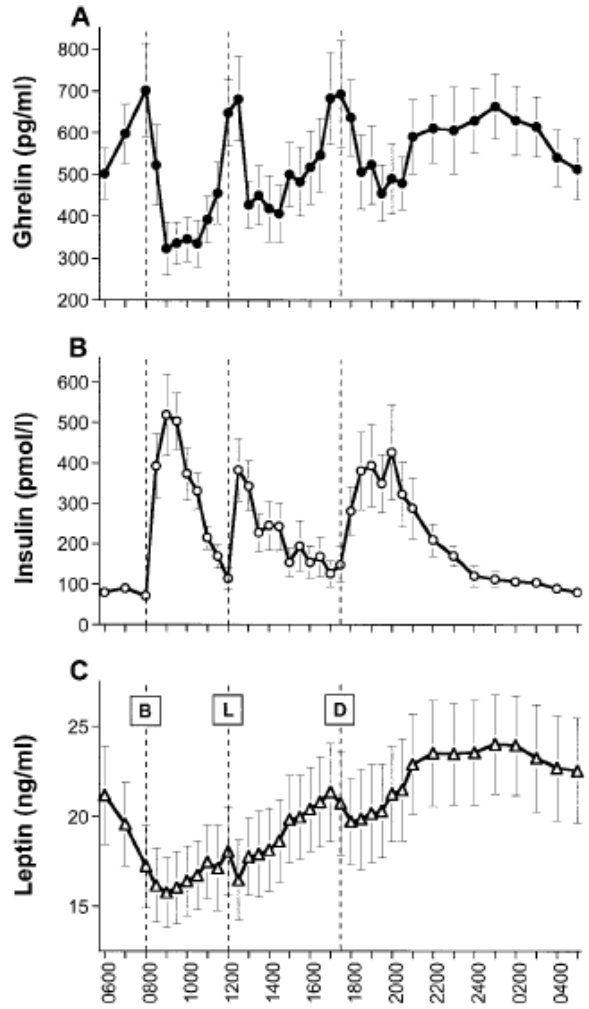

Fig. 6. Niveles de grelina en plasma (A), insulina (B) y leptina (C) durante un periodo de 24 horas. B: desayuno. L: comida. D: cena (Cummings D.E. et al., 2001).

La **insulina** es la hormona peptídica anabólica por excelencia. Sus principales funciones son la síntesis y almacenamiento de glucógeno, lípidos y proteínas, así como la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenolisis. La secreción de insulina se produce cuando aumentan los niveles plasmáticos de glucosa, promoviendo la entrada de ésta a las células (Fig.6). Parece que la secreción de insulina puede estar regulada por los genes reloj, ya que se ha observado que la deleción de los genes positivos del reloj circadiano *Clock* y *Bmal1*, produce una hipoinsulinemia (Marcheva B. et al., 2010), mientras que la deleción de los genes reloj negativos *Per* y *Cry* se asocian con hiperinsulinemia (Zhao Y. et al., 2012). La insulina y la leptina transmiten información al sistema nervioso central acerca del estado nutricional del organismo. Tal como ocurre con la leptina, la administración directa de insulina al SNC reduce la ingesta energética. Diversos estudios han relacionado la insulina con la secreción de leptina. Se ha encontrado que en condiciones fisiológicas, la insulina es un potente regulador de la expresión del gen Ob en cultivos de adipocitos "*in vitro*" (Mantzoros C.S., 1999). Además, estudios efectuados en humanos apoyan la

idea de que, aunque la insulina no produce cambios en los niveles de leptina en forma aguda, sí que lo hace en forma crónica, regulando la síntesis y promoviendo la secreción de leptina por el adipocito (Sinha M.K., 1997). El mecanismo a través del cual la insulina ejerce sus efectos sobre la expresión y secreción de leptina no se conoce, pero una posible explicación es la existencia de un mecanismo de control entre el adipocito y la célula ß pancreática (Kolaczynski J.W. et al., 1996). Otra explicación posible es que la acción se ejerza a través de un efecto modulador del SNC actuando sobre NPY (Friedman J., 1998). Además, la insulina estimula la entrada de aminoácidos neutros (LNAA) al músculo y disminuye la entrada de triptófano, permitiendo que éste llegue al SNC. Esto facilita la síntesis de melatonina y por tanto, favorece el sueño.

La **grelina** es un péptido orexígeno producido en las células oxínticas del estómago, así como en el intestino (Cummings D.E. et al., 2001). Tiene un papel importante en el equilibrio energético ya que aumenta el apetito. Cuando es administrada a roedores, aumenta la ingesta de comida y el peso corporal. Actúa en el núcleo arqueado del hipotálamo activando a las neuronas productoras del neuropéptido Y (NPY) y de la proteína r-agouti (AgRP), el 94% de las cuales expresan receptores para la grelina (Fig.7). Se ha observado que cuando se impide la acción del NPY y de la AgRP en el cerebro, disminuye la potencia orexígena de la grelina (Shintani M. et al., 2001). La secreción de grelina sigue un ritmo circadiano. Muestra un pico justo antes de cada comida y una disminución de su concentración tras la ingesta, alcanzando un nivel valle una hora después de la comida. Durante la fase de oscuridad, se mantienen los niveles circulantes de grelina y disminuyen tras el desayuno (Fig.6). Algunos estudios han mostrado que en hombres jóvenes, aislados de estímulos externos, las concentraciones circulantes de grelina aumentan preprandialmente y disminuyen postprandialmente. Por estos efectos, se le ha atribuido el papel de señalizador del inicio de la ingesta. También se ha demostrado que la mayor concentración de grelina en roedores se produce durante el periodo de descanso (periodo de luz), antes de la fase de alimentación nocturna (Bodosi B. et al., 2004). Las variaciones diarias de la grelina son similares a las de la leptina, con un pico máximo y mínimo en las mismas horas. Ambas hormonas disminuyen sus valores después de la comida, aunque la magnitud de este descenso es mucho mayor en la grelina.

La grelina estimula la actividad somatotrópica y aumenta la concentración de la hormona del crecimiento (GH). En un estudio se observó que tras la infusión de grelina intravenosa, los niveles de GH aumentaron y se produjo un incremento en el sueño no REM con una disminución del sueño REM (Weikel J.C. et al., 2003).

La **GH** fue la primera hormona en la que se demostró un patrón de secreción asociado al sueño. Los niveles de GH son altos durante la noche y alcanzan un pico máximo al inicio del sueño. En un estudio en el que se midió la GH cada 30 segundos durante el sueño, se observó un aumento en el sueño no REM en comparación con el sueño REM (Holl R.W et al., 1991). Además, generalmente, los trastornos del sueño se acompañan de niveles reducidos de GH. Del mismo modo, la GHRH promueve el aumento de la duración del sueño

no REM. Se ha propuesto que la promoción del sueño no REM sea mediada por la liberación de GHRH en el área preóptica (Krueger J.M. et al., 1998).

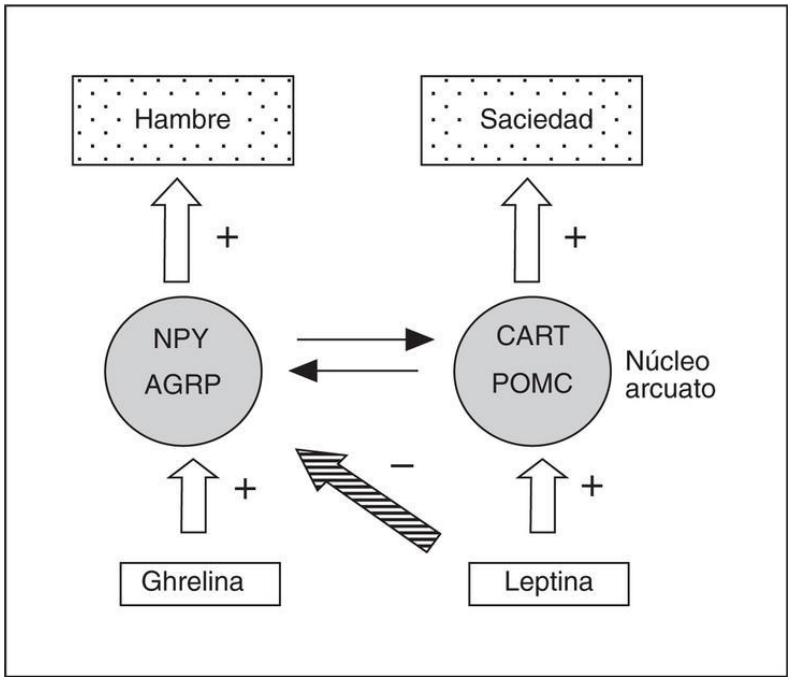

Fig. 7. Los agentes hipotalámicos NPY/AGRP y POMC/CART son capaces de regular el equilibrio energético mediante la modificación del apetito. La grelina y leptina tienen efectos contrarios en su regulación. La grelina aumenta el hambre mientras que la leptina produce saciedad. NPY: neuropéptido Y. AgRP: proteína r-agouti. POMC: proopiomelanocortina. CART: *cocaine and amphetamine related transcript* (Giménez O. & Caixàs A., 2004).

La concentración de **cortisol** sigue un ritmo circadiano definido por pulsos de secreción y caracterizado por alcanzar los valores más altos al final del periodo de oscuridad, disminuyendo durante el día para alcanzar los valores más bajos al acostarse. Se ha observado que la ablación quirúrgica del NSQ suprime completamente el ritmo circadiano de glucocorticoides (GC) en sangre, lo que implica que el NSQ controla la secreción periódica de GC. El NSQ inerva al núcleo paraventricular (NPV) (Buijs R.M. et al., 1999), donde se sintetiza y libera rítmicamente la CRH. Esta hormona hipotalámica estimula la secreción rítmica de ACTH y ésta a su vez, la de cortisol (Fig. 8). También se ha demostrado que la intensidad de la luz influye en la secreción de cortisol. La transición que se produce por la mañana, desde una luz tenue a una brillante, aumenta en un 50% los niveles de cortisol y disminuye la secreción de melatonina. Leproult et al. demostraron que la elevación de cortisol que se produce por la mañana es mayor si aumenta la intensidad de la luz (Leproult R. et al., 2001). Además, otro factor estimulador de la secreción de cortisol es la disminución de la glucemia sanguínea. De este modo, una alteración en el patrón alimenticio puede modificar la secreción de cortisol, por alteración en el NSQ o por disminución de la glucemia, que estimula la secreción de cortisol. Se ha visto que la administración intravenosa de cortisol aumenta el sueño no REM y disminuye el sueño REM. El mecanismo que explica este efecto es que

la administración continua de cortisol inhibe la síntesis y liberación de CRH, y es esta hormona la que modifica el patrón del sueño REM y no REM. Por lo tanto, parece claro que alteraciones en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal modifican la calidad del sueño.

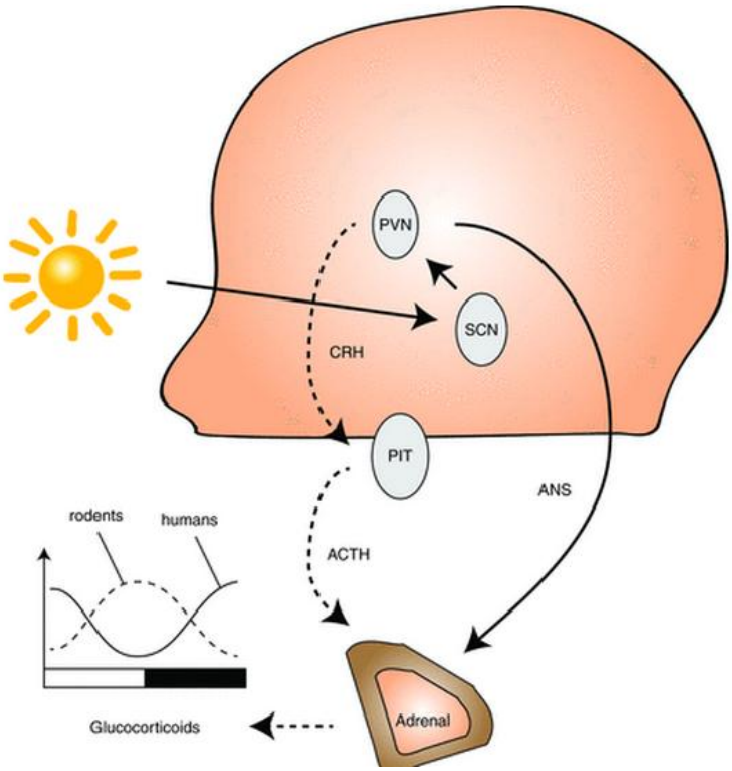

Fig.8. Ritmo circadiano de glucocorticoides (GC). La interacción de los relojes centrales y periféricos en la regulación de la secreción de GC. El núcleo supraquiasmático (SCN) inerva el núcleo paraventricular (PVN) desde donde se libera CRH de forma rítmica, que activa la secreción de ACTH de la hipófisis o pituitaria (PIT). Al mismo tiempo, la inervación autonómica de las glándulas suprarrenales estimula la producción rítmica de GC, junto con la ACTH. ANS, sistema nervioso autónomo (Tsang A.H. et al., 2013).

La **melatonina,** hormona sintetizada en la glándula pineal, alcanza sus valores máximos durante el periodo de oscuridad que, en especies diurnas (como los seres humanos) se relaciona con la fase de descanso o sueño. Por la mañana, cuando comienza el ciclo de luz, la melatonina desciende drásticamente durante los primeros 30 minutos, para después seguir disminuyendo lentamente. Por otro lado, la luz brillante durante la noche inhibe la secreción pineal de melatonina (Tsang A.H. et al., 2013). Por tanto, esta hormona presenta un perfil rítmico de producción y es proporcional al estímulo noradrenérgico nocturno, con valores mínimos diurnos y máximos nocturnos. Debido a los efectos “hipnóticos” y a su eficacia en el tratamiento de algunos trastornos del sueño, es considerada como la “hormona del sueño”, aunque esta denominación sólo es correcta para las especies diurnas. Además, la melatonina también es capaz de modular la producción de GC suprarrenales. En los seres humanos y monos, la administración de melatonina aguda suprime la producción de cortisol (Torres-Farfan C. et al., 2003).

La síntesis de melatonina comienza con la captación del aminoácido triptófano que procede del torrente circulatorio, ingerido en los alimentos. El triptófano es hidroxilado en la mitocondria por la triptófano-hidroxilasa (TPH) dando lugar a 5-hidroxitriptófano. La mayor parte del 5-hidroxitriptófano resultante se convierte en serotonina en el citosol, gracias a la intervención de una enzima descarboxilasa (AADD). Tras ello, la serotonina es acetilada por la arilalquilamina-N-acetiltransferasa (AANAT) y se produce N-acetilserotonina, metabolito que es O-metilado por otra enzima, la hidroxiindol-O-metiltranferasa (HIOMT). Esto da lugar a la melatonina (Fig. 9).

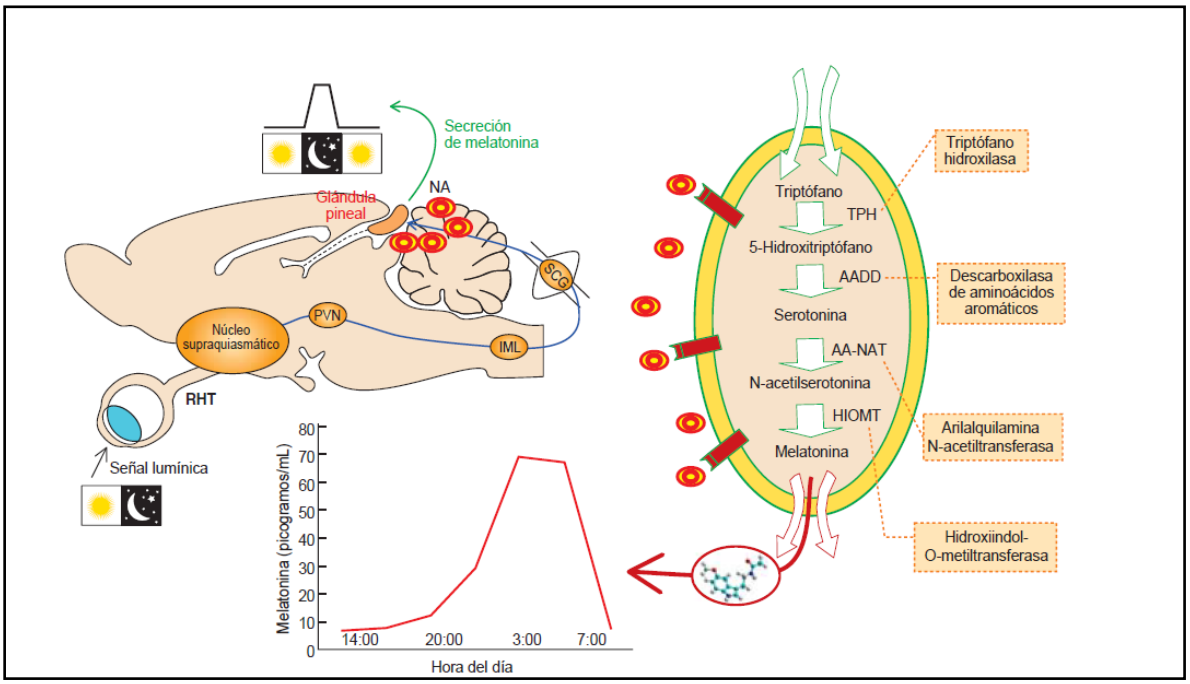

Fig. 9. La actividad de la glándula pineal depende de las condiciones lumínicas. La luz inhibe la producción de melatonina mientras que la oscuridad la aumenta. La retina informa del estado lumínico y emite la información hasta la pineal mediante la vía retino hipotalámica, en la que intervienen el nervio óptico, el núcleo supraquiasmático y el ganglio cervical superior (SCG). La síntesis de la melatonina se desarrolla en cuatro reacciones, tras las cuales se difunde al exterior siguiendo un gradiente de concentración y se distribuye por todos los compartimentos del organismo. TPH, triptófano hidroxilasa; AADD, descarboxilasa de aminoácidos aromáticos; AANAT, arilalquilamina-N-acetiltransferasa; HIOMT, hidroiindol-O-metiltransferasa (Guerrero J.M. et al., 2007).

Está claro que la melatonina tiene un papel muy importante en el ritmo sueño-vigilia y que la síntesis de melatonina depende de entre otros factores, de la presencia de triptófano. Por lo tanto, una nutrición inadecuada, con déficit de triptófano puede alterar el sueño. Además, la administración de melatonina transdérmica o de liberación mantenida reduce la latencia del sueño, aumenta el tiempo total de sueño y mejora su mantenimiento. En un estudio realizado en personas sanas a las que se les administró melatonina exógena, la eficiencia del sueño mejoró en un 88%. Sin embargo, se constató que la melatonina no afecta de manera significativa a la proporción de sueño REM y no REM (Van

Cauter E. et al., 1992). Se hablará más detenidamente de la melatonina en el apartado de ciclo sueño-vigilia.

En resumen, muchos componentes del sistema endocrino muestran una variación circadiana, tanto en especies nocturnas (roedores) como en diurnas (humanos) (Fig. 10). Los ritmos circadianos de las hormonas mencionadas anteriormente están relacionados con la alimentación y por lo tanto, cambios en el patrón alimentario pueden modificar los ritmos de secreción. Además, muchas de estas hormonas producen efectos en las distintas fases del sueño, por lo que modifican el patrón del sueño. La grelina y la leptina muestran un ritmo de secreción similar, con valores bajos por el día, y elevados durante la noche. Sin embargo, su acción sobre el núcleo arqueado del hipotálamo es opuesta, la grelina estimula el apetito mientras que la leptina produce saciedad. En cuanto a la influencia en el sueño, ambas hormonas producen un aumento del sueño no REM y una disminución del sueño REM. Por su parte, la insulina muestra un patrón de secreción con picos postprandiales y niveles bajos durante la noche. Además, la insulina favorece la entrada de triptófano al SNC, que facilita la síntesis de melatonina y por tanto, aumenta la duración del sueño. Por otro lado, cuando la glucemia disminuye, se estimula la producción de cortisol, hormona relacionada con la vigilia. Sin embargo, cuando se produce una infusión continua de cortisol, aumenta el sueño no REM y disminuye el sueño REM.

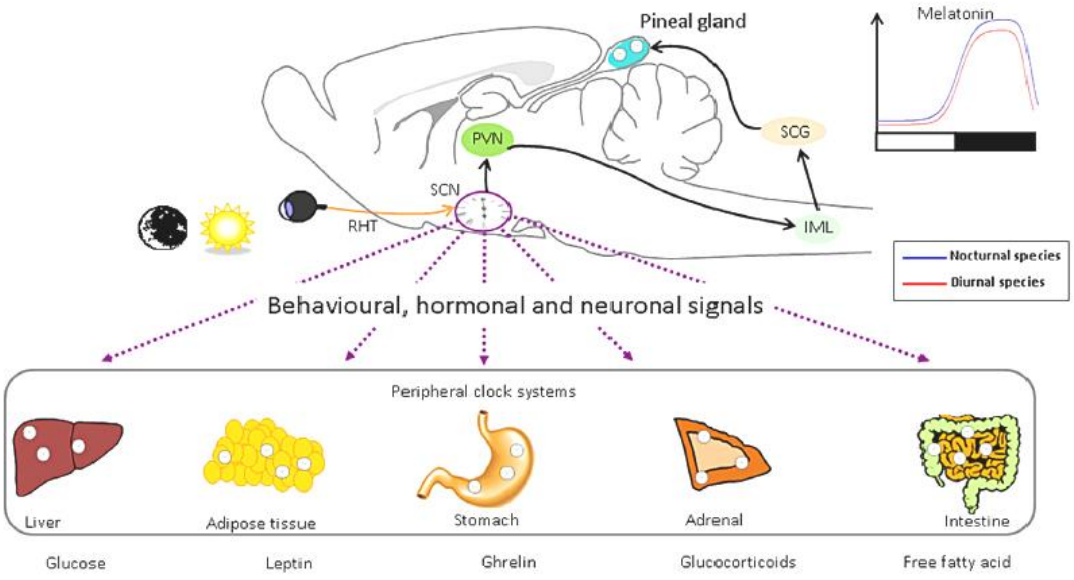

Fig. 10. El ritmo circadiano de la melatonina y las conexiones entre el reloj central y algunos órganos periféricos que liberan hormonas. La retina recibe información lumínica y la conduce hasta el núcleo supraquiasmático (SNC) a través del tracto retinohipotalámico (RTH). El núcleo supraquiasmático regula la liberación nocturna de melatonina por la glándula pineal. Como se observa en la gráfica, el ritmo de secreción de melatonina es igual en especies diurnas (línea roja) como en nocturnas (línea azul). El núcleo supraquiasmático comunica todo el sistema periférico en el hígado, tejido adiposo, estómago, glándulas adrenales e intestino para generar los ritmos plasmáticos de la glucosa, leptina, glucocorticoides, grelina y ácidos grasos libres, a través de señales de comportamiento, hormonales y neuronales (Jha P.K et al., 2015).

5.5 Ritmos circadianos del metabolismo corporal.

El ritmo metabólico diario sigue un patrón circadiano definido por las hormonas metabólicas que, a su vez, marcan el ritmo circadiano de los sustratos. A continuación expondremos los ritmos circadianos de los sustratos y del metabolismo hepático, órgano fundamental en el metabolismo global del organismo.

5.5.1 Ritmo circadiano de la glucosa.

El ritmo metabólico diario mejor caracterizado en humanos es el de la homeostasis de la glucosa. La concentración plasmática de la glucosa muestra un ritmo diario que se produce de forma opuesta entre los animales diurnos y nocturnos. En los seres humanos se producen concentraciones plasmáticas altas justo antes del periodo de actividad (un pico antes de despertar), el llamado “fenómeno del alba” (Arslanian S. et al., 1990). La tolerancia a la concentración elevada de glucosa es mayor por la mañana, y va decayendo a medida que avanza el día. Este ritmo diario no depende de cambios en la función gastrointestinal, si no que aparece como resultado de la utilización de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Estudios en humanos han demostrado que la sensibilidad a la insulina también varía a lo largo del día. Por tanto, la sensibilidad de los tejidos a la insulina y la tolerancia a la glucosa son más eficientes por la mañana comparado con la tarde (Van Cauter E. et al., 19r597).

5.5.2 Ritmo circadiano del metabolismo lipídico.

Además de la homeostasis de la glucosa, la regulación de los lípidos plasmáticos también posee un ritmo diario y, al igual que en la glucosa, son opuestos entre los seres humanos y roedores. Se han observado cambios en la concentración postprandial de triacilglicéridos (TAG), que varía dependiendo del día o de la noche. La ingesta de comida por la noche produce un aumento de TAG en plasma. Este aumento se mantiene elevado durante más tiempo que si la comida se administra durante el día. La base fisiológica de las diferencias temporales en los niveles de TAG postprandial no son debidas a la absorción en el intestino de los lípidos, si no que siguen un ritmo circadiano. En un estudio realizado en humanos, se mostró que se produce un aumento en la concentración plasmática de los niveles de ácidos grasos libres debido a la actividad lipolítica por la noche, y que sus variaciones persisten también durante el ayuno.

Además, se ha sugerido que los lípidos participan en el control del ritmo circadiano (Adamovich Y. et al., 2015). Su evidencia fue demostrada a partir de estudios realizados en ratones, en los que se observó que una dieta rica en grasas produjo una alteración del reloj circadiano, incluyendo la pérdida de oscilación en sus genes reloj (Mendoza J. et al., 2008).

Se ha demostrado que los relojes circadianos están presentes en el tejido adiposo, tanto en el blanco como en el marrón (Zvonic S. et al., 2006). Estudios moleculares recientes establecieron la participación de *Bmal1* en el control de la lipogénesis y del metabolismo lipídico. La pérdida de expresión de *Bmal1* condujo a una disminución de la expresión génica de varios factores

lipogénicos. Por otra parte, la sobreexpresión de *Bmal1* en adipocitos incrementó la actividad de síntesis de lípidos. Por tanto, *Bmal1* (regulador importante de los ritmos circadiano) cumple un papel importante en la regulación de la lipogénesis en los adipocitos (Shimba S. et al., 2005). Otro vínculo importante entre el reloj circadiano y el metabolismo lipídico es REV-ERBα. Éste es un factor de transcripción proadipogénico, cuyos niveles aumentan durante la diferenciación de adipocitos (Preitner N. et al., 2002). Su expresión tiene variaciones diurnas en el tejido adiposo y en el hígado de rata. REV-ERBα actúa facilitando la expresión de los genes PPARγ (receptor γ activado del factor proliferador de peroxisomas) durante la diferenciación de los adipocitos. Además del papel de en la diferenciación de adipocitos, REV-ERBα es un componente del sistema circadiano y actúa como regulador negativo de *Bmal1*. PPARα también desempeña un papel en la vía metabólica lipídica. El heterodímero CLOCK-BMAL1 estimula la expresión de PPARα, que posteriormente se une a su receptor y activa la transcripción de *Bmal1* (Canaple L. et al., 2006). De esta forma, PPARα regula la lipogénesis de forma indirecta. PPARα también regula la transcripción de otros genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, mediante la unión a ácidos grasos endógenos (Lefebvre P. et al., 2006). Por tanto, el ritmo circadiano de PPAR es un ejemplo de la relación recíproca entre los procesos metabólicos circadianos y de los lípidos.

Se observó a partir de otro estudio, que al final de la fase de actividad, las ratas tenían una mayor preferencia por las grasas, seguido por las proteínas y los hidratos de carbono. Sin embargo, tras un periodo de ayuno, las ratas preferían una fuente de energía que pudieran asimilar más rápidamente, como los hidratos de carbono. Un efecto similar a lo observado en ratas en la selección de macronutrientes, se observó en humanos. En éstos existe una preferencia por los hidratos de carbono en el desayuno, mientras que en la cena tienen preferencia por las grasas. Teniendo en cuenta que nuestra tolerancia a la glucosa empeora a medida que se acerca la hora de dormir y el tránsito intestinal va más lento, resulta lógico que la cena no contenga abundantes carbohidratos (Adamovich Y. et al., 2015).

En resumen, las variaciones de lípidos en plasma poseen oscilaciones diarias que dependen del ritmo circadiano. La disrupción de este ritmo está asociada con una alteración en la homeostasis de los lípidos. Además, algunos estudios sugieren que una dieta rica en grasas puede interrumpir el ritmo circadiano en mamíferos, lo que apunta a que los lípidos tienen implicaciones en las funciones del reloj circadiano.

5.5.3 Ritmo circadiano del metabolismo hepático.

El hígado mantiene la homeostasis en los mamíferos. Una de las funciones del hígado es mantener la concentración de la glucemia dentro de los parámetros fisiológicos. Para ello, el hígado capta la glucosa para reponer los depósitos de glucógeno y, el exceso, transformarlo en grasa. A su vez, el hígado aporta glucosa hacia la sangre cuando la concentración está por debajo de los valores fisiológicos.

Tanto la síntesis de glucógeno en el hígado como la gluconeogénesis hepática muestran ritmos diarios, es decir, el ritmo circadiano juega un papel importante en la regulación de la glucemia. Las dos hormonas principales en la homeostasis de la glucosa, insulina y glucagón, poseen ritmos circadianos y modifican el metabolismo hepático. El glucagón aumenta la concentración de glucosa en sangre estimulando la glucogenolisis y la gluconeogénesis en el hígado. La insulina ejerce el efecto opuesto, aumentando la captación de glucosa no sólo en el hígado, sino también en el músculo y en el tejido adiposo. Además, muchos genes que codifican enzimas claves en el metabolismo de la glucosa, muestran una variación circadiana en el hígado (Lamia K.A. et al., 2008).
Se ha demostrado que el componente PER2 del reloj circadiano interacciona con varios receptores nucleares y puede afectar a la expresión de una variedad de genes metabólicos como, por ejemplo, el gen de la glucosa-6-fosfatasa (Schmutz I. et al., 2010). En este sentido, se ha visto que PER2 se une al gen de la glucosa-6-fosfatasa, enzima clave en la salida de glucosa desde el hígado.

6 CICLO SUEÑO-VIGILIA

La sincronización de la fisiología del organismo al ciclo luz-oscuridad se considera un proceso de adaptación clave, que coordina los ritmos de todo el organismo.

El ciclo sueño-vigilia es un caso típico de ritmo biológico sincronizado por la melatonina. Como se ha mencionado anteriormente, la síntesis de melatonina en la glándula pineal está controlada por el núcleo supraquiasmático (NSQ), que se sincroniza por el ciclo luz-oscuridad a través del tracto retino hipotalámico. Durante la noche, el núcleo supraquiasmático envía señales neurales a través de una vía multisináptica, la vía retino-hipotalámico-pineal. Ésta consta del núcleo paraventricular hipotalámico (NPV), las células intermediolaterales y el ganglio cervical superior, que se proyecta sobre la glándula pineal e induce en ella la liberación nocturna de noradrenalina (Fig. 11). Los pinealocitos segregan melatonina por la noche en respuesta a la liberación de noradrenalina. La unión de la noradrenalina a sus receptores específicos situados en las membranas de los pinealocitos (células de la glándula pineal que segregan la melatonina) promueve la activación de la síntesis de melatonina.

El ciclo sueño-vigilia se regula mediante una compleja red neuronal que induce activaciones e inhibiciones dando como resultado la vigilia o el sueño. Podemos hacer una división de los neurotransmisores en dos grupos, los que promueven la vigilia como la noradrenalina (NA), acetilcolina (Ach) y dopamina, y los que promueven el sueño como GABA, adenosina y óxido nítrico (NO) (Peuhkuri K. et al., 2012).

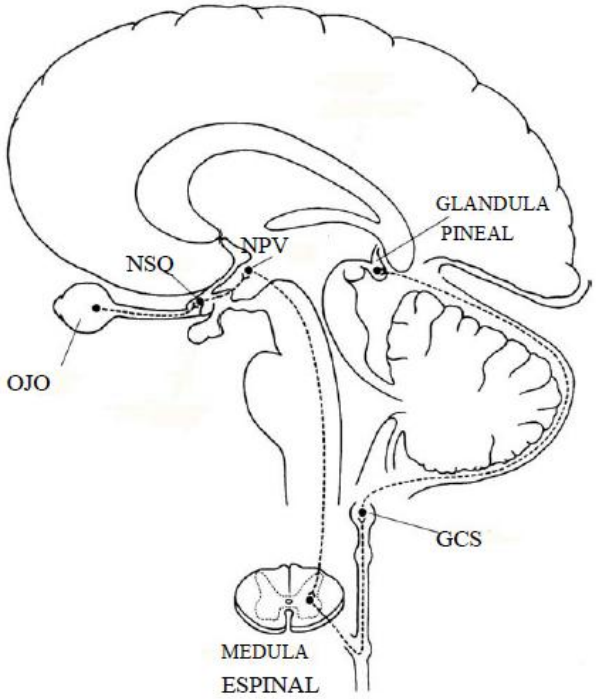

Fig. 11. Vía retino hipotalámica. NSQ: núcleo supraquiasmático. NPV: núcleo paraventricular. GCS: ganglio cervical superior (Hofman M.A., 2000).

La vigilia se mantiene fundamentalmente gracias a la actividad del sistema reticular activador ascendente (SARA), el tallo cerebral y el hipotálamo posterior. Los neurotransmisores principales implicados en este proceso son la NA, la dopamina y la Ach. En el hipotálamo posterior y lateral se sintetizan hipocretinas u orexinas (Datta S., 2010), que inician la activación y el despertar e inactivan el sueño. El locus cerúleo (LC) del tallo cerebral también está relacionado con la vigilia. Las neuronas del LC que contienen NA se encuentran muy activas durante la vigilia, produciendo una mayor velocidad de descarga, mientras que durante el sueño permanecen silentes. Las lesiones en el LC producen hipersomnia, aumentando el sueño no REM y REM (Petit J.M. & Magistretti P.J., 2016). Por tanto, el estado de vigilia se produce mediante la liberación de neurotransmisores excitatorios, que se activan simultáneamente de forma difusa.

El sueño puede ser favorecido tanto por la inhibición de los mecanismos de activación de la vigilia como por aumento de los factores que promueven el sueño, ya sea por la dieta u otros medios (Peuhkuri K. et al., 2012). El sueño se origina cuando las neuronas que producen hipocretinas son inhibidas por diversos mecanismos. Las descargas GABAérgicas originadas en el núcleo ventrolateral del hipotálamo, actúan como un interruptor en el comienzo del sueño. GABA desempeña el papel principal en la reducción de excitabilidad neuronal a lo largo del sistema nervioso y en el inicio del sueño. Intervienen también los núcleos serotoninérgicos del rafe del tronco cerebral. En general, la serotonina suprime el sueño, pero existen 15 receptores diferentes por lo que tiene variados efectos (Jones B.E., 2011). Una de las formas más potentes de la serotonina para regular el sueño es mediante cambios en la concentración

de la melatonina, ya que la serotonina es un producto intermedio en su producción, tal como se muestra en la figura 9. Los efectos de la melatonina comparten esa activación de GABA que ocurre en diferentes áreas cerebrales, incluyendo el NSQ, lo que puede ser un efecto de la melatonina en el inicio del sueño. Además, la melatonina inhibe la activación de las neuronas hipocrinéticas, favoreciendo una disminución de la actividad cortical y la aparición de sueño. Atendiendo a las propiedades hipnóticas de la melatonina, estudios muy bien controlados indican que dosis bajas de melatonina (5 µg) inducen somnolencia en sujetos sanos (Dollins A.B. et al., 1994). La participación de los receptores de membrana en los efectos de la melatonina es importante. Se han identificado dos subtipos principales de receptores de melatonina en mamíferos, MT1 y MT2. Aparentemente, MT1 es el subtipo más importante para mediar los efectos circadianos de la melatonina. Sin embargo, la deleción del gen que codifica para MT1 en ratones no elimina los efectos de la melatonina, lo que implica que los receptores MT2 también se relacionan con estas funciones. Estos efectos mediados por el receptor se asocian a la inducción del sueño que produce la melatonina. Resumiendo, para la generación del sueño se produce una desactivación progresiva de SARA, disminuyendo la actividad motora y generándose las ondas lentas típicas del sueño no REM.

El ciclo sueño-vigilia está determinado por la expresión de genes concretos que constituyen el oscilador circadiano. Así, mutaciones en los genes *Per*, *Clock*, *Bmal1* y *Cry1* dan lugar a alteraciones en la duración del ritmo, en la hora de inicio del sueño y en su fragmentación. Se considera que la sincronización de los ritmos circadianos por la melatonina se realiza en base a cambios rítmicos en la expresión de alguno de dichos genes reloj. El gen *Per1* se expresa rítmicamente y de forma paralela al ritmo de melatonina. Varios experimentos, como la extirpación de la pineal o la administración de melatonina por el día, anularon dicho ritmo. La pérdida el ritmo circadiano de melatonina afectaría a la expresión rítmica de *Per1*. Otros experimentos han demostrado que los ratones con deficiencia en MT1 (receptor de melatonina) son incapaces de mantener el ritmo de *Per1*. La expresión del gen *Cry1* es también rítmica, con un pico que ocurre al inicio de la fase de oscuridad y que se relaciona directamente con el aumento de los niveles de melatonina producidos a esa hora. No se sabe muy bien cómo la melatonina controla a *Cry1*.

Por tanto, el sueño se induce fundamentalmente mediante la hormona melatonina, que inhibe a las hipocretinas u orexinas.

7 APORTE ENERGÉTICO DURANTE EL RITMO SUEÑO-VIGILIA

En mamíferos, el ritmo metabólico (activación e inactivación de determinadas rutas metabólicas) coincide con ciclo sueño-vigilia y con el ciclo de alimentación-ayuno. El período de vigilia y de alimentación coincide con un estado de aumento de la síntesis y almacenamiento de sustratos, mientras que el sueño (inactividad) y el ayuno se corresponden con el catabolismo. Los alimentos ingeridos durante el periodo activo aseguran la absorción y almacenamiento de los substratos energéticos como los carbohidratos, lípidos y aminoácidos, necesarios para mantener una alta tasa metabólica, mientras que durante el periodo de descanso los substratos almacenados como el

glucógeno y la grasa, son metabolizados para mantener el gasto energético basal.

El NSQ controla los ritmos fisiológicos de la luz-oscuridad asociados con la homeostasis energética, incluyendo el ritmo sueño-vigilia, alimentación-ayuno, metabolismo de la glucosa y de lípidos, o la secreción de insulina. A su vez, cambios en el aporte de sustratos modifica la actividad de los relojes periféricos y del reloj central, modificando el ritmo sueño-vigilia (Jha P.K. et al., 2015).

7.1 Papel de los astrocitos en el ciclo sueño-vigilia.

Los astrocitos son las células gliales más abundantes en el sistema nervioso central (SNC). Estas células de morfología estrellada envuelven con sus procesos citoplasmáticos a las neuronas vecinas, vasos sanguíneos y dan lugar a la glía marginal. Siempre ha habido problemas para definir su función y el papel que ejercen en el SNC. Al principio, se consideraba a los astrocitos como un sistema de soporte neuronal. Actualmente se conoce que los astrocitos presentan una actividad importante en la fisiología cerebral, mediante el control de la homeostasis del sueño y el control del metabolismo neuronal. Responden rápidamente a disfunciones metabólicas y tienen un papel importante en la producción de energía para la sinapsis, que es la base del funcionamiento del sistema nervioso. La capacidad de los astrocitos para liberar transmisores químicos recibe el nombre de gliotransmisión. Por medio de la gliotransmisión, estas células modulan la actividad neuronal. El ajuste de energía de los astrocitos a las necesidades energéticas neuronales es llevada a cabo a través de diferentes mecanismos agrupados bajo el término de "acoplamiento neurometabólico" (NMC, *neurometabolic coupling*). Estos mecanismos NMC son importantes para asegurar el funcionamiento sináptico normal cuando las neuronas se someten a cambios rápidos y repetitivos producidos por el ciclo sueño-vigilia.

Según su organización neurovascular, los astrocitos tienen un papel importante captando la actividad sináptica de la neurona. Aportan a la neurona moléculas vasodilatadoras como el óxido nítrico y prostaglandinas. Sin embargo, tiene mayor importancia su función glicolítica (Petit J.M. & Magistretti P.J., 2016). En las células diferenciadas, los productos finales y el balance energético depende de la presencia o ausencia de oxígeno. En condiciones aeróbicas, la glucosa se convierte en dos moléculas de piruvato, dos moléculas de ATP y dos coenzimas reducidos ($NADH_2$). El piruvato se transforma en acetil CoA y entra en el ciclo de Krebs, mientras que los $NADH_2$ se oxidan. El balance total de una molécula de glucosa por esta vía es de 38 moléculas de ATP. En condiciones anaeróbicas, las células diferenciadas producen cantidades importantes de ácido láctico. Las dos moléculas de piruvato, por la acción de la enzima lactato-deshidrogenasa (LDH), se transforman en dos de ácido láctico y el balance global energético es de dos moléculas de ATP. En las células indiferenciadas, como las células cancerosas, el lactato se produce en grandes cantidades aunque la célula tenga suficiente oxígeno disponible. Esto se conoce como "glicolisis aeróbica o efecto Warburg", aunque en realidad el metabolismo se realiza sin consumo de oxígeno (Fig. 12).

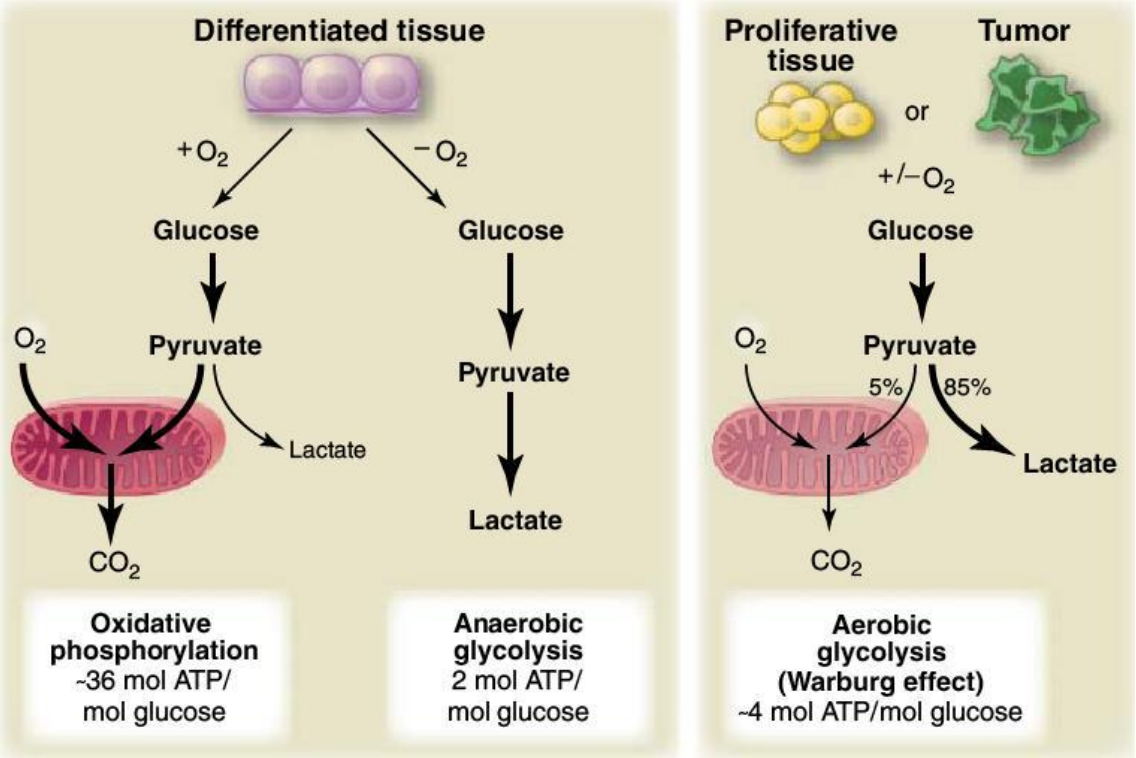

Fig.12. Representación esquemática de las diferencias entre la fosforilación oxidativa, glicolisis anaeróbica y la "glicolisis aeróbica o efecto Warburg". En presencia de oxígeno, los tejidos diferenciados, o no proliferativos, metabolizan la glucosa a piruvato mediante la glucolisis, y transforman el piruvato a CO2 por el proceso de fosforilación oxidativa. En este proceso el oxígeno es esencial. Cuando el oxígeno es limitado, las células pueden producir lactato a partir del piruvato, fuera de la mitocondria (glicolisis anaeróbica). La producción de lactato hace que se produzca menor cantidad de ATP en comparación con la fosforilación oxidativa, pero de forma rápida. El efecto Warburg se observa en células indiferenciadas, entre ellas las tumorales. Éstas, convierten la mayor parte de la glucosa en lactato, independientemente de la presencia de oxígeno. Las mitocondrias siguen siendo funcionales y se produce la fosforilación oxidativa, pero en menor proporción. Por tanto, se genera menor cantidad de ATP pero de forma inmediata (Vander Heiden M.G. et al., 2009).

El aumento de la actividad sináptica conlleva un aumento de las necesidades energéticas por parte de la neurona, y aumenta en el astrocito la llamada "glucolisis aeróbica" y, por lo tanto, la producción de ácido láctico. Este ácido láctico pasa a la neurona como sustrato energético (Vaishnavi S.N. et. al., 2010). Desde el punto de vista del metabolismo de la glucosa, los astrocitos tienen función glicolítica, produciendo lactato en presencia de oxígeno, mientras que las neuronas tienen función oxidativa. Las neuronas no son capaces de regular la glicolisis debido a que la fosfofructoquinasa (PFK), esencial para la regulación de la glicolisis (regula el paso de la glucosa-6-fosfato en fructosa 1, 6-difosfato), es ineficiente. Además, el mantenimiento de una alta tasa glicolítica representa un mayor riesgo para las neuronas que para los astrocitos, ya que se genera un subproducto tóxico, metilglioxal (MG), que está relacionado con enfermedades neurodegenerativas. La degradación de MG es llevada a cabo por dos enzimas, glicosilasa 1 y glicosilasa 2, presentes en los astrocitos. De esta forma, los astrocitos son más resistentes a la toxicidad producida por MG que las neuronas (Allaman I., et al., 2015). El

lactato formado en el astrocito pasa a la neurona y tras su transformación en piruvato, entra en el ciclo de Krebs. De esta forma, la neurona es capaz de generar energía (Fig.13) sin formar el subproducto tóxico, metilglioxal (MG), que, como ya hemos indicado anteriormente, está relacionado con enfermedades neurodegenerativas.

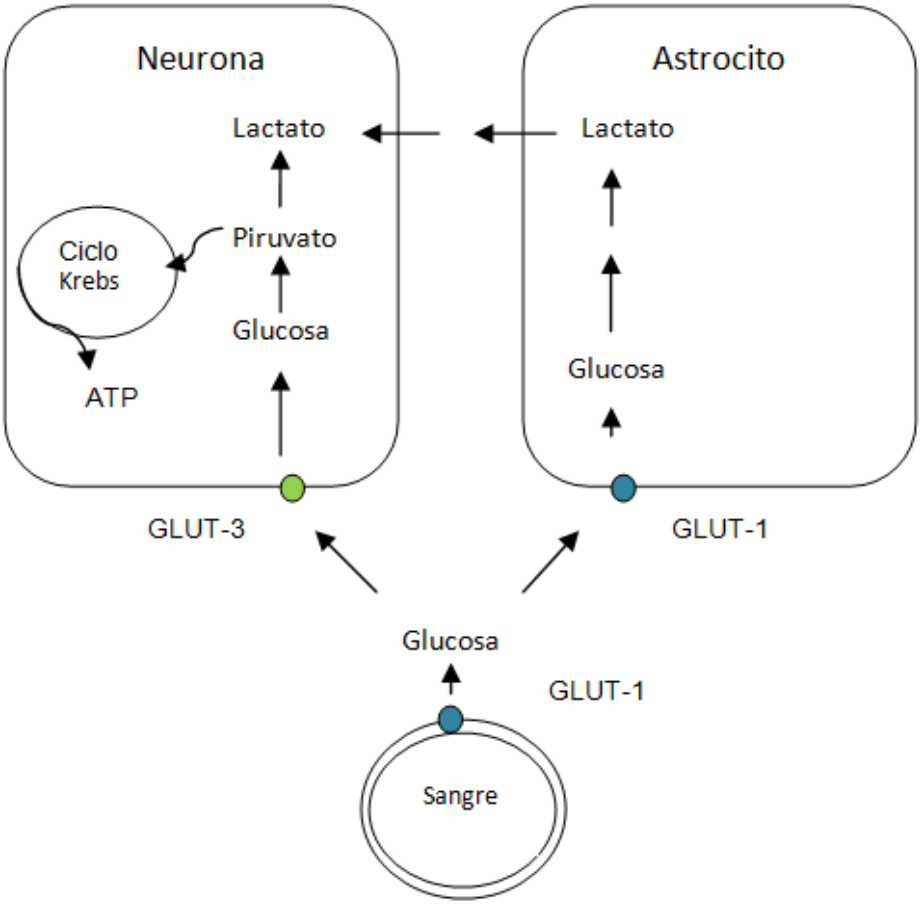

Fig.13. Metabolismo de la glucosa en el astrocito y la neurona. La glucosa plasmática entra libremente al astrocito, donde se transforma a lactato a través de la llamada “glicosis aeróbica”. El lactato pasa a la neurona y es utilizado como sustrato energético.

Durante el sueño, las neuronas disminuyen su demanda energética y se produce una disminución de la glicolisis en los astrocitos. Los astrocitos son los responsables de la homeostasis energética del cerebro y tienen un papel importante ajustando el suministro de energía y el flujo sanguíneo cerebral a las variaciones de la actividad neuronal. Las investigaciones para determinar el metabolismo energético en el cerebro, han sido enfocadas principalmente en el metabolismo de la glucosa, valorando las variaciones extracelulares de los niveles de lactato. Por lo tanto, la medida del ácido láctico nos permite valorar el estado del sueño-vigilia.

Resumiendo, los astrocitos tienen un papel fundamental en la regulación del ciclo sueño-vigilia.

7.2 Consumo de glucosa cerebral durante el ciclo sueño-vigilia.

La principal fuente de energía de nuestro cerebro es la glucosa. Ésta entra a través del gradiente de glucosa y es independiente de la acción de la insulina. Por lo tanto, la medida del consumo de glucosa nos indica la actividad neuronal. Como además el metabolismo cerebral disminuye desde el estado de vigilia hasta el sueño no REM, se han realizado experimentos dirigidos unos, a medir el consumo de glucosa en las diferentes fases del sueño, y otros a valorar la concentración de glucosa cerebral.

Estudios realizados en animales muestran que durante el sueño no REM, el consumo cerebral de glucosa disminuye, en comparación con la vigilia y el sueño REM. Estos resultados van en consonancia con las ondas de baja frecuencia que se observan en el EEG durante el sueño no REM. Existen estudios que han sido realizados en humanos con resultados similares (Nofzinger E.A. et al., 2002).

Durante el sueño no REM (y también en el sueño REM) se produce un aumento del consumo del glucosa en las regiones límbicas (amígdala, hipocampo e hipotálamo) que refleja el procesamiento de la memoria que se produce en estas etapas. Además, la actividad metabólica mantenida durante el sueño en las áreas límbicas tiene relación con el contenido emocional de los sueños de la fase REM.

En un experimento realizado con ratones, se observó que los ratones que se mantenían despiertos dos horas después de una privación total del sueño tenían un mayor consumo de glucosa que aquellos ratones que dormían después de la privación del sueño (Vyazovskiy V.V. et al., 2008). Por tanto, un mayor consumo de glucosa refleja mayor actividad sináptica durante la vigilia. Sin embargo, una privación excesiva de sueño puede producir una disminución en el consumo posterior de glucosa en ganglios basales, tálamo y corteza prefrontal. Esto se demostró en un estudio realizado en humanos a los que se les privó del sueño durante 32 horas. El resultado anterior fue confirmado por Thomas y sus colaboradores al observar una disminución en el consumo de glucosa en la corteza prefrontal, tras 24 horas de privación de sueño (Thomas M. et al., 2000). Este efecto puede deberse a las alteraciones cognitivas producidas por la falta muy prolongada de sueño.

En cuanto a las variaciones extracelulares de la glucosa cerebral, ([Glu]), en un estudio en ratas, se observó que se produce un aumento significativo de [Glu] durante el sueño no REM y una disminución en el sueño REM, comparado con la concentración en el estado de vigilia (Netchiporouk L. et al., 2001). Otros resultados similares describen un aumento gradual en [Glu] durante el sueño no REM, mientras que en REM hay una disminución progresiva (Naylor E. et al., 2012). Durante los episodios de vigilia, un estudio más preciso se demostró que [Glu] tenía cambios bifásicos con un marcado descenso en la primera fase, seguido de un aumento más lento (Naylor E. et al., 2012).

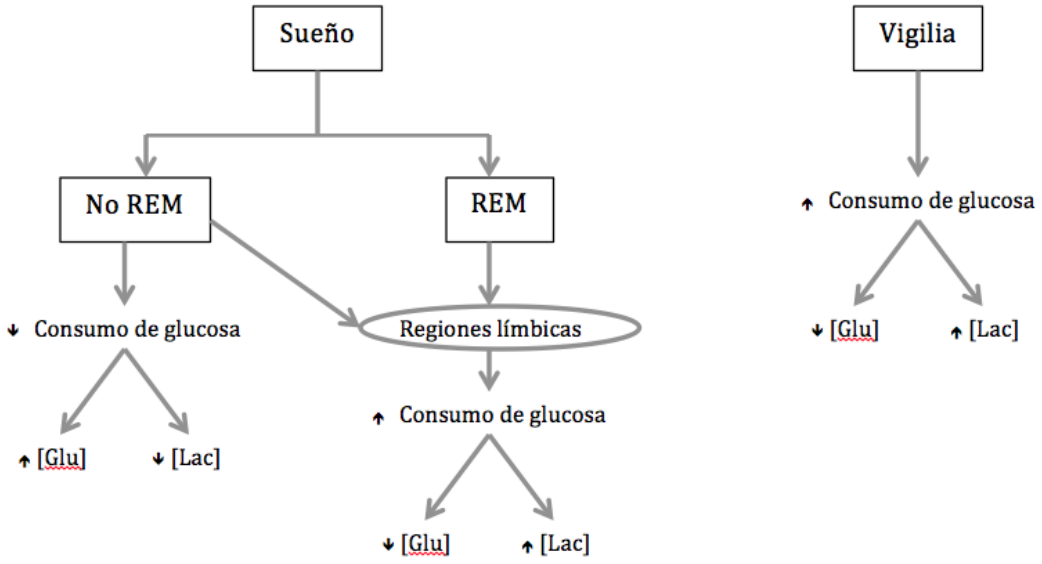

Fig.14. Variaciones en el consumo y concentración de glucosa, y en la concentración de lactato dependiendo de las etapas del ciclo sueño-vigilia. Cuanto mayor sea la activación neuronal, se producirá un mayor consumo de glucosa, por lo que su concentración, ([Glu]), disminuirá. Sin embargo, la concentración de lactato, ([Lac]), aumentará debido a la glicolisis que se produce en los astrocitos.

La [Glu] muestra variación en el periodo de 24 horas. Durante el despertar, se produce una disminución de la misma que va en consonancia con la disminución que se produce durante el periodo activo debido al consumo del sustrato en los astrocitos por la estimulación neuronal (Bittner C.X. et al., 2011). La recuperación de [Glu] al final de la vigilia o fase activa, se debe a un equilibrio entre la glicolisis, síntesis de glucógeno y energía utilizada por las neuronas.

En resumen, el ritmo sueño-vigilia condiciona el metabolismo de la glucosa y es llevado a cabo principalmente por los astrocitos. Durante el sueño no REM se produce una disminución en el consumo de glucosa, mientras que [Glu] aumenta, ya que no está siendo utilizada. Sin embargo, durante el sueño no REM se produce un aumento del consumo de glucosa en las áreas límbicas debido al procesamiento de la memoria. Durante el sueño REM el consumo se mantiene en estas áreas debido a los sueños, por lo que [Glu] disminuye. En vigilia, se produce un aumento en el consumo de glucosa y un descenso en [Glu] seguido de un aumento progresivo, a medida que avanza el día. (Fig.14)

7.3 Variaciones del lactato durante el ritmo sueño–vigilia.

La disminución de [Glu] es resultado de un uso masivo de glucosa por las neuronas, y el aumento de lactato refleja la glicolisis llevada a cabo en los astrocitos.

Shram y sus colaboradores (Shram N.F. et al., 1997) demostraron que la concentración de lactato, [Lac], cortical disminuía significativamente durante el sueño no REM, en relación con la vigilia y con el sueño REM. Esta disminución

de [Lac] es debida a la disminución del consumo de glucosa en esta fase del sueño y por consiguiente, a la disminución de la glicolisis. Otros investigadores demostraron que durante el sueño REM, al igual que durante la vigilia, se produce un aumento progresivo en [Lac] por aumento de la glicolisis en los astrocitos (Naylor E. et al., 2012). Cuando se analiza el periodo ciclo-vigilia durante 24 horas, [Lac] muestra una variación diaria, con valores elevados durante el periodo de actividad o vigilia (Dash M.B. et al., 2013). Al someter a las ratas a estrés de corta duración se produce un aumento en la concentración de lactato en los siguientes 15 minutos, lo que nos indica la alta sensibilidad del lactato a procesos estresantes.

Por lo tanto, está claro que el ácido láctico aumenta durante las fases de más actividad cerebral, el sueño REM y la vigilia, respecto al no REM, y en las situaciones de estrés donde aumenta la actividad cerebral (Fig. 14).

8 PAPEL DE LOS ALIMENTOS EN LA REGULACIÓN DEL SUEÑO

El sueño es un estado de descanso mental y físico en la persona, en el que se encuentra relativamente inactivo y desconectado del medio ambiente. Se considera que el sueño no es el adecuado cuando se presenta somnolencia diurna o disfunción en las diferentes etapas del sueño. Ya hemos explicado antes cómo el aporte, el ritmo y la restricción de alimentos modifican la actividad del núcleo supraquiasmático y el papel de éste en el control del sueño. En este apartado vamos a plantear cómo los diferentes sustratos van a modificar, alargando o acortando, las diferentes fases del sueño. Los principales sustratos aportados en la dieta son hidratos de carbono, grasas y proteínas. Además, diariamente se aportan una serie se compuestos imprescindibles para realizar las funciones fisiológicas, que son los micronutrientes.

8.1 Influencia de la ingesta de carbohidratos en el sueño.

Los **carbohidratos** (CH) se clasifican en simples (monosacáridos y disacáridos) y complejos (oligosacáridos y polisacáridos). Los glúcidos más simples son los monosacáridos, y no pueden ser hidrolizados a glúcidos más pequeños. Los disacáridos son glúcidos formados por dos moléculas de monosacáridos. Los disacáridos más comunes son: sacarosa (glucosa y fructosa), lactosa (glucosa y galactosa) y maltosa (2 moléculas de glucosa). Los oligosacáridos están compuestos por tres a nueve moléculas de monosacáridos y se encuentran frecuentemente unidos a proteínas formando glucoproteínas. Los polisacáridos son cadenas de más de diez monosacáridos, representan una clase importante de polímeros biológicos y su función en los organismos vivos está relacionada usualmente con estructura o almacenamiento (glucógeno). La ingesta de hidratos de carbono puede afectar a diferentes etapas del sueño, a su fragmentación y duración.

Se ha encontrado una asociación entre la fragmentación del sueño y la ingesta de hidratos de carbono. Una mayor fragmentación se asoció con la ingesta de hidratos de carbono simples (Dashti H.S et al., 2016). Los simples, como la glucosa y la fructosa, se digieren muy rápidamente y pasan al torrente sanguíneo en minutos, generando una condición de hiperglucemia en la

sangre. Entre estos está el azúcar de mesa, dulces, bollería industrial, harinas refinadas, etc.

Tan sólo en niños está demostrado que el consumo de alimentos con un alto índice glucémico está acompañado de mayor duración del sueño. Sin embargo, esto no ocurre en adultos ni jóvenes. En estos últimos, la dieta rica en hidratos de carbono sólo afecta al inicio del sueño, disminuyendo la latencia aproximadamente 10 minutos (Diethelm K. et al., 2011).

La secreción de insulina por el páncreas está regulada por la llegada de hidratos de carbono a la luz intestinal y por el aumento de la glucemia. Una comida rica en hidratos de carbono estimula la secreción de insulina, y ésta aumenta a la captación de aminoácidos neutros (LNAA) por el músculo, pero no de triptófano (TRP), que se une a la albúmina plasmática. Consecuentemente, la relación TRP/LNAA se mantiene alta, con una concentración de LNAA baja. Es decir, la insulina plasmática aumenta la concentración de TRP en plasma y disminuye los LNAA. Este aumento de TRP plasmático favorece su paso a través de la barrera hematoencefálica y la disponibilidad de este aminoácido para la síntesis de melatonina (Fig. 15). Por lo tanto, los alimentos ricos en hidratos de carbono aumentan la concentración de TRP en sangre y su paso a través de la barrera hematoencefálica, gracias a la insulina.

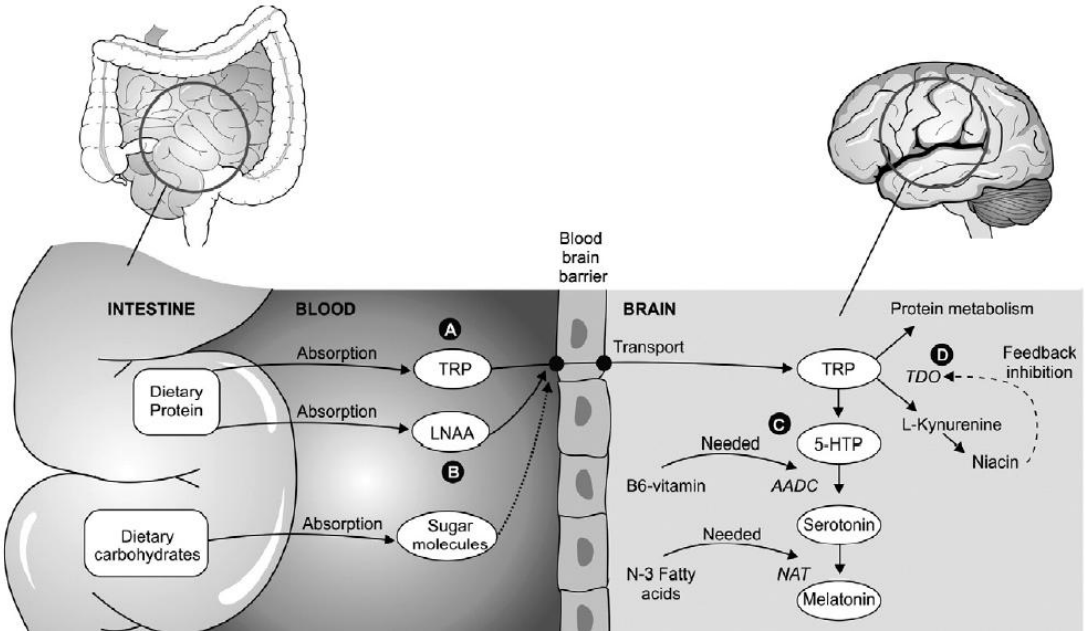

Fig.15. Influencia de los componentes de la dieta en la síntesis de serotonina y melatonina. A: dieta rica en triptófano (TRP). El triptófano es convertido en el cerebro a serotonina y melatonina. B: influencia de la dieta en el transporte del triptófano al cerebro. Los carbohidratos afectan al paso del TRP de la BHE. C: estimulación de la síntesis de serotonina y melatonina. 5-HTP se convierte en serotonina por la enzima AADC, que necesita la piridoxina (vitamina B6) y por la enzima arilalquilamina-N-acetiltransferasa (NAT) que necesita ácidos grasos n-3. D: disponibilidad de TRP para la síntesis de serotonina y melatonina: TDO (triptófano 2,3-dioxigenasa) es una enzima que cataliza la reacción química de TRP a formilquinurenina, que se convierte rápidamente en quinurenina y, por último, a la niacina. La niacina (vitamina B3) suprime la actividad de TDO, dejando así más TRP para la síntesis de la serotonina (Peuhkuri K. et al., 2012).

Otra explicación del papel de la glucosa favoreciendo el sueño es el efecto de la glucemia en la inhibición de la secreción de orexinas o hipocretinas. Ya hemos hablado anteriormente del papel de éstas en el aumento de la vigilia y en la disminución del sueño. El aporte de glucosa en la cena inhibe la síntesis de orexinas y esto produce una disminución de los despertares y un aumento del sueño.

De lo expuesto en este apartado podemos concluir que los hidratos de carbono, al aumentar la disponibilidad del triptófano y la inhibición de la síntesis de orexinas, tienen un efecto positivo en la mejora del sueño. Este efecto varía dependiendo del tipo de hidratos de carbono, de la edad del sujeto y del efecto de la insulina en la disponibilidad del triptófano en el SNC.

8.2 Influencia de la ingesta de proteínas en el sueño.

El impacto de otros macronutrientes como proteínas o grasas en la duración del sueño es escaso. No obstante, se ha observado que tras una comida rica en proteínas aumenta el estado de alerta, mientras una comida pobre en proteínas y con mayor proporción de carbohidratos, induce somnolencia.

Sin embargo, algunos aminoácidos administrados a dosis farmacológicas pueden promover el sueño (Silber B.Y. &Schmitt J.A.J., 2010). El triptófano es un aminoácido esencial que se aporta con los alimentos. El triptófano se encuentra en huevos, leche, chocolate, cereales integrales, etc. Este aminoácido es importante en la inducción del sueño ya que es el precursor del neurotransmisor serotonina y, posteriormente, de melatonina (Jones B.E., 2011).

La proteína principal de la leche es la α-lactoalbúmina, rica en triptófano, por lo que la leche sería un alimento inductor del sueño. Además, un estudio realizado en 14 sujetos con alteraciones leves del sueño, a los que se administró una cena rica en α-lactoalbúmina, presentaron una mejoría en el estado de alerta por la mañana. Como no se verificó cambios en el EEG, no se puede concluir cómo esta proteína afecta a la mejora del sueño.

8.3 Influencia de la ingesta de grasas en el sueño.

La influencia de la grasa en el sueño es contradictoria. Ácidos grasos de cadena muy larga juegan un papel importante en la glándula pineal y en la producción de melatonina (Catalá A., 2010). Sin embargo, en un estudio realizado con 100 adultos con insomnio crónico, a los que se administró suplementos con ácidos grasos poliinsaturados, no se observo una mejoría ni subjetiva ni objetiva en los parámetros del sueño, ni en la secreción de melatonina. Dietas compuestas por mayor cantidad de grasas y menor de carbohidratos han demostrado alguna pequeña diferencia en la duración del sueño, en la relación entre fase REM y no REM, y una mejora en la calidad del sueño. Como hemos explicado en apartados anteriores, las dietas ricas en grasas pueden alterar el ritmo circadiano, y por tanto, el ciclo sueño-vigilia, aunque no se conocen con exactitud los mecanismos implicados. Por ello, sería interesante que se llevaran a cabo más estudios para obtener resultados significativos, aplicables a la población.

En un experimento realizado con 14 sujetos, 8 de ellos sometidos a una ingesta de (72% de carbohidratos, 12,5% de grasas y 15,5% de proteínas) presentaron una disminución del sueño no REM y un aumento del REM. Los 6 sujetos restantes sometidos a una dieta de (1% de carbohidratos, 61% de grasas y 38% de proteínas) presentan un aumento del sueño no REM y una disminución del sueño REM. No se puede concluir si los efectos en las diferentes fases del sueño se deben a los cambios en la diferente proporción de los sustratos de cada una de las dietas. No obstante, los autores especulan que puede ser producido por el aumento de la CCK, secundario al contenido grasas (Peuhkuri K. et al., 2012).

Para concluir respecto a la influencia de los macronutrientes en el sueño, a pesar de que existen pocos estudios, existe evidencia de que los macronutrientes presentes en la dieta pueden modificar la duración del sueño en personas sanas. Los carbohidratos facilitan el sueño ya que el aumento de la glucemia tiene un doble efecto. Por un lado disminuye la síntesis de hipocretinas (favoreciendo el sueño), y por otro, aumenta la secreción de insulina, que aumenta a la captación de aminoácidos neutros (LNAA) por el músculo, pero no de triptófano (TRP). Las grasas en grandes cantidades pueden modificar la calidad del sueño influyendo tanto en el sueño REM como no REM. Las proteínas ricas en triptófano como la α-lactoalbúmina de la leche y los alimentos ricos en este aminoácido, también favorecen el sueño, como se ha comprobado tras su administración a dosis farmacológicas.

8.4 Micronutrientes.

Son sustancias imprescindibles para los organismos vivos necesarias en pequeñas cantidades. Las vitaminas del grupo B y el magnesio tienen efecto sobre el sueño, que parece estar relacionado con la influencia en la secreción de melatonina. Ésta es útil en la inducción y mantenimiento del sueño, y su efecto se hace más evidente si el nivel de melatonina de la persona es bajo.

La vitamina **B12** influye en su secreción y está demostrado el beneficio de la administración de dosis variables de B12 en el síndrome de fase retardada del sueño y en pacientes con Alzheimer (Ito T. et al., 2001).

La Niacina (**B3**) es sintetizada a partir del triptófano. Suprime la actividad de triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO) que es una enzima clave para la conversión de triptófano en niacina. La administración de esta vitamina disminuye la cantidad de triptófano que se convierte en niacina, dejando así mayor cantidad de triptófano disponible para la síntesis de serotonina y melatonina (Fig.15). En un estudio en el cual se administró niacina a 6 personas con un patrón de sueño normal, se observó un aumento en el sueño REM. Cuando se administró niacina a sujetos con insomnio, la eficacia del sueño mejoró (Robinson C.R. et al., 1977).

La piridoxina (**B6**) es necesaria en la síntesis de serotonina. El TRP se transforma en 5 hidroxi triptófano (5-HTP), y éste se transforma en serotonina por la acción del enzima L-aminoácido descarboxilasa (AADC) (Fig.15). Esta enzima depende del piridoxal 5´fosfato y es la piridoxina el precursor del piridoxal 5´fosfato. En un experimento realizado en niños de 12 años a los que

se administró piridoxina, se encontró mayor excitación cortical durante el sueño REM y un aumento en la intensidad de los sueños (Ebben M. et al., 2002).

La influencia del **magnesio** en el sueño está basada en que el magnesio aumenta la secreción de melatonina en la glándula pineal mediante la estimulación de la actividad de la N-acetil transferasa. Este enzima es clave para la síntesis de melatonina y es agonista del ácido γ-aminobutírico (GABA). GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, y la activación del receptor GABA(A) favorece el sueño. Muchos hipnóticos y anestésicos aumentan la neurotransmisión mediada por GABA. Se demostró que el sulfato de magnesio tiene un efecto agonista de GABA en el sueño. Este efecto se demostró en un estudio realizado en 10 hombres (Murck H. & Steiger A., 1998). Además, en dos estudios realizados por separado, en 10 sujetos con niveles bajos de magnesio, a los que se les dio suplementos orales de este ion, se observó una mejora en la calidad del sueño y un aumento en la duración del sueño, medido por polisomnografía (Held K. et al., 2002).

Con todo ello, podemos concluir que las deficiencias nutricionales de vitaminas de grupo B o de magnesio pueden alterar el sueño. Existe evidencia de que los suplementos de magnesio y vitamina B influyen en la duración del sueño regulando el ciclo sueño-vigilia. Fisiológicamente, esto se basa en la síntesis de serotonina y melatonina.

Cabe mencionar la importancia del nucleósido, **adenosina**, que desempeña un papel importante como neuromodulador. La adenosina está considerada como un factor endógeno del sueño, en parte debido a que la cafeína es un antagonista del receptor de adenosina. Los nucleótidos están presentes de forma natural en la leche materna y la mejora que producen en el sueño se ha observado en lactantes a los que se administró nucleótidos oralmente (Cubero J. et al., 2007). Sin embargo, la relevancia sobre el sueño que tiene la administración de nucleótidos en adultos puede ser cuestionada, ya que la liberación endógena de nucleótidos excede a la cantidad de nucleótidos absorbidos de la dieta.

8.5 Relación entre otros alimentos y el sueño.

Existen alimentos que tradicionalmente han sido considerados como promotores del sueño. En muchos países occidentales la leche de vaca ha sido conocida como una bebida tranquilizante con capacidad de inducir sueño. En un estudio realizado hace casi 80 años se observó que aquellos que consumían leche con cereales por la noche tenían un sueño ininterrumpido. Más recientemente, en sujetos de edad avanzada a los que se les administró leche comercial, no se observó ningún efecto en el sueño, pero cuando la leche comercial fue desplazada por leche enriquecida en melatonina, el descanso y el sueño mejoraron. Esto es debido a que la melatonina es un compuesto natural de la leche de vaca y se ha observado que su concentración aumenta significativamente cuando las vacas son ordeñadas durante el periodo de oscuridad (Peuhkuri K. et al., 2012).

Otros alimentos que fomentan el sueño incluyen ciertas frutas y hierbas. La infusión de manzanilla mejora el sueño, aunque no se ha demostrado evidencia

científica que lo apoye. Un estudio reciente realizado en 24 sujetos sanos durante 4 semanas, demostró que el consumo de dos kiwis una hora antes de acostarse mejora la duración y la eficacia del sueño (Lin H.H. et al., 2011). En otro estudio realizado en 6 voluntarios de edad avanzada, se observó que la ingesta diaria de cerezas aumentaba significativamente el tiempo de sueño, reducía el número de despertares y aumentaba la 6 sulfatoximelatonina en orina (Garrido M. et al., 2010). A pesar de estos estudios, aún deben aclararse los mecanismos por los cuales ejercen su influencia en el sueño los alimentos mencionados.

8.6 Relación entre la ingesta de energía (kcal) y el sueño.

También se ha identificado una asociación entre el sueño y la ingesta de energía. Cada porcentaje adicional en el aumento de la eficiencia del sueño se asoció con un menor consumo de energía (medida en kilocalorías, kcal), aunque esta asociación se atenuó al ajustar los factores de estilo de vida. A su vez, según un estudio realizado en 439 personas de edad media de 55,9 años se encontró una relación directa entre una mayor ingesta de energía (218,1 kcal) y un acortamiento del sueño (menos de 5,5 horas) (Dashti H.S. et al., 2016).

En un estudio de cohortes prospectivo, realizado en 27983 mujeres de edad comprendida entre los 35 y los 74 años, se crearon dos grupos según su patrón alimentario. Uno de los grupos comía dentro del horario establecido, es decir, en los horarios del desayuno hasta la cena. En el otro, había una prevalencia de los tentempiés o “snacks” (comida muy calórica, con mayor proporción de grasas y carbohidratos) sobre las comidas principales. En este estudio se demostró que aquellas mujeres que tenían un horario de comidas establecido y convencional, tenían una ingesta mayor de calorías totales, pero con un consumo proporcionalmente menor de grasas y dulces, y un mayor índice de salud (HEI). Por otro lado, las dietas basadas en los “snacks” obtuvieron la mayor parte de su energía a base de dulces y grasas, con un HEI menor. En cuanto a su asociación con el sueño, el patrón de alimentación basado en las horas convencionales aumentaba las horas de sueño pasando de 7 a 7.9 horas (Kim S. et al., 2011).

8.7 La hora de la ingesta.

El momento del día en el que comemos también es relevante en el sueño. Cuando se administran carbohidratos de alto índice glucémico (IG) cuatro horas antes de acostarse, la latencia del sueño se acorta en relación a una comida de bajo IG (Dashti et al., 2016). En un estudio epidemiológico realizado en adultos entre 18 y 74 años de edad, se descubrió que los participantes que no consumieron nada en las tres horas previas a acostarse, mejoraron la calidad del sueño. Esto se vio reflejado con un aumento en la puntuación AHEI-2010, un indicador sobre hábitos saludables. Este indicador valora positivamente el consumo de determinados alimentos como verduras, frutas, granos o legumbres, y negativamente otros elementos como alcohol, sodio, etc. También se observó que los que tienen un sueño largo consumen más del 30% de las calorías diarias pocas horas antes de dormir. Sin embargo, este mayor porcentaje puede ser debido a que las personas que tienen un sueño más largo

se van antes a dormir, y por tanto, la hora de la última comida está más cercana a la hora de acostarse (Mossavar-Rahmani Y. et al., 2015).

8.8 Hormonas gastrointestinales.

La ingesta de alimentos induce la liberación de varias hormonas peptídicas intestinales, que pueden actuar de forma sistémica a través del torrente circulatorio y de las fibras aferentes del nervio vago, que comunican con el hipotálamo. Algunas sustancias moduladoras del apetito como la colecistoquinina (CCK), grelina y péptido YY (PYY) tienen un efecto significativo en el sueño, por lo que se denominan péptidos promotores del sueño. Además de éstos, hay otros neuropéptidos que actúan en el intestino y en el cerebro, como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), que participan en la regulación del sueño (Steiger A. et al., 2011).

En la tabla 1 presentamos los efectos de algunos péptidos promotores del sueño.

Determinados péptidos como el **Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP)** pueden ejercer una acción inductora del sueño. Se ha visto que los fármacos antagonistas de VIP reducen el sueño REM en ratas (Steiger A. et al., 2011). También se encontró en humanos inducción al sueño y, concretamente, al sueño REM, a pacientes a los que se les administró por vía intravenosa diferentes dosis de VIP (entre las 22:00 y las 01:00 horas) (MurkH. et al., 1996). Trabajos posteriores, de estos mismos autores, concluyeron que el alargamiento del periodo de sueño producido por VIP, fue debido a un alargamiento tanto del periodo REM como del no REM (Murk H. et al., 1996).

Neuropéptido	Vigilia	Sueño no REM	Sueño REM
Neuropéptidos y hormonas que regulan la ingestión de alimentos:			
• Péptido Vasoactivo Intestinal (VIP)	↓	↑	↑
• Colecistoquinina (CCK)	↓	↑	=
• Péptido YY (PYY)	↓	↑	=
• Grelina	↓	↑	↓
• Neuropéptido Y (NPY)	↓	↑	↑
Factores Tróficos:			
• Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)	↓	↑	=
• Hormona de crecimiento (GH)	↓	↑	↓

Tabla 1. Modulación de las distintas fases del sueño por los péptidos bioactivos, junto con su acción en la disminución de la vigilia.

El **Péptido YY** es uno de los principales componentes del eje intestino-cerebro. Se libera en el tracto gastrointestinal en relación con el contenido energético de

la comida. Puede atravesar la BHE y actuar sobre el SNC. En experimentos con ratones, la administración intraperitoneal nocturna de PYY disminuyó vigilia y aumentó el sueño no REM (Akanmu M.A. et al., 2006). El mecanismo preciso no está claro, pero se cree que es debido a su relación con la serotonina.

La **grelina,** ya mencionada en otros apartados, produce un aumento del apetito y cumple una función reguladora en el balance energético del organismo. También afecta al ciclo sueño-vigilia como demostró Steiger (Steiger A. et al., 2011). La grelina estimula la actividad somatotrópica y el aumento de GH. La liberación de GH se asocia con el inicio del sueño profundo no REM y disminución del sueño REM (Schussler P. et al., 2005).

El **neuropéptido Y** es un péptido orexígeno, por lo que tiene un efecto estimulante sobre el apetito. La inyección de este neuropéptido en el hipotálamo de una rata estimula el ansia de comer, disminuye el gasto energético e incrementa el tejido adiposo produciendo obesidad. Es inhibido por la hormona leptina. Dada la amplia proyección de neuronas orexinérgicas a diferentes estructuras como el locus cerúleo, núcleo del rafe, formación reticular pontina y núcleo talámico paraventricular (estructuras involucradas en la regulación del ciclo sueño-vigilia), se ha involucrado al NPY como modulador en la transición del sueño no REM hacia el sueño REM (Peyron C. et al., 1998).

La **colecistoquinina (CCK)** se sintetiza en las células I del duodeno, estimulada por los ácidos grasos, aminoácidos, y en menor medida, carbohidratos. Regula la motilidad del intestino y la secreción de enzimas digestivas del páncreas y vesícula biliar para iniciar la absorción de las grasas. La CCK produce una activación de fibras vagales aferentes que entran al cerebro (Dockray G.J., 2009). La CCK inhibe la ingesta a corto plazo, potenciando los efectos saciantes de la leptina a largo plazo. Se ha demostrado que la liberación postprandial de CCK induce a la somnolencia y restituye el sueño no REM. En un estudio realizado en adultos sanos, a los que se les dio una comida con alto contenido en grasas y bajo en hidratos de carbono, se observó un aumento de CCK tras la ingesta y un aumento del sueño transcurridas 2 ó 3 horas (Wells A.S. et al., 1997).

Sabemos que la secreción de péptidos gastrointestinales no se ve afectada por el sueño, pero aún se conoce muy poco sobre los mecanismos por los cuales estos péptidos gastrointestinales inducen o modifican el sueño. Muchos de los experimentos nombrados se han realizado en ratones mediante la administración de los péptidos de forma intraperitoneal o intravenosa. Sería interesante realizar más estudios para verificar cómo la secreción de estos péptidos en el organismo afecta a la regulación del sueño.

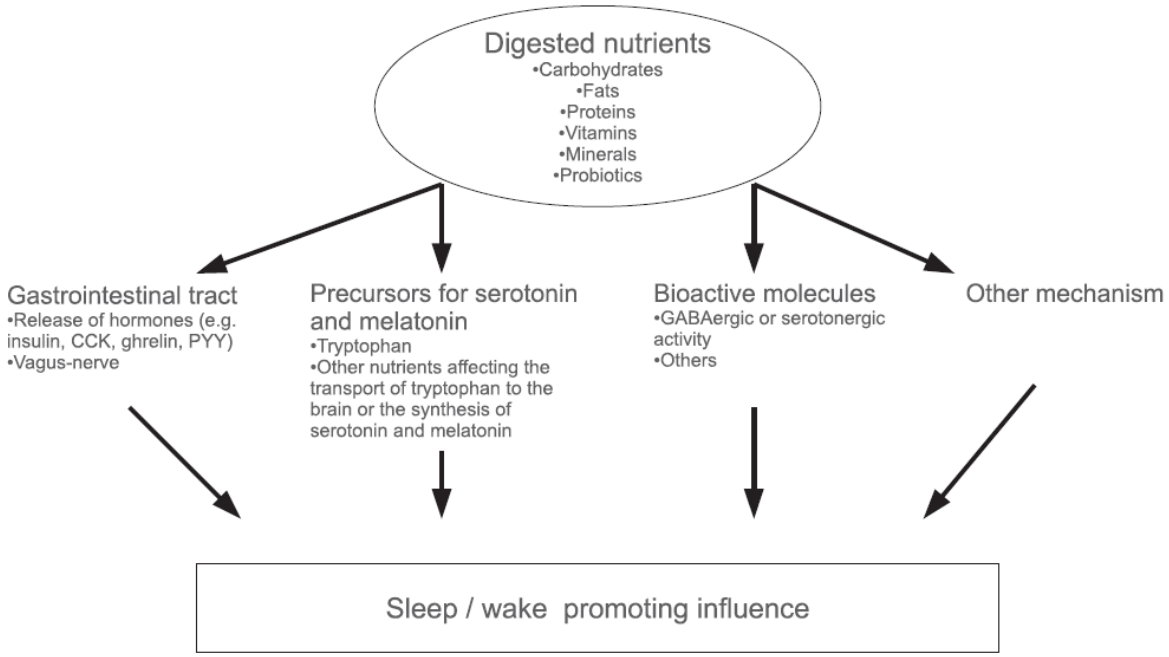

Fig.16 Los nutrientes de la dieta promueven el sueño a través de diferentes mecanismos entre otros: la síntesis de hormonas intestinales, síntesis de serotonina y la melatonina, a través del triptófano, moléculas GABAérgicas o neuronas serotoninérgicas (Peuhkuri K. et al., 2012).

Para concluir, hay varios mecanismos posibles en la influencia de los nutrientes en el sueño. La ruta principal es la vía de la serotonina y la melatonina. Existen alimentos que contienen melatonina y serotonina como las raíces, hojas, frutos y semillas (Paredes S.D. et al., 2009). Estos alimentos también pueden contener triptófano el cual es el precursor de la serotonina, y su aumento en el cerebro aumenta la síntesis de ésta y, secundariamente, la de melatonina. El paso del triptófano a través de la barrera hematoencefálica (BHE) se ve favorecido por una mayor concentración de triptófano en plasma, en comparación con otros aminoácidos grandes neutros (LNAA). La relación triptófano /LNAA plasmática se ve afectada por la presencia en la dieta de CH y proteínas (Wurtman R.J. et al., 2003). Las proteínas ricas en triptófano como α-lactoalbúmina pueden aumentar la relación triptófano/LNAA y aumentar la serotonina en el cerebro. Sin embargo, si la dieta tiene muchos LNAA el transporte de triptófano a través de la BHE se reduce. Además, la comida ingerida induce la secreción local de muchos péptidos intestinales como CCK, muchos de los cuales también tienen acción en el sueño.

9 CONCLUSIONES

Lo expuesto anteriormente nos permite concluir que la alimentación afecta al sueño por diferentes vías. Esto se produce debido a las variaciones periódicas que tienen lugar en los seres vivos, reguladas por los relojes biológicos.

Está claro que la melatonina tiene un papel muy importante en el ritmo sueño-vigilia y que la síntesis de melatonina depende de entre otros factores, de la presencia de triptófano. Por lo tanto, la nutrición inadecuada, con déficit de triptófano puede alterar el ritmo sueño vigilia. La síntesis y secreción de algunas hormonas, como la grelina, insulina, cortisol y GH, están reguladas por la concentración de determinados sustratos en sangre. Además, todas ellas ejercen efectos en la duración y en la calidad del sueño, y la presencia de determinados sustratos en la cena puede modificar el patrón del sueño.

Los carbohidratos mejoran la calidad del sueño y esto se debe a una doble acción, a la disminución de las orexinas que favorecen el sueño y a la acción de la insulina, que facilita el transporte del triptófano al cerebro. El efecto de las grasas favoreciendo la calidad del sueño podría ser debido a la acción de la colecistoquinina (CCK), hormona que se sintetiza por el aumento de ácidos grasos y cuyo efecto es aumentar el sueño no REM.

En cuanto a los alimentos, la leche mejora el patrón del sueño ya que es rica en α-lactoalbúmina, que contiene gran cantidad de triptófano. Otros alimentos ricos en diferentes compuestos también mejoran la calidad del sueño. Entre estos podemos citar a las vitaminas del grupo B, como la niacina (B3) y piridoxina (B6) que influyen en la cantidad de triptófano o serotonina disponible y, por tanto, en la de melatonina. La niacina produce un aumento del sueño REM en personas sanas, y la piridoxina aumenta la intensidad del sueño en la fase REM. El magnesio sérico, por su parte, participa en la regulación del neurotransmisor GABA, aumentando la duración y calidad del sueño.

Además del tipo de sustratos, el ritmo en la ingesta también es importante y puede modificar la calidad del sueño. Un patrón desorganizado en el horario de comidas, en el que predomina el consumo de “snacks” entre horas, también se relaciona con una peor calidad de sueño y una menor duración.

Resumiendo, una dieta equilibrada y variada que incluya frutas frescas, verduras, cereales, proteínas y carbohidratos sin refinar, así como unos horarios de comida bien establecidos, mejoran el sueño. Gran parte del trabajo en este campo ha utilizado animales en la investigación. Sería interesante llevar a cabo más estudios sobre el tema, para trasladar estos datos a seres humanos, debido a su gran impacto en la salud. Más aún en la sociedad moderna de hoy en día, en el que el trabajo y el estrés modifican los patrones de alimentación y contribuyen a aumentar los trastornos del sueño. Además, los resultados apoyan la necesidad de ser proactivo en la detección de problemas de sueño.

BIBLIOGRAFÍA

Adamovich Y., Aviram R., Asher G. The emerging roles of lipids in circadian control. Biochimica et Biophysica Acta 2015; 1851: 1017–1025.

Akanmu M.A., Ukponmwan O.E., Katayama Y., Honda K. Neuropeptide-Y Y2-receptor agonist, PYY3-36 promotes non–rapid eye movement sleep in rat. Neuroscience Research 2006; 54: 165–70.

Allaman I., Bélanger M., Magistretti P.J. Methylglyoxal, the darkside of glycolysis. Frontiers in Neuroscience 2015; 9.

Arslanian S., Ohki Y., Becker D.J., Drash A.L. Demonstration of a dawn phenomenon in normal adolescents. Hormone Research 1990; 34: 27-32.

Bayon V., Leger D., Gomez-Merino D., Vecchierini M.F., Chennaoui M. Sleep debt and obesity. Annals of Medicine 2014 Aug; 46(5):264-72. doi: 10.3109/07853890.2014.931103.

Bittner C.X., Valdebenito R., Ruminot I., Loaiza A., Larenas V., Sotelo-Hitschfeld T., Moldenhauer H., San Martín A., Gutiérrez R., Zambrano M., Barros L.F. Fast and reversible stimulation of astrocytic glycolysis by K+ and a delayed and persistent effect of glutamate. The Journal of Neuroscience 2011; 31: 4709–4713.

Bodosi B., Gardi J., Hajdu I., Szentirmai E., Obal F. Jr., Krueger J.M. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. American Journal of Physiology - Regulatory Integrative Comparative Physiology 2004; 287: R1071-R1079.

Borbély A. & Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. Journal of Biological Rhythms 1999; 14: 557–568.

Buijs R.M., Wortel J., Van Heerikhuize J.J., Feenstra M.G., Ter Horst G.J., Romijn H.J. & Kalsbeek A. Anatomical and functional demonstration of a multisynaptic suprachiasmatic nucleus adrenal (cortex) pathway. European Journal of Neuroscience 1999; 11:1535–1544. doi:10.1046/ j.1460-9568.1999.00575.x.

Canaple L., Rambaud J., Dkhissi-Benyahya O., Rayet B., Tan N.S., Michalik L., Delaunay F., Wahli W., Laudet V. Reciprocal regulation of brain and muscle Arnt-like protein 1 and peroxisome proliferator-activated receptor alpha defines a novel positive feedback loop in the rodent liver circadian clock. Molecular Endocrinology 2006; 20:1715-1727.

Catalá A. The function of very long chain polyunsaturated fatty acids in the pineal gland. Biochimica et Biophysica Acta 2010; 1801:95–9.

Chavan R., Feillet C., Fonseca Costa S., Delorme J.E., Okabe T., Ripperger J.A. & Albrecht U. Liver-derived ketone bodies are necessary for food anticipation. Nature Communications 2016; doi: 10.1038/ncomms10580.

Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman E.K., Kosmatka K.J., Beasley T.M., Allison D.B., Cruzen C., Simmons H.A., Kemnitz J.W., Weindruch R. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science 2009; 325:201-204.

Crumbley C., Burris T.P. Direct regulation of CLOCK expression by REV-ERB. Plos One 2011; 6 (3) e17290. doi: 10.1371/journal.pone.0017290.

Cubero J., Narciso D., Terrón P., Rial R., Esteban S., Rivero M., et al. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle. Neuroendocrinology Letters 2007; 28:360–6.

Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S., Schmidova K., Wisse B.E., Weigle D.S. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. Diabetes 2001; 50: 1714-1719.

Dallmann R., Viola A.U., Tarokh L., Cajochen C., Brown S.A. The human circadian metabolome. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2012; 109: 2625-2629.

Damiola F., Le Minh N., Preitner N., et al. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. Genes and Development 2000; 14: 2950–2961.

Dash M.B., Bellesi M., Tononi G., Cirelli C. Sleep/wake dependent changes in cortical glucose concentrations. Journal of Neurochemistry 2013; 124:79–89.

Dashti H.S., Zuurbier L.A., De Jonge E., Voortman T., Jacques P.F., Lamon-fava S., Scheer F.A.J.L., Kiefte-de jong J.C., Hofman A., Ordovas J.M., Franco O.H. and Tiemeier H. Actigraphic sleep fragmentation, efficiency and duration associate with dietary intake in the Rotterdam Study. Journal of Sleep Research 2016. doi: 10.1111/jsr.12397.

Datta S. Cellular and chemical neuroscience of mammalian sleep. Sleep Medicine. 2010 May; 11(5):431-40.

Diethelm K., Remer T., Jilani H., Kunz C., Buyken A.E. Associations between the macronutrient composition of the evening meal and average daily sleep duration in early childhood. Clinical Nutrition 2011; 30:640–6.

Dockray G.J. Cholecystokinin and gut-brain signalling. Regulatory Peptides 2009; 155:6–10.

Dollins A.B., Zhdanova I.V., Wurtman R.J., Lynch H.J., Deng M.H. Effects of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 1994; 91: 1824-8.

Ebben M., Lequerica A., Spielman A. Effects of pyridoxine on dreaming: a preliminary study. Perceptual and Motor Skills 2002; 94:135–40.

Friedman J. Leptin, Leptin receptors and the control of body weight. Nutrition reviews 1998; 56 (2 Pt 2):S38-S46.

Froy O. & Miskin R. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: Implications for aging and longevity. AGING 2010 Jan; Vol.2 No.1

Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. Frontiers of Neuroendocrinology 2007 Aug-Sep; 28(2-3):61-71.

Garrido M., Paredes S.D., Cubero J., Lozano M., Toribio-Delgado A.F., Muñoz J.L., et al. Jerte Valley cherry-enriched diets improve nocturnal rest and increase 6-sulfatoxymelatonin and total antioxidant capacity in the urine of middle-aged and elderly humans. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences 2010; 65: 909–14.

Giménez O. & Caixàs A. Ghrelina: de la secreción de hormona de crecimiento a la regulación del equilibrio energético. Endocrinología y nutrición 2004; 51(8):464-72.

Guerrero J.M., Carrillo-vico A., Lardona P.J. La melatonina. Investigación y ciencia 2007 Oct.

Harwood H.J. Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. Neuropharmacology 2012; 63: 57–75. doi:10.1016/ j.neuropharm.2011.12.010.

Held K., Antonijevic I.A., Künzel H., Uhr M., Wetter T.C., Golly I.C. Oral Mg(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. Pharmacopsychiatry 2002; 35:135–43.

Hirao A., Tahara Y., Kimura I., et al. A balanced diet is necessary for proper entrainment signals of the mouse liver clock. PloS ONE 2009; 4: e6909.

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., 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, 854– 861.

Ito T., Yamadera H., Ito R., Suzuki H., Asayama K., Endo S. Effects of vitamin B12 on bright light on cognitive and sleep-wake rhythm in Alzheimer-type dementia. Psychiatry and Clinical Neurosciences 2001; 55:281–2.

Jha P.K., Challet E., Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. Molecular and Cellular Endocrinology 2015; 418: 74e88.

Johnston J.D. Physiological links between circadian rhythms, metabolism and nutrition. Experimental Physiology 2014; 99.9: 1133–1137.

Johnston J.D. Physiological responses to food intake throughout the day. Nutrition Research Reviews 2014; 27: 107–118.

Jones B.E. Neurobiology of waking and sleeping. Handbook of Clinical Neurology 2011; 98:131–49.

Kafka M., Maragos P.J. and Moore R.Y. Suprachiasmatic nucleus ablation abolishes circadian rhythms in rat brain neurotransmitter receptors. Brain Research 1985; 327: 344-347.

Kaneko K., Yamada T., Tsukita S., Takahashi K., Ishigaki Y., Oka Y. & Katagiri H. Obesity alters circadian expressions of molecular clock genes in the brainstem. Brain Research 2009; 1263: 58–68. doi:10.1016/j.brainres. 2008.12.071.

Kim S., DeRoo L.A., Sandler D.P. Eating patterns and nutritional characteristics associated with sleep duration. Public Health Nutrition 2011 May; 14(5):889-95. doi: 10.1017/S136898001000296X.

Ko C.H. & Takahashi J.S. Molecular components of the mammalian circadian clock. Human Molecular Genetics 2006; 15: R271-R277.

Kolaczynski J.W, Ohannesian J.P., Considine R.V., Marco C.C., Caro J.F. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism1996; 81: 4162-5.

Kornmann B., Schaad O.,Bujard H., Takahashi J.S., Schibler U. System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock. PLoS Biology 2007; 5, e34.

Krauchi K., Cajochen C., Werth E., et al. Alteration of internal circadian phase relationships after morning versus evening carbohydrate-rich meals in humans. Journal of Biological Rhythms 2002; 17: 364–376.

Krieger D.T., Ilauser I.I. & Krey L.C. Suprachiasmatic nuclear lesions do not abolish food-shifted circadian adrenal and temperature rhythmicity. Science 1977; 197: 398-399.

Krueger J.M., Fang J., Hansen M.K., Zhang J., Obál E. Humoral regulation of sleep. News in Physiological Science 1998; 18: 189-194.

Kuroda H., Tahara Y., Saito K., et al.Meal frequency patterns determine the phase of mouse peripheral circadian clocks. Scientific Reports 2012; 2: 711.

Lamia, K.A., Storch, K.F., Weitz, C.J. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2008; 105: 15172–15177.

Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J.C., Staels B. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis. The Journal of Clinical Investigation 2006; 116:571-580.

Leproult R., Colecchia E.F., L'Hermite-Baleriaux M., Van Cauter E. Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86, 151e157.

Lin H.H., Tsai P.S., Fang S.C., Liu J.F. Effect of kiwifruit consumption on sleep quality in adults with sleep problems. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition 2011; 20:169–74.

Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Annals of Internal Medicine 1999; 130: 671-80.

Marcheva B., Ramsey K.M., Buhr E.D., Kobayashi Y., Su H., Ko C.H., Ivanova G., Omura C., Mo S., Vitaterna M.H., et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. Nature 2010; 466: 627–631. doi:10.1038/nature09253.

Masoro E.J. Caloric restriction-induced life extension of rats and mice: a critique of proposed mechanisms. Biochimica et Biophysica Acta 2009; 1790: 1040-1048.

Matsubara M., Maruoka S. & Katayose S. Inverse relationship between plasmaadiponectin and leptin concentrations in normal-weightand obese women. European Journal of Endocrinology 2002; 147: 173–180. doi:10.1530/eje.0.1470173.

Mendoza J., Albrecht U. & Challet E. Behavioural food anticipation in clock gene deficient mice: confirming old phenotypes, describing new phenotypes. Genes Brain and Behaviour 2010; 9: 467–477.

Mendoza J., Pevet P., Challet E. High-fat feeding alters the clock synchronization to light. The Journal of Physiology 2008; 586: 5901–5910.

Mieda M., Williams S.C., Richardson J.A., et al. The dorsomedial hypothalamic nucleus as a puttive food entrainable circadian pacemaker. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2006; 103, 12150-12155.

Mistlberger R.E. Food-anticipatory circadian rhythms: concept and methods. European Journal of Neuroscience 2009*;* 30: 1718-1729.

Mohawk J.A., Green C.B., Takahashi J.S. Central and peripheral circadian clocks in mammals. Annual Review of Neuroscience 2012; 35: 445 e462.

Moore R.Y. The suprachiasmatic nucleus and the circadian timing system. Progress in Molecular Biology and Translational Science 2013; 119:1-28. doi: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00001-4.

Morselli L., Leproult R., Balbo M., Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 24: 687–702.

Mossavar-Rahmani Y., Jung M., Patel S.R., Sotres-Alvarez D., Arens R., Ramos A., Redline S., Rock C.L., Van Horn L. Eating behavior by sleep duration in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. Appetite 2015; 95: 275-284.

Murck H., Steiger A. Mg2+ reduces ACTH secretion and enhances spindle power without changing delta power during sleep in men—possible therapeutic implications. Psychopharmacology (Berl) 1998; 137:247–52.

Murk H., Guldner J., Colla-Muller M., Frieboes R.M., Schier T., Widemann K. VIP decelerates non-REM-REM cycles and modulates hormone secretion during sleep in men. American Journal of Physiology 1996; 271: 905-911.

Naylor E., Aillon D., Barrett B., Wilson G., Johnson D., Harmon H., Gabbert S., Petillo P. Lactate as a biomarker for sleep. Sleep 2012; 35: 1209–1222.

Netchiporouk L., Shram N., Salvert D., Cespuglio R. Brain extracellular glucose assessed by voltammetry throughout the rat sleep–wake cycle. European Journal of Neuroscience 2001; 13:1429.

Nofzinger E.A., Buysse D.J., Miewald J.M., Meltzer C.C., Price J.C., Sembrat R.C., Ombao H., Reynolds C.F., Monk T.H., Hall M., Kupfer D.J., Moore R.Y. Human regional cerebral glucose metabolism during non rapid eye movement sleep in relation to waking. Brain 2002; 125: 1105–1115.

Panda S., Hogenesch J.B., Kay S.A. Circadian rhythms from flies to human. Nature 2002; 417: 329–335.

Paredes S.D., Korkmaz A., Manchester L.C., Tan D.X., Reiter R.J. Phytomelatonin: a review. The Journal of Experimental Botany 2009; 60:57–69.

Pendergast J. S., Oda G. A., Niswender K. D. & Yamazaki S. Period determination in the food-entrainable and methamphetamine-sensitive circadian oscillator(s). Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2012; 109: 14218–14223.

Petit J.M., Magistretti P.J. Regulation of neuron-astrocyte metabolic coupling across the sleep-wake cycle. Neuroscience 2016; 323: 135-156.

Peuhkuri K., Sihvola N., Korpela R. Diet promotes sleep duration and quality. Nutrition research 2012; 32: 309-319.

Peyron C., Tighe D.K., Van den Pol A.N., De Lecea L., Heller H.C., Sutcliffe J.G. and Kilduff T.S. Neurones containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. Journal of Neuroscience 1998; 18: 9996-10015.

Preitner N., Damiola F., Lopez-Molina L., Zakany J., Duboule D., Albrecht U., Schibler U. The orphan nuclear receptor REV-ERB alpha controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. Cell 2002; 110:251-260.

Ralph M.R., Foster R.G., Davis F.C., et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. Science 1990; 247: 979-978.

Raspe E., Duez I.I., Mansen A., et al.Identification of Rev-erbα as a physiological repressor of apoC-III gene transcription. J Lipid Res 2002; 43: 2172-2179.

Robinson C.R., Pegram G.V., Hyde P.R., Beaton J.M., Smythies J.R. The effects of nicotinamide upon sleep in humans. Biological Psychiatry 1977; 12:139–43.

Rusak B. y Bina K.G. Neurotransmitters in the mammalian circadian system. Annual Review of Neuroscience 1990; 13: 387-401.

Schmutz I., Ripperger J., Baeriswyl S., Albrecht U. The mammalian clock component PERIOD2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. Genes and Development 2012; 24: 345–357.

Schoeller D.A., Cella L.K., Sinha M.K., Caro J.F. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. The Journal of Clinical Investigation 1997 Oct; 1882–1887.

Schussler P., Uhr M., Ising M., Schmid D., Weikel J., 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; 14:329–36.

Shimba S., Ishii N., Ohta Y., Ohno T., Watabe Y., Hayashi M., Wada T., Aoyagi T., Tezuka M. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2005; 102:12071-12076.

Shintani M., Ogawa Y., Ebihara K., Aizawa-Abe M., Miyanaga F., Takaya K., Hayashi T., Inoue G., Hosoda K., Kojima M., Kangawa K., Nakao K. Ghrelin, an endogenous GH secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. Diabetes2001; 50:227–232.

Shram N.F., Netchiporouk L.I., Martelet C., Jaffrezic-Renault N., Cespuglio R. Brain glucose: voltammetric determination in normal and hyperglycaemic rats using a glucose microsensor. NeuroReport 1997; 8:1109–1112.

Silber B.Y., Schmitt J.A.J. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. Neuroscience and Biobehavioral Review 2010; 34:387–407.

Sinha M.K. Human leptin: the hormone of adipose tissue. European Journal of Endocrinology1997; 136: 461-4.

Sinton C.M., Fitch T.E., 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. 3,197–203.

Steiger A., Dresler M., Schussler P., Kluge M. Ghrelin in mental health, sleep, memory. Molecular and Cellular Endocrinology 2011; 340:88–96.

Stephan F.K. The “other” circadian system: food as a Zeitgeber. Journal of biological rhythms 2002; 17: 284-292.

Thomas M., Sing H., Belenky G., Holcomb H., Mayberg H., Dannals R., Wagner Jr. H., Thorne D., Popp K., Rowland L., Welsh A., Balwinski S., Redmond D. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. Journal of Sleep Research 2000; 9:335–352.

Torres-Farfan C., Richter H.G., Rojas-Garcia P., Vergara M., Forcelledo M.L., Valladares L.E., Torrealba F., Valenzuela G.J. & Seron-Ferre M. Melatonin receptor in the primate adrenal gland: inhibition of adrenocorticotropin-stimulated cortisol production by melatonin. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2003; 88: 450–458. doi:10. 1210/jc.2002-021048.

Tsang A.H., Barclay J.L., Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. Journal of Molecular Endocrinology 2013; 52: R1eR16.

Turek F.W., Joshu C., Kohsaka A., Lin E., Ivanova G., McDearmon E., Laposky A., Losee-Olson S., Easton A., Jensen D.R., Eckel R.H., Takahashi J.S., Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science 2005; 308:1043–1045.

Ueda H.R., Chen W., Adachi A., Wakamatsu H., Hayashi S., Takasugi T., Nagano M., Nakahama K., Suzuki Y., Sugano S., Lino M., Shigeyoshi Y., Hashimoto S. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. Nature 2002; 418: 534–539.

Vaishnavi S.N., Vlassenko A.G., Rundle M.M., Snyder A.Z., Mintun M.A., Raichle M.E. Regional aerobic glycolysis in the human brain. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2010; 107:17757–17762.

Van Cauter E., Kerkhofs M., Caufriez A., Van Onderbergen A., Thorner M.O., Copinschi G. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992; vol. 74, no. 6, 1441–1450.

Van Cauter E., Polonsky K.S., Scheen A.J. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. Endocrinology Reviews 1997; 18: 716e738.

Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. Science 2009 May; 22: 324(5930): 1029–1033. doi:10.1126/science.1160809.

Vyazovskiy V.V., Cirelli C., Tononi G., Tobler I. Cortical metabolic rates as measured by 2-deoxyglucose-uptake are increased after waking and decreased after sleep in mice. Brain Research Bulletin 2008; 75:591–597.

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, E407–E415.

Wells A.S., Read N.W., Uvnas-Moberg K., Alster P. Influences of fat and carbohydrate on postprandial sleepiness, mood, and hormones. Physiology and Behavior 1997; 61: 679–86.

Wurtman R.J., Wurtman J.J., Regan M.M., McDermott J.M., Tsay R.H., Breu J.J. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. American Journal of Clinical Nutrition 2003; 77:128–32.

Yamazaki S., Straume M., Tei H., Sakaki Y., Menaker M., Block G.D. Effects of aging on central and peripheral mammalian clocks. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 2002; 99:10801-10806.

Yang W.S., Lee W.J., Funahashi T., Tanaka S., Matsuzawa Y., Chao C.L., Chen C.L., Tai T.Y. & Chuang L.M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86: 3815–3819. doi:10.1210/jc.86.8.3815.

Yoshida C., Shikata N., Seki S., et al. Early nocturnal meal skipping alters the peripheral clock and increases lipogenesis in mice. Nutrition and Metabolism 2012; 9: 78.

Zhao Y., Zhang Y., Zhou M., Wang S., Hua Z. & Zhang J. Loss of mPer2 increases plasma insulin levels by enhanced glucose-stimulated insulin secretion and impaired insulin clearance in mice. FEBS Letters 2012; 586: 1306–1311. doi:10.1016/j.febslet.2012.03.034.

Zvonic S., Ptitsyn A.A., Conrad S.A., Scott L.K., Floyd Z.E., Kilroy G., Wu X., Goh B.C., Mynatt R.L., Gimble J.M. Characterization of peripheral circadian clocks in adipose tissues. Diabetes 2006; 55:962-970.