



**NUEVOS ENFOQUES AL PROBLEMA DE LA
OBESIDAD. PAPEL DE LA CRONODISRUPCIÓN.**

***NEW APPROACHES IN THE OBESITY PROBLEM.
ROLE OF THE CHRONODISRUPTION.***

Autora: Nuria Barbero Santillán

Director: Emilio J. Sánchez Barceló

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA



**NUEVOS ENFOQUES AL PROBLEMA DE
LA OBESIDAD. PAPEL DE LA
CRONODISRUPCIÓN.
*NEW APPROACHES IN THE OBESITY
PROBLEM. ROLE OF THE
CHRONODISRUPTION.***

Autora: Nuria Barbero Santillán

Director: Emilio J. Sánchez Barceló

Santander, junio 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	7
2.1. <i>Definición de obesidad</i>	7
2.2. <i>Medida de obesidad</i>	8
2.2.1. <i>Evaluación de la obesidad</i>	8
2.2.2. <i>Marcadores de la obesidad</i>	9
2.3. <i>Epidemiología de la obesidad</i>	10
2.4. <i>Posibles causas de sobrepeso y obesidad</i>	13
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	14
3. LA CRONODISRUPCIÓN COMO POSIBLE CAUSA DE OBESIDAD	14
3.1. <i>¿Qué es la cronodisrupción?</i>	15
3.2. <i>¿Qué tipo de luz es más cronodisruptora?</i>	17
4. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS QUE RELACIONAN CRONODISRUPCIÓN CON OBESIDAD	19
4.1. <i>Cambios en la iluminación nocturna</i>	19
4.2. <i>Aumento del trabajo nocturno</i>	22
5. DATOS DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL QUE AVALAN EL PAPEL DE LA LUZ NOCTURNA Y LA CRONODISRUPCIÓN EN LA OBESIDAD	25
6. DATOS EXPERIMENTALES EN HUMANOS QUE AVALAN EL PAPEL DE LA LUZ NOCTURNA Y LA CRONODISRUPCIÓN EN LA OBESIDAD	34
7. BASES FISIOLÓGICAS DE LA RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y CRONODISRUPCIÓN	36
7.1. <i>Supresión de la melatonina por la luz nocturna</i>	37
7.2. <i>Acciones metabólicas de la melatonina alteradas por la luz artificial nocturna</i>	39
7.2.2. <i>Efectos metabólicos en el metabolismo de los hidratos de carbono</i>	39
7.2.3. <i>Efectos metabólicos en el tejido adiposo blanco y pardo</i>	42
7.3. <i>Las alteraciones del sueño, secundarias a la cronodisrupción, como causa de obesidad</i>	44
7.4. <i>Alteraciones de la ritmicidad circadiana en la cronodisrupción inducida por la luz artificial nocturna, como causa de la obesidad</i>	46
8. CONCLUSIONES.....	48
9. BIBLIOGRAFÍA	51

1. RESUMEN

En el último siglo ha habido un cambio importante en la iluminación ambiental. Las noches están excesivamente iluminadas, mientras que durante el día permanecemos en edificios cerrados sin recibir luz solar directa. Por este exceso de luz nocturna pagamos un precio, que es la desorganización de nuestros ritmos circadianos o cronodisrupción (CD). Las consecuencias son alteraciones a nivel metabólico y hormonal. De la misma manera, la cronodisrupción ocasiona alteraciones en la expresión de los genes reloj del sistema circadiano.

Este aumento de la contaminación luminosa que produce CD ha sido paralelo al aumento de la obesidad. En esta revisión, demostraremos que la CD y la obesidad están muy interconectadas. La CD altera los niveles de melatonina, alterando sus funciones metabólicas en el tejido adiposo blanco y pardo, así como en el metabolismo de los hidratos de carbono. Del mismo modo, la CD altera el ritmo vigilia/sueño y viceversa, la privación de sueño desorganiza los ritmos circadianos, y entre otras cosas, altera los niveles de las hormonas que controlan el apetito (leptina y ghrelina). La conclusión es que, el aumento de la exposición a luz durante la noche puede ser considerada como responsable, al menos en parte, de la mayor prevalencia de la obesidad y el sobrepeso en las últimas décadas.

Palabras clave: Cronodisrupción. Luz artificial. Obesidad. Luz nocturna.

ABSTRACT

In the last century there has been a significant change in the ambient lighting. The nights are excessively illuminated, whereas we spent most of our daytime indoor, without receiving direct sunlight. We are paying a price for this excess of artificial lighting: the disruption of the circadian rhythms or cronodisruption (CD). This CD results in changes at metabolic and hormonal level. Likewise the cronodisruption disrupts the expression pattern of clock genes.

This increase of the cronodisruption has run in parallel to the increase in obesity prevalence. In this review, we show that the CD and obesity are highly interconnected. The CD alters melatonin levels, disturbing their metabolic functions in white and brown adipose tissue as well as in carbohydrates metabolism. In the same way, the CD modifies the awake/sleep rhythm, and *vice versa*, sleep deprivation modifies circadian rhythms, disrupting the blood concentration of hormones involved in the appetite control, such as leptin and ghrelin. The conclusion is that, the increased exposure to light-at-night could be considered, at least in part, responsible of the augment of the prevalence of obesity and overweight registered during the last decades.

Key words: Chronobiology. Artificial light. Obesity. Light at night.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Definición de obesidad

Según la Organización Mundial de la salud (OMS), la **obesidad** es el acúmulo anormal o excesivo de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Obesidad no es pesar más, sino que obesidad es tener un acúmulo de grasa desmesurado; es una variable continua en la que hay que definir un punto de corte que separe la normalidad de la patología. Y... ¿cuándo estos niveles de grasa suponen un riesgo para la salud? Los puntos de corte son los siguientes: a partir de un 25% de sobrepeso (con respecto a la normalidad) en hombres; y a partir de un 33% de sobrepeso en las mujeres (1).

El peligro del aumento de la prevalencia de la obesidad, es que supone un riesgo para desarrollar muchas enfermedades que disminuyen la esperanza y calidad de vida de estos pacientes, aumentando la mortalidad. Su continuo aumento en la sociedad actual preocupa, por ser un importante factor de comorbilidad. Un mayor IMC (medida más usada para definir obesidad, que veremos a continuación) está relacionado con un aumento de la mortalidad. Véase en la figura 1.

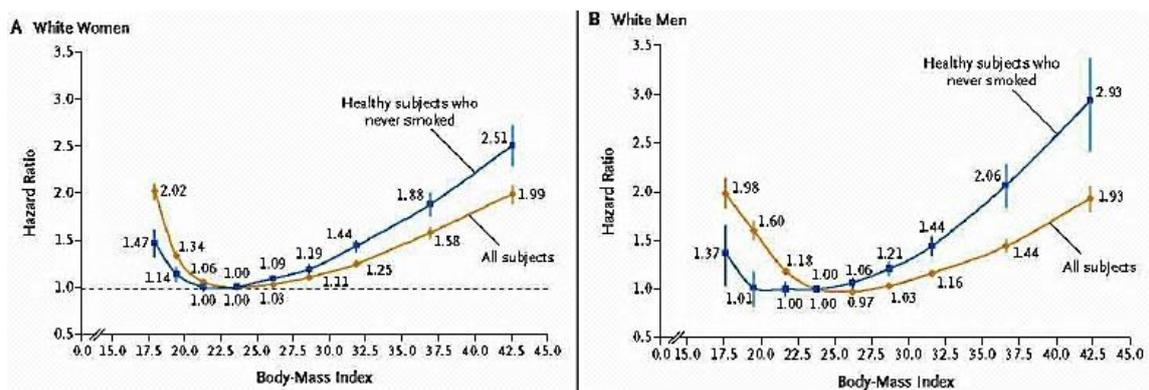


Figura 1. Los valores normales del IMC van desde 18.50-24.9. En las gráficas de arriba podemos ver un aumento de la mortalidad con un IMC >25. Al riesgo de mortalidad por IMC se le llama riesgo en forma de J: riesgo elevado tanto por debajo como por encima de la normalidad.

La población obesa tiene un mayor riesgo de sufrir procesos patológicos, tanto a nivel físico como psicológico. Tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, tales como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipemia, patologías hepáticas, etc. También sufren alteraciones endocrinas, y desarrollan tumores hormono-dependientes e infertilidad. Por el aumento de la grasa en el cuello tienen más riesgo de padecer el síndrome de apnea del sueño. No menos importantes son los problemas en salud mental que derivan de la obesidad. En la población obesa hay un aumento de depresión y ansiedad. Cada vez son más frecuentes estos problemas, ya que el aspecto físico de un obeso se aleja mucho del patrón de belleza que exigen los medios, y viviendo en una sociedad tan exigente con el aspecto físico, la obesidad conlleva muchos problemas psicológicos. Los pacientes obesos tienen más riesgo de exclusión social y discriminación. Una población muy susceptible son los niños, lo cual es importante ya que la obesidad infantil está creciendo y mucho.



Figura 2. Comorbilidades derivadas de la obesidad (2).

Dado la cantidad de enfermedades que se pueden desarrollar a partir de la obesidad, va a ser muy importante saber medirla para diagnosticarla. A este respecto, existe un consenso mundial en cuanto a qué medidas usar y a partir de qué puntos de corte definir sobrepeso u obesidad; en el siguiente apartado hablaremos de cómo valoramos las alteraciones del peso corporal.

2.2. Medida de obesidad

El diagnóstico de obesidad requiere la valoración de distintos parámetros antropométricos y de composición corporal, de diversa complejidad, que vamos a analizar de manera sucinta.

2.2.1. Evaluación de la obesidad

- Medición **directa** de la grasa corporal. Requiere la disponibilidad de técnicas costosa y difícil de llevar a cabo, particularmente cuando trabajamos con grandes poblaciones. No se usan en la clínica. Son las siguientes:
 - Hidrodensitometría.
 - Medición del agua corporal total por dilución isotópica.
 - Inhalación de gases inertes.
 - Determinación potasio corporal.
 - Absorción de rayos X.
 - Resonancia magnética.

- Medición **indirecta: Antropometría**. Es la más usada en la clínica. Incluye:
 - Índice de masa corporal (IMC).
 - Distribución de grasa corporal.
 - Perímetros de brazos y piernas.
 - Plicomertría. Medición de pliegues cutáneos.
 - Impedancia.

1.2.2. Marcadores de la obesidad

El marcador más utilizado para diferenciar entre obesidad y sobrepeso es el **índice de masa corporal (IMC)**. Se define como el cociente entre el peso corporal (en kilogramos) y el cuadrado de la talla (en metros). Es un índice muy representativo, para adultos de ambos géneros, pero hay que considerarla con reservas y valorarlo junto con otros índices en los que se considere la composición corporal.

El IMC es una variable continua, fácil de usar y se correlaciona bien con el porcentaje de grasa corporal de la persona. A partir de 25 se considera sobrepeso y IMC mayor de 30 obesidad. Los valores definidos por la OMS y aceptados mundialmente están reflejados en la Tabla I.

Clasificación	Clase	IMC (Kg/m ²)
Bajo Peso		<18,50
	Delgadez severa	<16,00
	Delgadez moderada	16,00 - 16,99
	Delgadez ligera	17,00 - 18,49
Rango normal		18,50 - 24,99
Sobrepeso		≥25,00
	Pre-Obeso	25,00 - 29,99
Obeso		≥30,00
	Obeso Clase I	30,00 - 34,99
	Obeso Clase II	35,00 - 39,99
	Obeso Clase III	≥40,00

Tabla 1. Relación de los valores de IMC con el grado de obesidad (1).

Como mencionábamos anteriormente el IMC tiene sus problemas y es que no diferencia entre masa grasa y masa magra. Por ejemplo, una persona con mucho músculo y poca grasa puede que tenga un IMC elevado, pero eso no quiere decir que sea obeso. Podría suceder al contrario que una persona tenga el mismo IMC, pero en el que la proporción de peso magro frente a grasa fuese muy inferior al caso anterior, y recibiese el diagnóstico de obesidad o sobrepeso. Algo parecido sucede para los niños, por lo que el IMC no es un buen marcador de obesidad en niños ni en deportistas.

Aparte del IMC, hay que tener en cuenta otros valores como son el perímetro abdominal. Este último nos va a indicar la cantidad de grasa abdominal de la persona. Es importante ya que la grasa abdominal es la que más relación tiene con las enfermedades cardiovasculares.

Un complemento sencillo del IMC, recomendado por la OMS, es este último que hemos mencionado, el perímetro abdominal. Se mide a la altura del punto medio entre la última costilla y cresta iliaca, con el paciente en bipedestación y espiración. Los valores considerados como límite superior de la normalidad son 102 cm para los hombres y 88 para las mujeres. Se correlaciona bastante bien con el contenido de grasa abdominal.

2.3. Epidemiología de la obesidad

La obesidad se está convirtiendo en la gran pandemia del siglo XXI, ocasionando grandes problemas de salud y de discapacidad. Algunos datos que da la OMS sobre la obesidad mundial son los siguientes:

- En 2014, más de 1.900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos.
- En 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres) eran obesos.
- En 2014, el 39% de los adultos de 18 o más años (un 38% de los hombres y un 40% de las mujeres) tenían sobrepeso.
- La prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos entre 1980 y 2014.

En **España**, el estudio prospectivo conocido por el acrónimo ENRICA¹ es de los más importantes que se han llevado a cabo en el ámbito de la obesidad. Desde junio 2008 a Octubre 2010, se trabajó con una muestra de 12.000 personas representativas de la población española. La conclusión fue que, entre los mayores de 18 años, el 40 % de la población tenía sobrepeso. Además, un 23 % de esta población tenía obesidad, es decir, 1 de cada 3 sujetos. Si sumamos, obesidad y el sobrepeso, concluimos que el 63 % de los españoles, es decir 2 de cada 3 sujetos, padecen obesidad o sobrepeso.

¹ ENRICA, es el acrónimo del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular, con información única sobre la alimentación, la hipertensión arterial, la obesidad y los niveles de colesterol en España, que incluye el examen físico y muestras biológicas de 12.000 adultos españoles mayores de 18 años (51).

A continuación, mostramos unos mapas de la prevalencia de la obesidad a nivel mundial en 2014. La prevalencia es más alta en mujeres mayores de 18 que en varones (1). Los países que encabezan la lista de de mayores índices de obesidad, son EEUU, México, Arabia Saudí y Egipto.

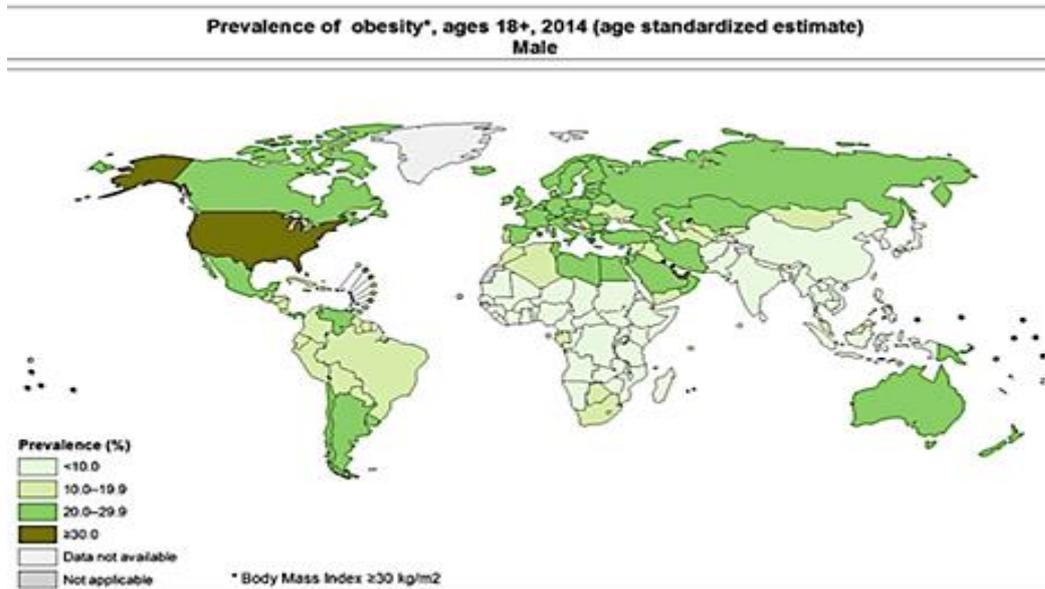


Figura 3. Prevalencia de obesidad en adultos > 18 años a nivel mundial (1).

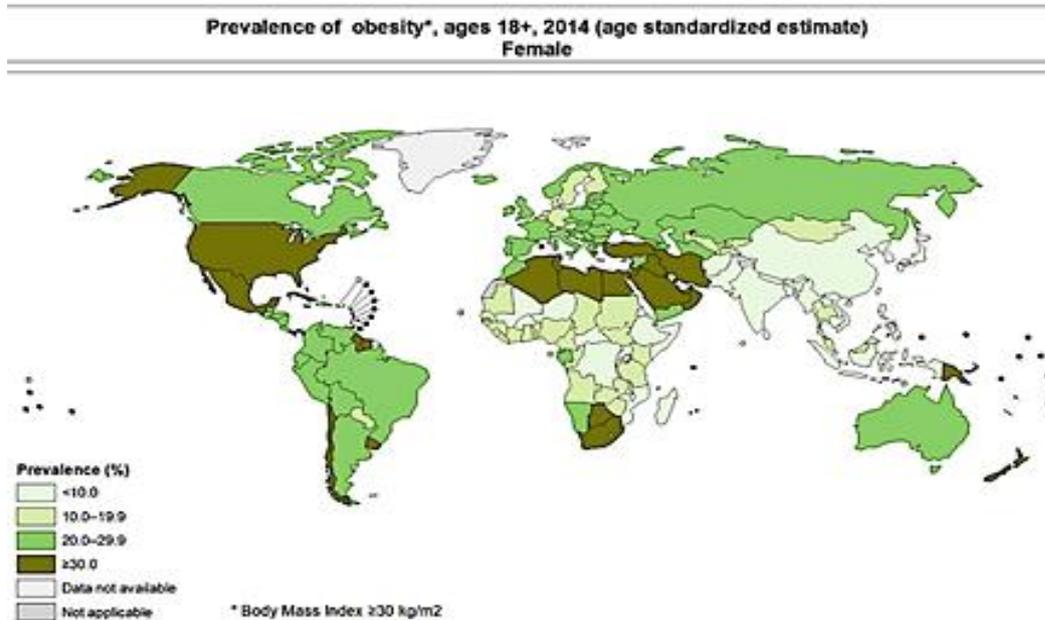


Figura 4. Prevalencia de obesidad en mujeres > 18 años a nivel mundial (1).

La Figura 5 muestra la evolución de la prevalencia de la obesidad, entre los años 1998-2001, en diferentes países europeos (3).

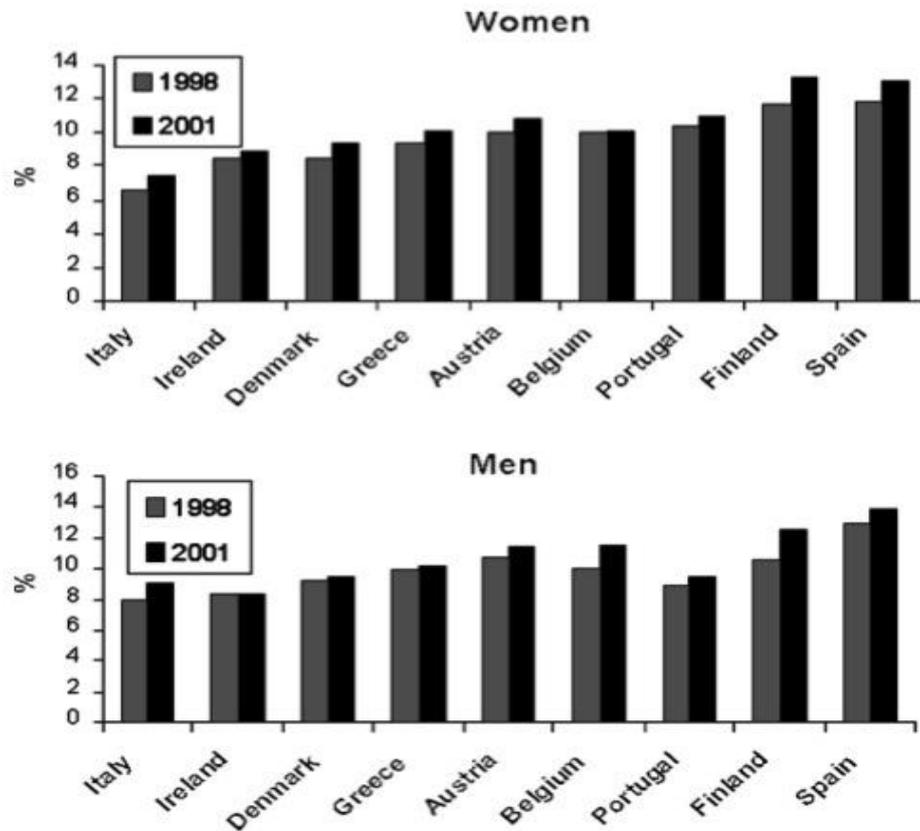


Figura 5. Obesidad en varones y mujeres en países europeos.

Por último, mostramos el aumento de la obesidad en las últimas décadas, entre la población joven de EEUU (Figura 6).

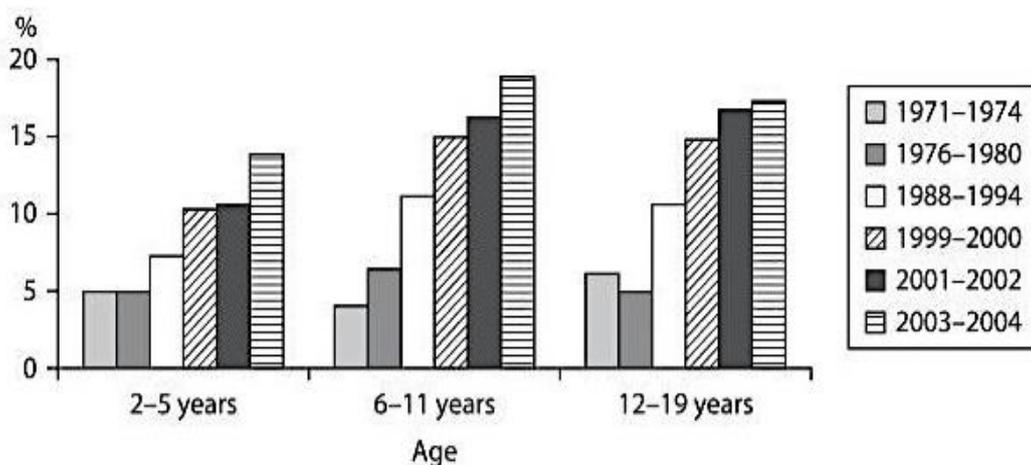


Figura 6. Obesidad en la población joven de EEUU entre 1971 y 2004.

2.4. Posibles causas de sobrepeso y obesidad

Hay muchos factores que contribuyen a la obesidad, entre los que se incluyen:

1) Aumento del sedentarismo. Está disminuyendo la actividad física diaria que desarrollamos los seres humanos. La población, al ser cada vez más urbana, utiliza más el coche o transporte público para acudir al trabajo, ya que las distancias son más largas y hay más acceso a estos medios de desplazamiento. Además, muchos de los puestos de trabajo no requieren demasiado movimiento al desarrollarse con máquinas robotizadas. A nivel del hogar también ha disminuido el ejercicio físico, y con las nuevas tecnologías hay muchos dispositivos para aligerar el trabajo doméstico, haciendo la vida más cómoda. Igualmente, en el tiempo libre, el deporte activo o el juego infantil en la calle, muchas veces se ha visto sustituido por los videojuegos, la televisión o el ordenador.

2) El consumo de alimentos ha aumentado quizás por una mayor disponibilidad de los mismos, al menos en las áreas más desarrolladas del planeta. No sólo hemos aumentado la cantidad de alimentos disponibles, sino también sus características, especialmente si consideramos los alimentos precocinados y los que se sirven en restaurantes de comida rápida, en los que suele haber un elevado contenido graso.

3) Cambios en el entorno físico. El ritmo de vida ha cambiado en el último siglo. Antes, la actividad diaria se desarrollaba en torno a la luz solar pero, actualmente, con el uso de la luz artificial, este periodo de actividad diaria se ha extendido, aumentando la duración de la jornada laboral, generalizándose el trabajo nocturno y, en definitiva, alargando el día a costa de la noche, que es nuestro periodo natural de descanso, como animales diurnos que somos.

Los cambios del entorno físico no se circunscriben sólo a la noche. La luz artificial nos permite trabajar durante el día en lugares cerrados, lejos de la exposición a luz solar. El problema es que la luz artificial que recibimos durante el confinamiento diario, es de una intensidad muy inferior a la de la luz solar, lo que causa problemas en nuestra biología. Por si esto fuera poco, muchos trabajos los realizamos frente a pantallas de ordenador, las cuales emiten luz LED azul, que como veremos más adelante, afecta directamente a nuestros ritmos circadianos.

Estos cambios de nuestro entorno luminoso no sólo están presentes en el ámbito laboral, sino que también en el ambiente lúdico y social. Mucho de nuestro tiempo de ocio, en lugar de pasarlo en la calle, recibiendo luz solar directa, lo pasamos en lugares cerrados con iluminación artificial incluso durante el día. No sólo se han alargado los horarios labores, sino que también se tiende a alargar las actividades lúdicas, realizándose cada vez más tarde. Sirva de ejemplo que el *primetime* de la televisión cada vez es más tarde, lo que nos lleva a dormir menos, o permanecer bajo luz artificial. Cosas antes imposibles de hacer durante la noche son ahora posibles, haciéndonos más “productivos”, a costa de horas de sueño y llevando una vida alejada del ritmo natural de luz/oscuridad.

Nuestro interés, en esta revisión, se centra en el último párrafo comentado, y genera la pregunta que trataremos de contestar a continuación: **¿puede la exposición a la luz brillante por la noche contribuir a un aumento de peso?**

2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 1. Establecer la posible relación causal entre el aumento de la exposición a luz nocturna, con la consiguiente cronodisrupción, y el incremento en la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso.**
- 2. Analizar diferentes causas de cronodisrupción y cómo pueden influir en la obesidad.**

3. LA CRONODISRUCCIÓN COMO POSIBLE CAUSA DE OBESIDAD

La cronobiología aporta nuevos puntos de vista para enfocar el problema de la obesidad. En palabras de la nutricionista española Marta Garaulet debemos considerar no sólo “cuáles” son los factores implicados, sino también “cuándo” se producen esos cambios.

Se sabe que el 10-30 % del genoma humano está bajo el control de genes reloj, lo que quiere decir que parte del comportamiento, fisiología y bioquímica de nuestro organismo se expresan siguiendo un patrón de ritmicidad circadiana. Un ejemplo evidente son los cambios diarios en la concentración plasmática de glucosa. Se sabe que la tolerancia a la glucosa es menor por la tarde que por la mañana, debido a que por la tarde-noche disminuye tanto la secreción de insulina como, sobre todo, la sensibilidad a la misma. Evidentemente, cualquier disfunción del sistema circadiano cursará con una alteración de los ritmos de secreción de insulina y alterará el metabolismo de la glucosa.

La epigenética ha demostrado que no sólo estamos predeterminados por nuestro genoma, sino que también influye el ambiente en nuestro desarrollo y evolución. Por nombrar algunos ejemplos, lo que comemos, cuando lo comemos, cuanto dormimos, el ejercicio que hacemos, como usamos nuestra mente y los estados de ánimo, pueden modificar nuestro epigenoma, es decir, la expresión de nuestros genes (4).

En la revisión de Garaulet y Abellán (2013) se describe, en tejido adiposo, la ritmicidad circadiana en la expresión de diferentes genes así como en la secreción de adipocinas. También se indica la acrofase de la secreción de hormonas con acciones metabólicas, como el cortisol (4) (Figura.7). La leptina, que es una hormona producida fundamentalmente por el tejido adiposo blanco, y con acciones anorexigénicas, tiene su máxima expresión durante la noche. La expresión de la adiponectina (hormona sintetizada por el tejido adiposo que interviene en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos), tiene su cénit por la mañana hacia las 10 am, por lo que, a esta hora, habrá una mejor tolerancia a la glucosa y la oxidación de ácidos grasos será mayor (5).

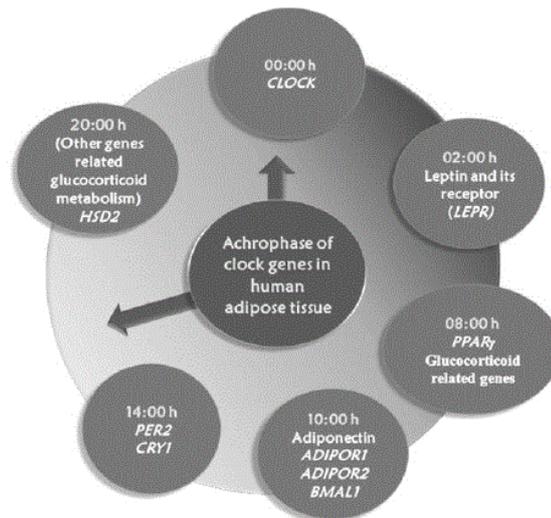


Figura 7. Ritmicidad de la expresión de las hormonas y genes en el tejido adiposo subcutáneo y visceral. Leptina y su receptor (LEPR), adiponectina y sus receptores (ADIPOR1 and ADIPOR2) y genes reloj (PER2, BMAL1 and CRY1) y el metabolismo de los glucocorticoides relacionado con los genes (PPAR γ , GR, HSD1, HSD2 and 5 α R) (4).

3.1. ¿Qué es la cronodisrupción?

Se considera **ritmo biológico** a la recurrencia de fenómenos en un sistema biológico con intervalos regulares de 24 horas (6). Los ritmos están regulados por un reloj interno, el principal está constituido por los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo; otros relojes secundarios; y por factores ambientales externos que pueden modificar su periodo de oscilación. Siendo la luz el principal sincronizador externo de los ritmos (Figura 8).

A partir de los estudios de microrrays, se aceptan en la actualidad que del 10-30% del genoma humano queda bajo el control de los relojes moleculares circadianos. Esto implica que la expresión de la mayor parte de las variables de la conducta, psicológicas y bioquímicas muestran ritmos circadianos (4).

La **cronodisrupción (CD)**, según Erren y Reiter (2009), es la ruptura del orden de los ritmos biológicos internos durante días (7). En esta revisión, definieron el concepto de cronodisrupción basándose en las reseñas históricas de Pittendrigh (1960) quien ya aseguraba que la ruptura de los ritmos circadianos, suponía una disociación con la normalidad en el funcionamiento de los sistemas internos. En 2003, Erren y Reiter, sugirieron que la CD era un factor importante en la perturbación de la ritmicidad circadiana de los sistemas de nuestro organismo, los cuales tienen una estrecha relación con la luz, siendo la hormona melatonina una importante intermediaria endógena. Aquellos ritmos de más de 24 horas son capaces de desincronizar nuestro reloj interno del exterior y tener efectos adversos en la salud, ya que esta desorganización tiene efectos a muchos niveles, incluso a nivel de la expresión génica. La CD tiene que ser mantenida en el tiempo para que puedan verse los cambios, debido a que una pequeña alteración del ritmo, puede verse compensada por una regulación fisiológica.

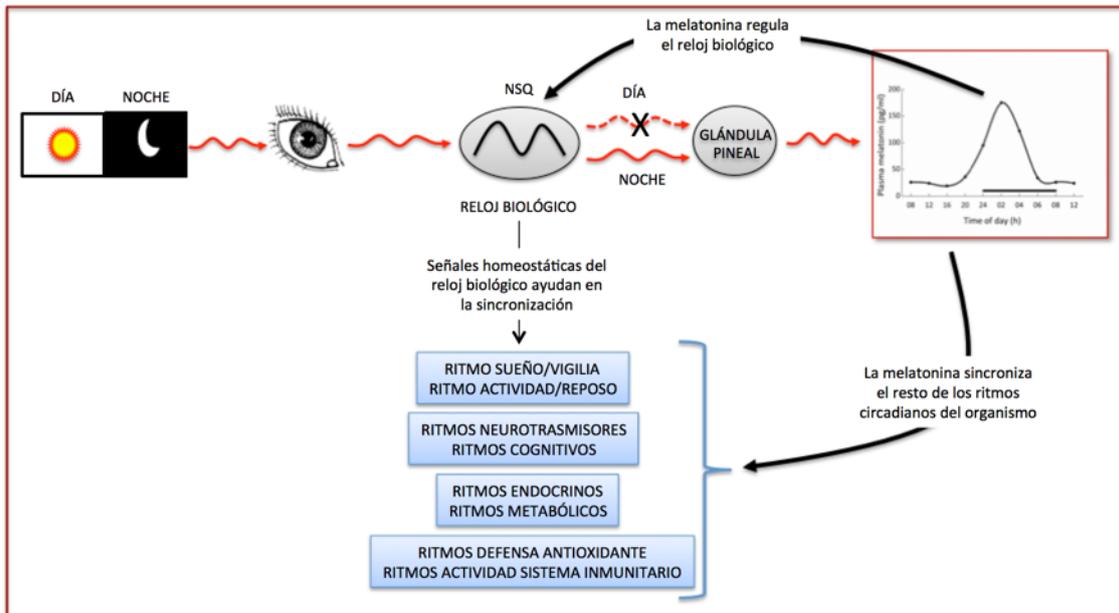


Figura 8. Señales externas, como la luz, regulan el reloj interno. Cuando se produce una alteración en este sistema aferente, o lesiones del propio reloj interno, se produce una pérdida del orden temporal interno; lo que hemos dado en llamar cronodisrupción (8).

Todo aquello que pueda ocasionar esta desincronización de los ritmos internos, se le llama cronodisruptor. Los agentes cronodisruptores pueden ser tanto exógenos como endógenos y alteraran la estabilidad y el equilibrio de los ritmos circadianos (7). Algunos cronodisruptores son, por ejemplo el jet-lag, el trabajo por turnos (*shift-work*), cambio en el horario de comidas, la privación del sueño, etc, pero el principal de ellos es la exposición a luz durante la noche.

La luz es el factor más importante en la sincronización del sistema circadiano. Las células ganglionares de la retina son las que envían información al reloj interno, los núcleos supraquiásmaticos (NSQ) en el hipotálamo. Aunque los NSQ constituyen el principal marcapasos en los mamíferos, casi todos los tejidos tienen la maquinaria molecular necesaria para generar su propio ritmo circadiano (9). El reloj central convierte la señal externa de luz/oscuridad, en información que, a través del sistema nervioso autónomo y del sistema endocrino, transmite a los relojes periféricos, para sincronizarlos (10).

Así que el principal cronodisruptor es la exposición a la luz durante la noche. ¿Qué quiere decir esto? En la sociedad contemporánea, especialmente en los países desarrollados, las noches están excesivamente iluminadas y durante el día pasamos mucho tiempo expuestos a luz artificial, cuya intensidad no es la misma que la natural. Hay muchos estudios epidemiológicos que muestran que la CD está relacionada con el incremento de la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, alteraciones cognitivas y afectivas, algunos tipos de cánceres y el envejecimiento prematuro. Un inadecuado horario de luz, espectro e intensidad en las actividades nocturnas y dormir durante las horas de luz, son factores claves para explicar la cronodisrupción, que no sólo alteran el ritmo del reloj interno sino también la producción de melatonina, alterando sus funciones y la expresión de los genes reloj. Pero no todo tipo de luz tiene

la misma importancia en la CD, a continuación hablaremos de los diferentes tipos de luz y sus efectos circadianos (11).

3.2. ¿Qué tipo de luz es más cronodisruptora?

Recordemos que la luz que como humanos puede percibir nuestros ojos, abarca las radiaciones electromagnéticas con una longitud de ondas comprendida entre 380nm (luz violeta) y 770nm (luz roja), lo que denominamos el espectro de luz visible.

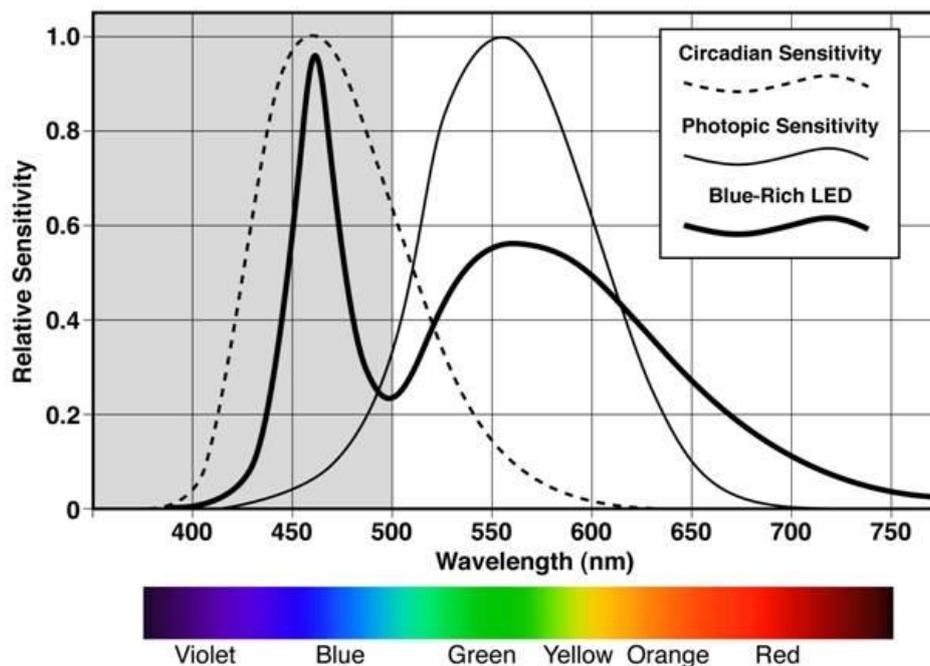


Figura 9. Espectros de los diferentes tipos de luz. El espectro de la luz que afecta a los ritmos circadianos (línea discontinua) coincide con un pico de emisión en la banda azul, típico de la luz LED blanca (línea gruesa continua). En la gráfica se aprecia la separación entre sensibilidad visual (línea fina continua) y la circadiana (trazo discontinuo) (12).

La luz solar contiene todas las longitudes de onda entre estos dos extremos. Todos hemos visto lo que sucede con la luz cuando pasa por un prisma, como puede ser una gota de agua, y se descompone en los 7 colores fundamentales. Pues bien cada color se corresponde con unas longitudes de onda. Lo que resaltamos aquí es que no todas las longitudes de onda de la luz visible tienen los mismos efectos sobre las funciones fisiológicas de los seres humanos.

Nuestros ojos, a través de los fotorreceptores que hay en la retina, procesan la luz. Clásicamente se conocen dos tipos de fotorreceptores, los conos y los bastones. Estos fotorreceptores contienen fotorreceptores (opsinas) sensibles a diferentes longitudes de onda del espectro visual. En 2002, Berson y cols descubrieron un fotorreceptor sensible a la luz, situado no en los fotorreceptores sino en las células ganglionares de la retina. Este nuevo fotorreceptor, distinto a las opsinas de conos y bastones, se denominó **melanopsina** y una de sus principales características es que responde al espectro de luz comprendido en el espectro entre los 450-470nm, es decir, a la luz azul (13).

Hay otro detalle que distingue a las células fotorreceptoras “tradicionales”, los conos y los bastones, de las células ganglionares. Las primeras, proyectan su información hacia las áreas corticales de los lóbulos occipitales, responsables de la percepción visual, lo que llamamos visión. Por el contrario, las células ganglionares retinianas que expresan melanopsina no mandan la información al cerebro visual sino a los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, es decir, al reloj interno. Así, la luz azul está particularmente implicada con el sistema circadiano, por lo que dentro del espectro de la luz visible, la luz azul es la que más efectos produce sobre el sistema circadiano.

Dos estudios experimentales pusieron de manifiesto los efectos biológicos de la luz azul demostrando su influencia en la temperatura corporal, frecuencia cardíaca y en procesos cognitivos. Uno de ellos fue realizado por Christian Cajochen (2011) en la universidad suiza de Basilea. En él, 13 voluntarios sanos pasaban 5 horas trabajando con el ordenador durante dos semanas antes de acostarse. Una semana utilizaban ordenadores con pantallas de luz fluorescente y la otra semana, de las dos que duró el experimento, alternaban y trabajaban con ordenadores modernos, que usan LED (*light-emitting diode*) donde predomina la emisión de luz azul. La semana en la que estaban expuestos a la luz azul, la caída de temperatura que tiene lugar al comienzo de la noche y ayuda a desencadenar el sueño, fue mucho menor que cuando recibían luz fluorescente (predominio del verde). También tardaron mucho más tiempo en alcanzar la concentración de melatonina que influye en el desencadenamiento del sueño. Sin embargo, al exponerse a luz azul tuvieron mejores resultados en los test de memoria y cognición, comparando con la exposición a luz verde. De estos resultados se deducía que la luz azul disminuía la somnolencia, facilitaba un mayor grado de atención y mejoraba el rendimiento cognitivo (14).

El segundo estudio se realizó en la base polar Concordia, en la región antártica. Los trabajadores de esta base en los meses de invierno no tienen acceso a la luz solar ocasionándoles problemas en el ciclo vigilia/sueño y alteraciones cognitivas. La sustitución de la clásica luz fluorescente de la base por luces azules demostró que la luz azul mejoraba la atención y en las capacidades cognitivas de los trabajadores (15).

Otro estudio más reciente liderado por Anne-Marie Chang (2014), puso de manifiesto los efectos del uso de “*smartphones*” o “*tablets*” antes de dormir sobre la calidad del sueño y los efectos en el sistema circadiano. Para ello, compararon los diferentes efectos de leer un libro impreso en papel o bien un libro electrónico que emite luz azul antes de dormir. Durante las dos semanas que duró el estudio, doce participantes leyeron en un “*eBook*” cuatro horas antes de irse a dormir durante cinco noches consecutivas. Después el experimento se repitió con libros impresos. A los lectores del “*eBook*” les costó más quedarse dormidos y permanecieron menos tiempo en la fase REM, muy importante para el aprendizaje y descanso. Además, cuando leían con “*eBook*” los niveles de melatonina estaban disminuidos y su pico se alcanzaba más tarde. Estos dispositivos electrónicos, usan luz azul que tiene efecto directo sobre el sistema circadiano, por lo que su uso continuado puede tener efectos en la salud por alteración de la ritmicidad (16).

4. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS QUE RELACIONAN CRONODISRUPCIÓN CON OBESIDAD

En este capítulo analizaremos cómo distintos agentes cronodisruptores, como la luz nocturna, o situaciones como el trabajo nocturno, han sido correlacionados con la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso.

4.1. Cambios en la iluminación nocturna

La luz artificial nocturna es el principal agente cronodisruptor y está en la base de las demás situaciones en las que se produce cronodisrupción, como el trabajo nocturno o el jet-lag. En la figura 10, se representa la sincronización de las funciones del organismo con la luz externa.

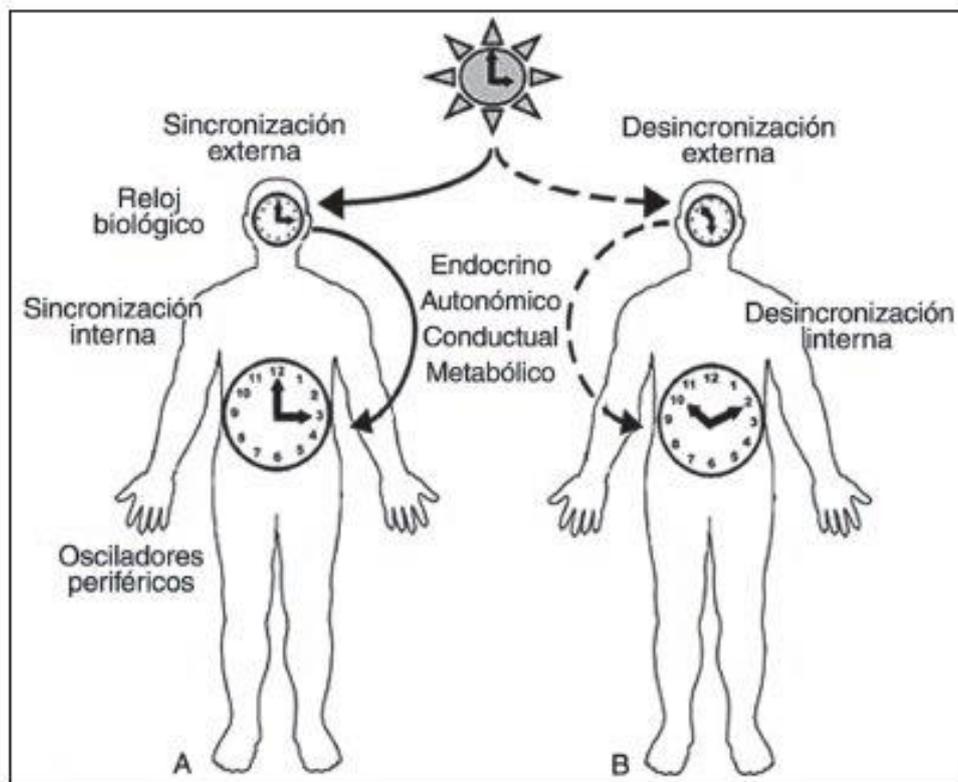


Figura 10. Representación esquemática de un individuo sincronizado con su ambiente (A) y otro desincronizado (B). Tomado de: Salgado Delgado, RC; Fuentes Pardo, Beatriz y Escobar Briones, Carolina. 2009.

En la sociedad moderna estamos expuestos a una gran cantidad de luz artificial. Con la invención de la luz eléctrica artificial, el ritmo de vida ha cambiado (Figura 11). Antiguamente se vivía con la luz del sol, ahora se alargan los días y las actividades, lo cual es una ventaja para las empresas a nivel de productividad pero a la larga puede tener consecuencias nocivas en la salud para el ser humano. Esta exposición continua a la luz, se escapa de lo natural afectando a nuestros ritmos biológicos y metabolismo (17).

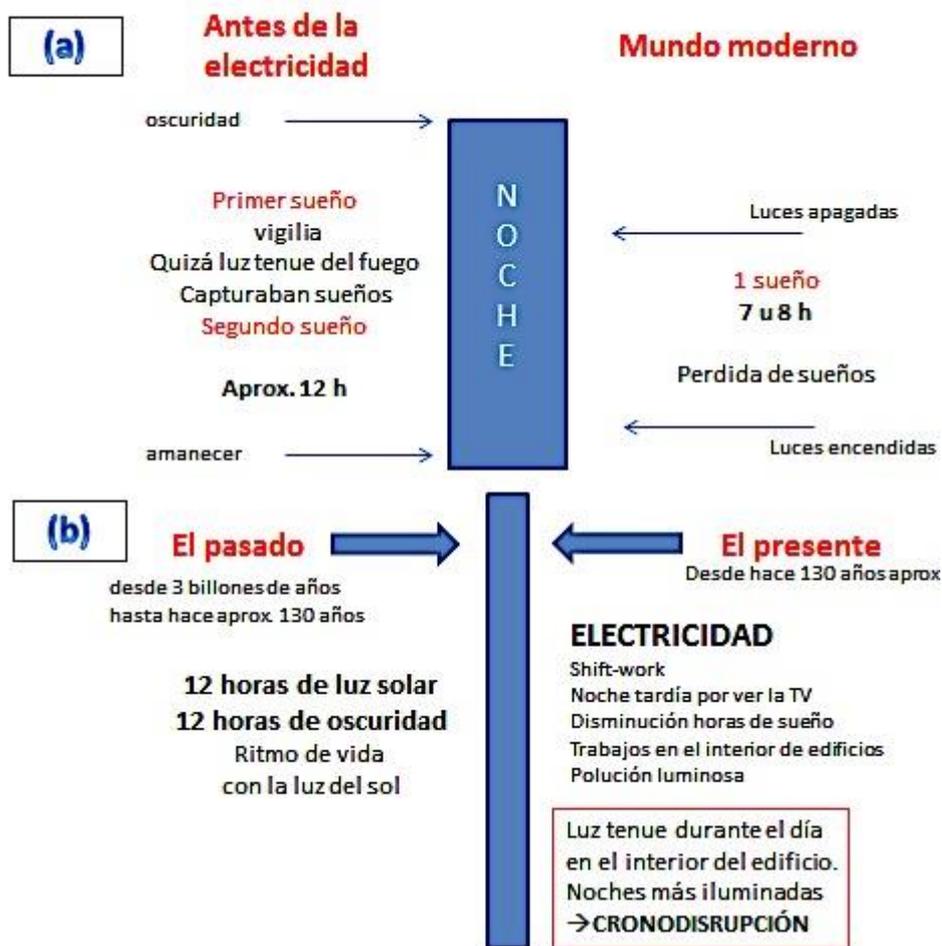


Figura 11. (a) Antes de la electricidad, las horas de sueño se correspondían con la oscuridad y las horas de luz con la actividad. En la sociedad moderna, el sueño queda relegado a unas 7-8 horas en ambiente de luz tenue por la polución nocturna. (b) La electricidad ha supuesto cambios en la sociedad (18).

A continuación mostramos mapas de la contaminación lumínica a nivel mundial. Forman parte del primer atlas universal del brillo artificial del cielo nocturno, publicado en 2001 por el milanés P.P. Cinzano. Para su confección se utilizaron satélites meteorológicos que cuantificaban la luminosidad de la atmósfera. Dos tercios de la población mundial y el 99% de la población de EEUU (excluyendo Hawaii y Alaska) viven en áreas con una intensidad lumínica por encima del umbral, que define lo que se considera contaminación. Aproximadamente una décima parte de la población mundial, más del 40% de la de EEUU y la sexta parte de la población de Europa ya no ve el cielo con el ojo adaptado a la visión nocturna, debido al brillo del cielo por la contaminación lumínica (19).

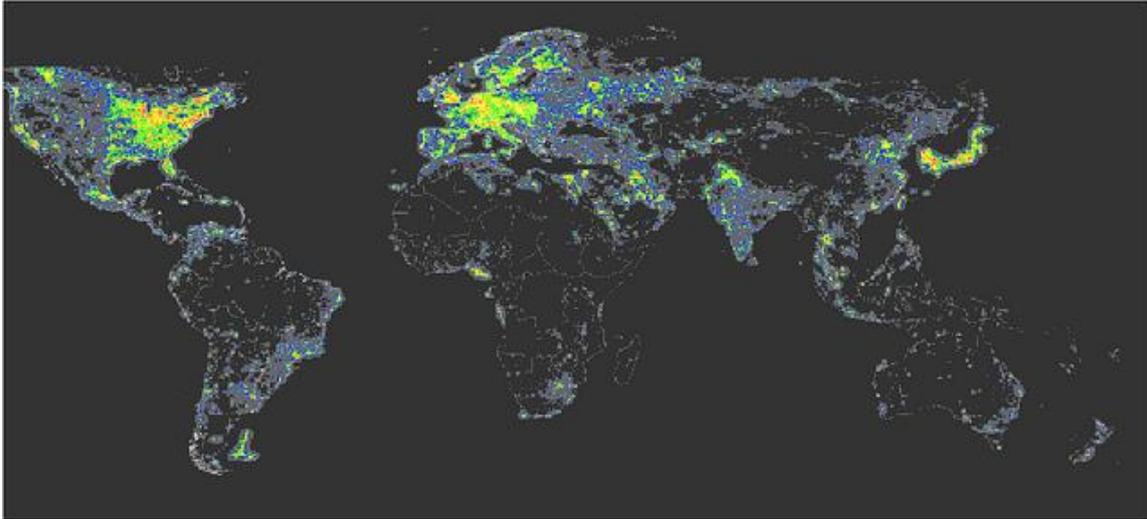


Figura 12. Contaminación lumínica mundial en 2001.

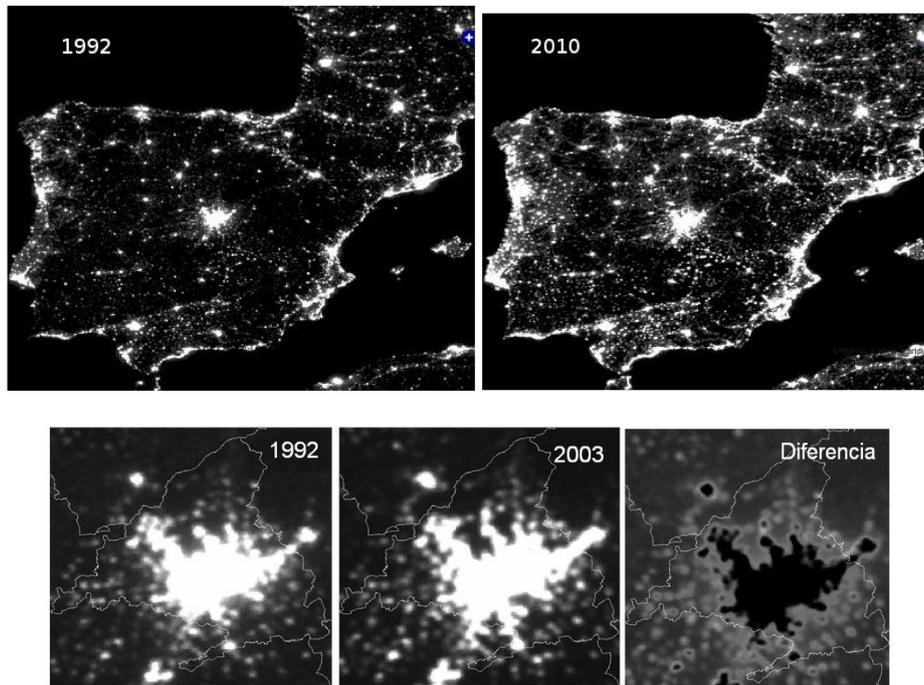


Figura 13. Evolución de la polución luminosa en España (panel superior) y en la Comunidad de Madrid (panel inferior). En ambos casos, puede observarse el enorme incremento de la polución luminosa nocturna en un breve periodo de tiempo.

En los últimos años la exposición a la luz por la noche se ha incrementado enormemente. A nivel global se ha ampliado el horario de los comercios (algunos de ellos permanecen abiertos las 24 horas del día), ha aumentado la iluminación de las ciudades, empresas, lugares de ocio, etc, causando un gran nivel de polución luminosa nocturna y cambios en los horarios de la población, haciendo posible todo tipo de actividad a cualquier hora del día. Por ejemplo, debido a la contaminación luminosa por la noche, es muy difícil de ver la vía láctea en el cielo una noche despejada. A nivel individual, también estamos expuestos a una mayor cantidad de luz en la noche, derivado del uso nocturno de ordenadores, *tablets*, televisores y otros aparatos electrónicos emisores de luz azul que es la más cronodisruptora. En este sentido, cabe

reseñar que las luminarias de LED, las más utilizadas actualmente, tienen un espectro de emisión con un pico característico en la banda del azul. Una encuesta realizada en EEUU a 1508 adultos, reveló que el 90% de los adultos americanos, utilizaban al menos 1 aparato electrónico una vez por semana una hora antes de dormirse (16).

La figura 14 muestra la evolución de la polución luminosa en EEUU y su correlación con el incremento de la prevalencia de la obesidad y el sobrepeso. La relación directa entre ambos parámetros avala la posible relación etiológica de la luz nocturna con las alteraciones del peso corporal. Las zonas más iluminadas se corresponden con las zonas donde mayor prevalencia de obesidad hay.

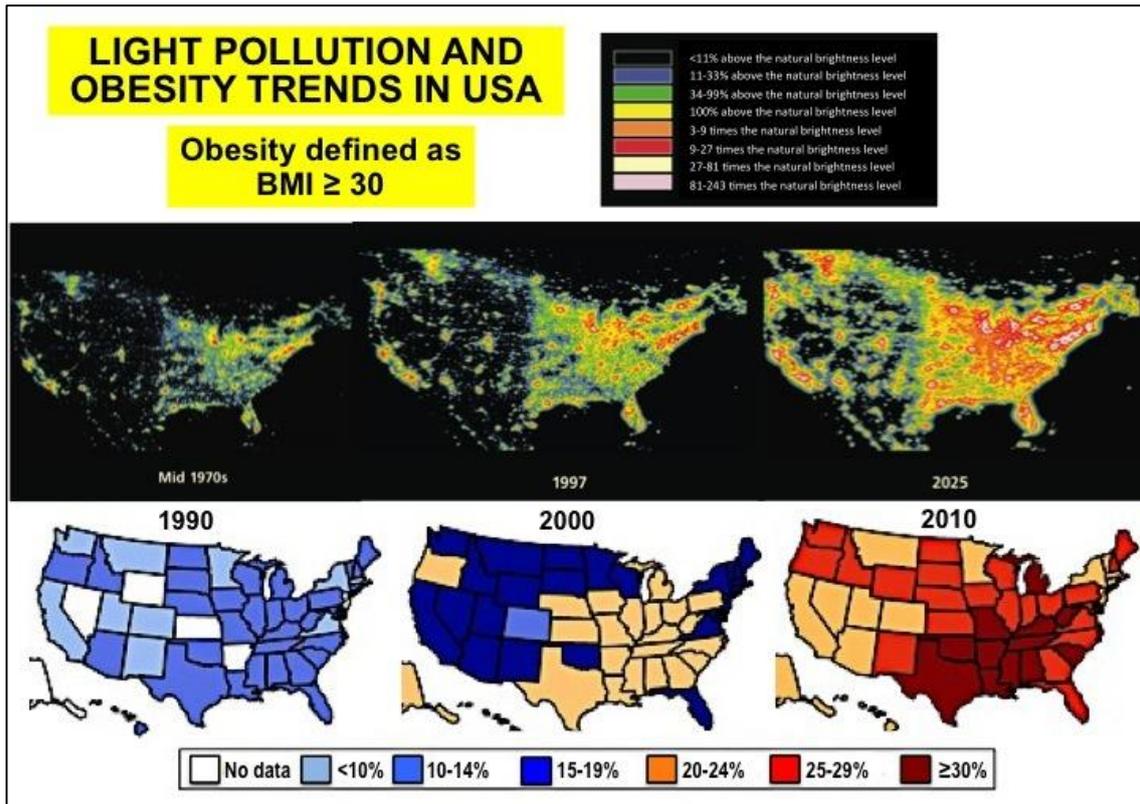


Figura 14. Relación entre la polución nocturna y la obesidad en EEUU.

4.2. Aumento del trabajo nocturno

El trabajo a turnos rotatorios que incluye horario nocturnos es un ejemplo claro de situación que desencadena una alteración de la ritmicidad circadiana, es decir, una cronodisrupción. Algunas profesiones que incluyen este horario son: enfermeras, médicos, camioneros, pilotos, azafatas y trabajadores de fábricas de producción.

El trabajo por turnos se define como la actividad laboral cuyo horario de realización se escapa fuera del rango de horas normales (20). Se considera un horario normal entre las 07:00 h y las 18:00 h, que es cuando la mayoría de las personas realizan sus actividades laborales en jornadas de 7-8 horas. Los turnos de trabajo pueden ser matutinos, vespertinos o nocturnos, con jornadas de duración normal o extendida (21). En el trabajo en turnos rotatorios (*shift-work*), se alternan jornadas de mañana, tarde o noche, siendo sin duda, los turnos de noche los más cronodisruptores

Estos trabajadores están expuestos a luz artificial por la noche, el principal agente cronodisruptor.

Los trabajadores nocturnos se ven obligados a realizar su actividad por la noche y dormir por el día con la consecuente desincronización del reloj interno con las señales que le llegan del medio ambiente. Se instaura un conflicto entre la demanda laboral y el estado funcional del sujeto, preparado no para la actividad sino para el reposo y el sueño. Si las rotaciones son rápidas (1-2 noches trabajando y regreso a turno normal o descanso) las alteraciones circadianas son menores que si las rotaciones son lentas (1 semana turno noche/1 semana tarde/1 semana mañana) ya que, en el primer caso, el reloj interno no llega a resincronizarse, mientras que en el segundo está continuamente adaptándose. También es mejor rotar siguiendo una secuencia de mañana-tarde-noche-descanso que al contrario, noche-mañana-tarde-descanso, aunque esta última es la más valorada por los trabajadores porque la incorporación al turno de noche tras el descanso deja libre la mañana y la tarde del día siguiente.

En la sociedad moderna el número de trabajadores por turnos está aumentando para optimizar la productividad de las empresas y la competitividad. Entre el 15-20% de los trabajadores de Europa y EEUU lo hacen a turnos, incluyendo la noche (22).

Recientes estudios muestran un aumento de la prevalencia de la obesidad y sobrepeso en los trabajadores por turnos respecto a los que tienen un horario normal. Estos trabajadores tienen alterado su ritmo vigilia/sueño, pero también su horario de ingesta de comida. Los humanos somos diurnos, nuestros ritmos biológicos están sincronizados con el ciclo de luz/oscuridad y el ritmo social, realizando las actividades por el día y reposando durante la noche, más o menos con un mismo horario. Por lo que estos trabajadores de turnos reajustan sus horarios alterando sus ritmos biológicos y como veremos más adelante, en un estudio experimental de L.K.Fonken, la ingesta de comida durante la noche (periodo de reposo natural) está relacionada con el aumento de obesidad y disminución de la tolerancia a la glucosa (23). Por lo que la alteración en los cambios de horario de ingesta puede aumentar el peso corporal.

El trabajo de turnos se ha asociado a varios problemas de salud, incluso en 2007 la IARC (*International Agency for Research on Cancer*), declaró el trabajo por turnos como agente carcinógeno, dando pie a muchos estudios experimentales y epidemiológicos (7). La IARC considera al trabajo por turnos, como un agente carcinógeno para los humanos, clasificándolo en el grupo 2A. ² Es importante destacar, que no es el trabajo por turnos como tal, sino aquel trabajo por turnos que modifica los ritmos circadianos y especialmente aquellos que involucran el trabajo nocturno, puesto que son los más cronodisruptores.

² . La IARC, clasifica a los agentes carcinógenos en 4 grupos. Grupo 1: carcinógeno para el ser humano; grupo 2A: posiblemente carcinógeno para el ser humano; grupo 2B: probablemente carcinógeno para el ser humano; grupo 3: no puede ser clasificado respecto a su carcinogenicidad para el ser humano; grupo 4: probablemente no carcinógeno para el ser humano (52).

Para finalizar este apartado, hablaré de unos estudios epidemiológicos en trabajadores por turnos. El primero de ellos realizado por Pamela Barbadoro y cols. (2013) cuyo objetivo era estudiar el aumento de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en estos trabajadores frente a aquellos que tienen un horario laboral normal (24).

En los resultados (tabla 2) se vio que el porcentaje de obesos y personas con sobrepeso era mayor entre los trabajadores por turnos que entre los que tenían un horario normal y así se refleja en el IMC (27.9 ± 3.9 y 26.7 ± 3.6 , respectivamente). Concluyeron, que la prevalencia de la obesidad era mayor en los trabajadores por turnos independientemente de la dieta y del ejercicio físico que realicen. El aumento de peso se debe a los cambios en la ritmicidad: cambios de horario en su trabajo, del horario en las comidas y del horario de descanso. Por lo que el “*shift work*” es un factor de riesgo para el sobrepeso y la obesidad.

	OR	95% IC	Valor de p
Edad			
<35 años	1		
35-54 años	2,38	1,13-5,00	0,021
≥ 55 años	1,76	0,67-4,60	0,252
Trabajo por turnos			
No	1		
Sí	1,93	1,01-3,71	0,048
Historia familiar de obesidad			
No	1		
Sí	9,79	1,28-74,74	0,028
Alcohol consumido			
<40 gr/día	1		
41-60gr/día	0,74	0,23-2,37	0,606
> 60 gr/día	3,84	0,42-35,38	0,235
RYP	1,08	0,98-1,19	0,104
Actividad física en el trabajo			
Baja	1		
Moderada	0,99	0,44-2,19	0,972
Alta	0,85	0,45-1,60	0,608
Actividad física en el tiempo libre			
No	1		
Sí	1,00	1,00-1,01	0,667

Tabla 2. Resultados del estudio sobre los factores que influyen en el sobrepeso potenciando la idea de que le trabajo por turnos por si sólo es un factor de riesgo de obesidad (24).

El otro estudio, realizado por Peplonska y cols. en 2015, demostró la relación entre el trabajo nocturno y el aumento de obesidad en enfermeras y matronas de Polonia. Además del IMC, en este estudio también se midió otro factor antropométrico, el perímetro abdominal, el cual está asociado estrechamente con las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de mama.

Al igual que en estudios previos, se confirmó que el trabajo por turnos, especialmente el nocturno, es un claro factor de riesgo en el desarrollo de la obesidad. Existe una relación lineal entre el número de horas trabajadas en el horario nocturno y

los valores antropométricos medidos. Aquellas trabajadoras que tenían un IMC ≥ 30 kg/m² (obesidad) habían trabajado más de 8 noches por mes durante 20 años (más de 2000 noches, más de 24.000 horas trabajadas). Además, el perímetro abdominal también se relacionaba con las horas trabajadas (25).

El mecanismo que relaciona obesidad con el trabajo por turnos (*shift-work*) no se sabe exactamente. Sin embargo, hay muchos factores que pueden ser causantes: una dieta insalubre, poco ejercicio físico, privación del sueño y alteración de los ritmos circadianos.

5. DATOS DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL QUE AVALAN EL PAPEL DE LA LUZ NOCTURNA Y LA CRONODISRUPCIÓN EN LA OBESIDAD

La posible relación entre la cronodisrupción originada por la exposición a luz nocturna y la obesidad, ha sido abordada experimentalmente.

Fonken y cols (2010) estudiaron los efectos de la luz nocturna sobre la masa corporal de ratones. Es obvio recordar que los ratones son animales nocturnos, que duermen durante el día y desarrollan su máxima actividad en la oscuridad de la noche, periodo durante el cual realizan la mayor parte de su ingesta alimenticia. Estos autores, dividieron la población de estudio en tres grupos experimentales que fueron expuestos a diferentes regímenes de iluminación. Un grupo de ratones (LL) fueron expuestos a luz brillante (150 lux)³ durante las 24 horas del día; un segundo grupo de ratones (DM) fue sometido a un fotoperiodo 16/8 luz/oscuridad de tal manera que durante las 16 horas del día, los animales recibían luz de 150 lux de intensidad mientras que durante las 8 horas de la noche, en vez de en oscuridad completa, permanecían bajo una luz tenue de aproximadamente 5 lux de intensidad (*dim light*); un tercer grupo, el control (LD), eran animales expuestos a un ciclo de luz y oscuridad normal (16/8 horas), en el que se preservaba la total oscuridad durante las horas de la noche. Los resultados se exponen en la Figura 15. Obsérvese como (Figura. 15. A) el peso corporal de los ratones expuestos a un régimen de iluminación normal (grupo LD) fue significativamente más bajo que el de los animales expuestos a luz continua (grupo LL) o a contaminación luminosa nocturna (DM). No sólo el peso corporal absoluto fue menor en los animales control, también lo eran la ganancia ponderal durante las 8 semanas del experimento y el contenido de grasa (Figura 15.B). Midiendo la glucemia de los animales, observaron que los pertenecientes a los grupos LL y DM desarrollaban algo parecido a una diabetes tipo 2, es decir, que presentaban una menor respuesta a la insulina, por lo que sus niveles de glucemia eran significativamente más altos que los controles (Figuras. 15.C y 15.D) (26).

³ El lux es la medida de intensidad luminosa o iluminancia. Definimos la **iluminancia** (medida en **lux**) como el **flujo luminoso** recibido por metro cuadrado de superficie iluminada (1 lux es un lumen por metro cuadrado). A modo de ejemplo diremos que la luz solar en un día despejado proporciona una **iluminancia** de alrededor de **120.000 lux** mientras que en el salón de una casa normalmente iluminada, dispondríamos de aproximadamente **100-300 lux**.

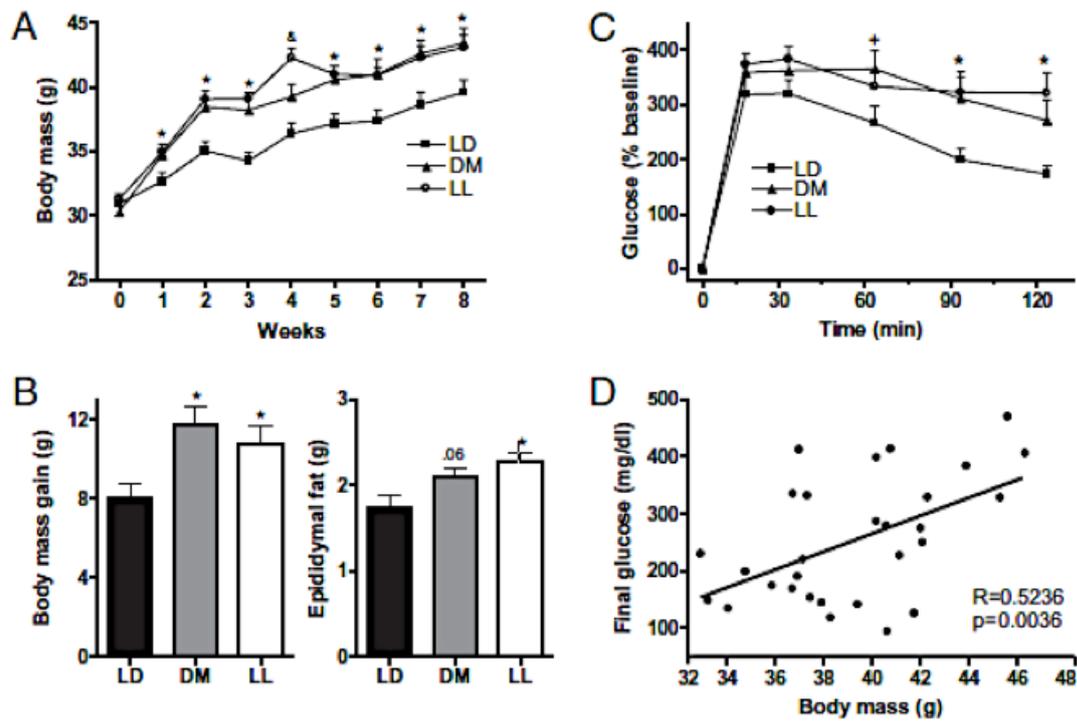


Figura 15. Resultados del estudio experimental de Fonken y cols. En la primera figura (3.A), se observa como el peso corporal es significativamente menor en el grupo control LD que en los otros dos grupos DM y LL. (3.B) La ganancia total de peso al final de las 8 semanas del experimento es menos en el grupo control. (3.C y 3.D) La glucemia era más elevada en los grupos LL y DM, que en el grupo control. Estos ratones desarrollaban una cierta diabetes mellitus tipo 2.

Lógicamente, lo primero que sugieren estos resultados es que la alteración del régimen normal de iluminación puede haber condicionado la actividad física (y consiguientemente el gasto energético) o la conducta de ingesta (desarrollando hiperfagia). Sin embargo, comprobaron que en los tres grupos, la actividad física de los ratones era la misma (Figura 16) y la ingesta calórica también (Figura 17).

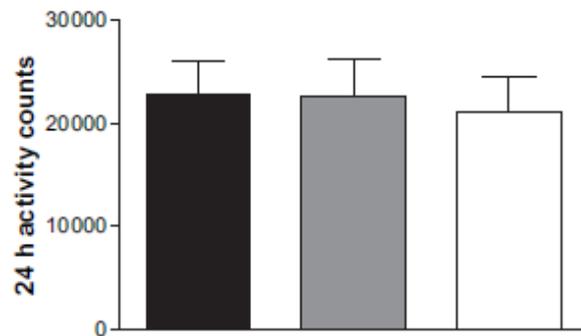


Figura 16. Actividad física en los tres grupos.

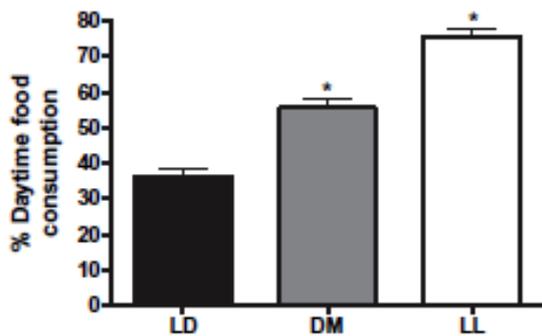


Figura 17. Ingesta de los ratones durante las horas de luz.

Lo único que llamó la atención de los investigadores fue que, siendo la ingesta calórica igual en los ratones control y en los expuestos a luz tenue nocturna (DM)⁴, estos últimos consumían la mayor parte de la ingesta diaria durante el periodo de luz. Si normalmente los ratones comen durante la noche (su periodo normal de actividad), los DM consumían el 55% de la comida en la fase de luz mientras que los LD sólo el 36.5%, indicando que los que están expuestos a

contaminación luminosa nocturna aumentan la ingesta en el periodo de luz. Recordemos que la contaminación luminosa durante el periodo de oscuridad era sólo de 5 lux.

La hipótesis era, pues, que la luz nocturna, alteraba los patrones de ingesta, lo que condicionaba los trastornos metabólicos que derivaban en un aumento de la masa corporal. Para demostrarlo, realizaron un nuevo experimento.

En este nuevo estudio, a los ratones se les controló tanto la cantidad de comida disponible (la misma para todos los grupos) como el periodo (nocturno o diurno) de acceso a la comida. Un grupo de ratones tenía acceso a la comida las 24 horas del día (FA, *fed ad libitum*), otros sólo lo tenían durante el día (FL, *fed at light*) y otros en la fase de oscuridad (FD, *fed at darkness*).

Los resultados, expuestos en la figura 18, fueron que aquellos ratones que comían durante el periodo de luz (FL) incrementaban su masa corporal, a pesar de ingerir la misma cantidad de comida que los ratones FA y FD. La medida de la concentración sérica de corticosteroides, fue utilizada como un marcador de estrés. La figura 18.C. muestra cómo el mayor estrés se produce en los animales del grupo DM (contaminación luminosa nocturna) cuando se restringe su ingesta al periodo nocturno.

La conclusión global del estudio fue que los cambios en los horarios de ingesta de comida, inducidos por la cronodisrupción derivada de la contaminación luminosa nocturna, son un factor importante en el aumento de peso. Los mecanismos exactos por lo que sucede no se conocen aún, pero es un hecho que se ha demostrado con recientes estudios.

⁴ En el resto del experimento, los autores trabajaron sólo con dos grupos experimentales, el control (LD) y el de contaminación luminosa nocturna (LD) suprimiendo el de iluminación nocturna durante toda la noche (LL) ya que estos últimos, al estar expuestos a luz brillante las 24 horas del día, pierden la señal temporal externa.

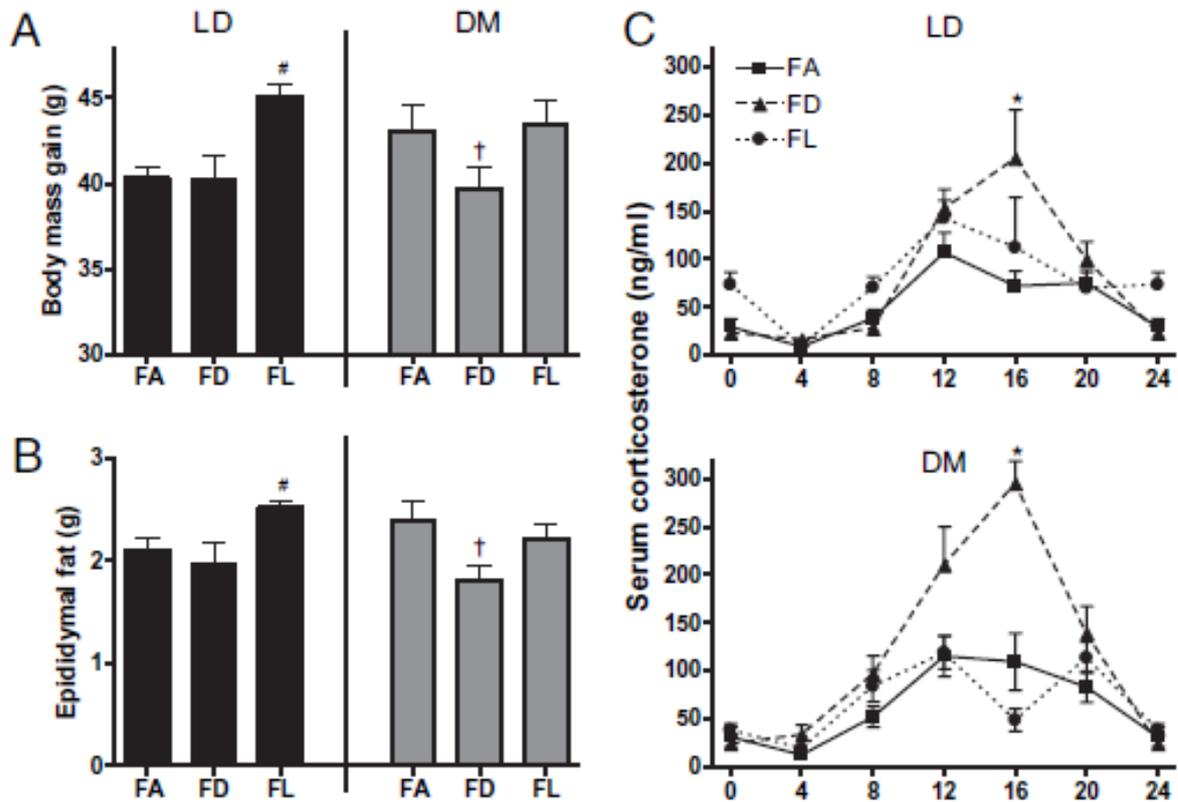


Figura 18. Evolución del peso corporal (A), cantidad de grasa epididimaria (B) y concentración plasmática de corticosteroides en ratones expuestos a un régimen normal de iluminación (LD) o a contaminación luminosa nocturna (DM) y con acceso libre a la comida (FA=fed ad libitum) o restringido al periodo de oscuridad (FD=fed at darkness) o al de luz (FL= fed at light).

Para confirmar la hipótesis de que la causas del aumento de peso residía en el patrón de iluminación al que estaban sometidos los animales, Fonken y cols. realizaron un nuevo experimento en el que, además de animales en fotoperiodo normal (en las figuras aparecen como LD/LD) y con luz nocturna tenue (dLAN/dLAN), incluyeron dos nuevos grupos: dLAN/LD, en el que alternaban 4 semanas de exposición luz tenue nocturna, con otras 4 en una alternancia normal luz/oscuridad (LD), y un cuarto grupo LD/dLAN en el cual los ratones permanecían las 4 primeras semanas del experimento en LD cambiando las siguientes a dLAN. Al igual que en el primer experimento, controlaron semanalmente peso corporal cada semana y se les practicaba un test de tolerancia a la glucosa la séptima semana o en el caso de los grupos que cambian de horario, un test a la tercera y otro a la séptima semana para valorar el efecto del cambio (27). Véase los resultados en la Figura 19.

Tal como esperaban, por los resultados del experimento anterior, el peso corporal de los animales expuestos a contaminación luminosa fue mayor que el de los controles (Figura 19.A). Los ratones que de los grupos LD/dLAN y dLAN/LD, también sufren cambios. Los que primero están expuestos en la noche a la luz tenue y luego vuelven a un ciclo normal, recuperando la normalidad, reducen algo el peso que habían ganado en las primeras semanas con luz tenue y acaban pesando menos que los ratones que están las 8 semanas con dLAN y también pesan menos, que los del

grupo DL/dLAN (Figura 19). Por lo que los resultados demuestran que al cambiar de una exposición de luz nocturna a un ciclo de luz normal, se reduce algo el peso ganado antes. Un periodo de 3 semanas no es suficiente para recobrar el mismo peso pero sí para disminuir algo. En cambio, tres semanas de luz tenue es suficiente para alterar el horario de comida, siendo mayor en horas de luz cuando los ratones son animales nocturnos.

Por otro lado, durante el periodo de luz los ratones comían más, siendo la ingesta diaria la misma para los animales de los cuatro grupos, igual que en el estudio anterior (Figura 21.B). La tolerancia a la glucosa también disminuye en aquellos que están expuestos a luz tenue por la noche (Figura 21.B). Pero, en este caso, en el grupo dLAN/LD sí que recuperan la tolerancia a la glucosa normal, pero no pierden todo el peso ganado.

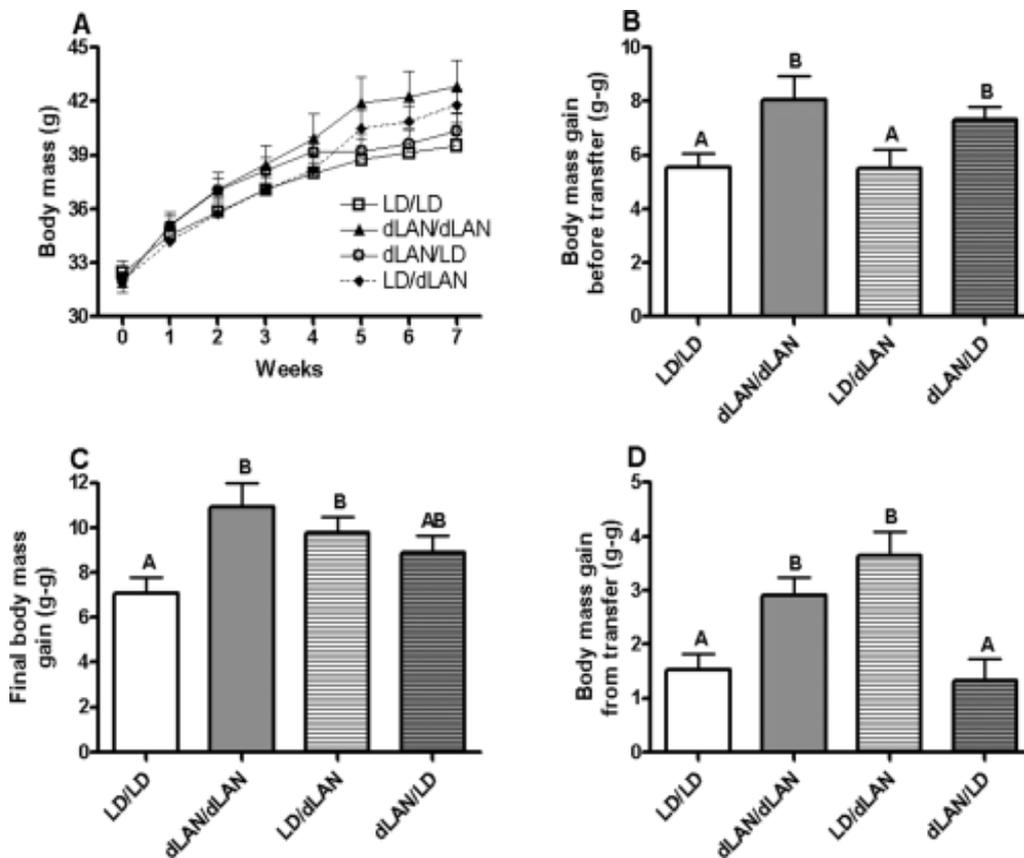


Figura 19. En las figuras se aprecia como aquellos ratones expuestos a una mayor intensidad lumínica en la noche ganan peso con respecto a los que tiene un ciclo de luz normal, así como las diferencias en los grupos que alternan el periodo de luz a las 4 semanas.

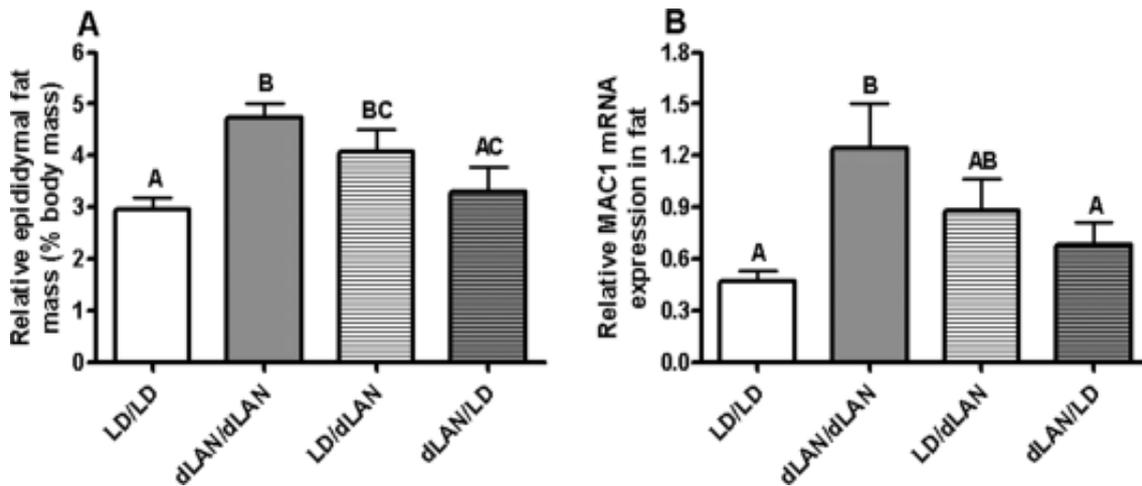


Figura 20. El grupo dLAN aumenta la grasa corporal y la expresión del gen MAC1 en el tejido graso, en comparación con los grupos expuestos a un ciclo de luz normal (27).

Conclusión: los resultados demuestran que la reexposición a ciclos naturales de la luz tras haber estado expuestos a luz tenue (dim light) reduce las alteraciones metabólicas causadas por la exposición de luz en la noche.

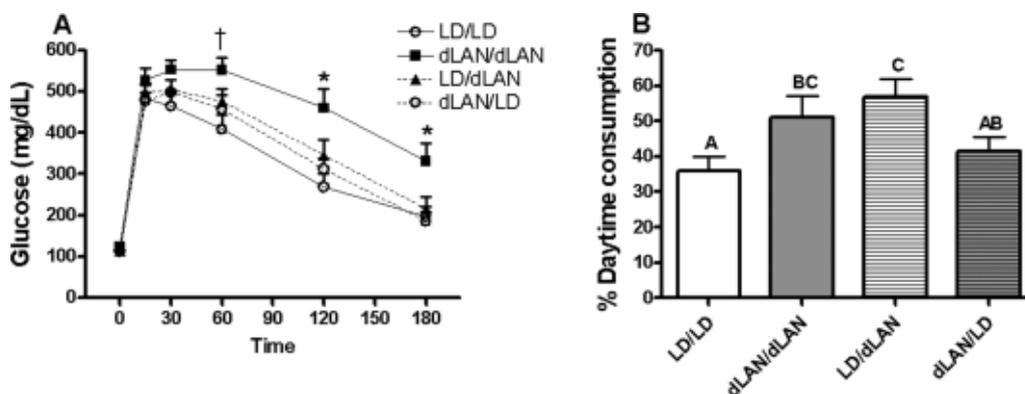


Figura 21. (A). La tolerancia a la glucosa es menor en los grupos expuestos a luz tenue por la noche. El grupo que a las 4 semanas vuelve a un ciclo de luz normal, recupera la tolerancia a la glucosa. **(B).** El porcentaje de comida ingerida durante la fase de luz en los diferentes grupos (27).

Otro estudio realizado por L.K.Fonken y cols. en 2013 (10), giró en torno a la misma idea: la exposición a la luz artificial en la noche. En esta ocasión, estudiaron como la exposición a luz nocturna puede cambiar el metabolismo y la homeostasis alterando los ritmos circadianos. Para ello un grupo de ratones fueron expuestos a condiciones normales de luz, con un fotoperiodo 14/10 luz y oscuridad (LD), y otro a una luz tenue (5 lux) por la noche (dLAN). Observaron (Figura 22) que los ratones del grupo dLAN aumentaban significativamente de peso respecto a los ratones del grupo LD, y que este aumento de peso se correspondía con un aumento del tejido graso. Es decir, que el aumento de peso de los ratones dLAN se debía a un aumento del tejido

adiposo blanco. Al igual que en los estudios previos, la cantidad de comida ingerida por lo ratones era la misma en los dos grupos, la única diferencia encontrada fue que los ratones del grupo dLAN, ingerían mayor porcentaje de comida en la noche cuando estaban iluminados por una luz tenue de 5 lux.

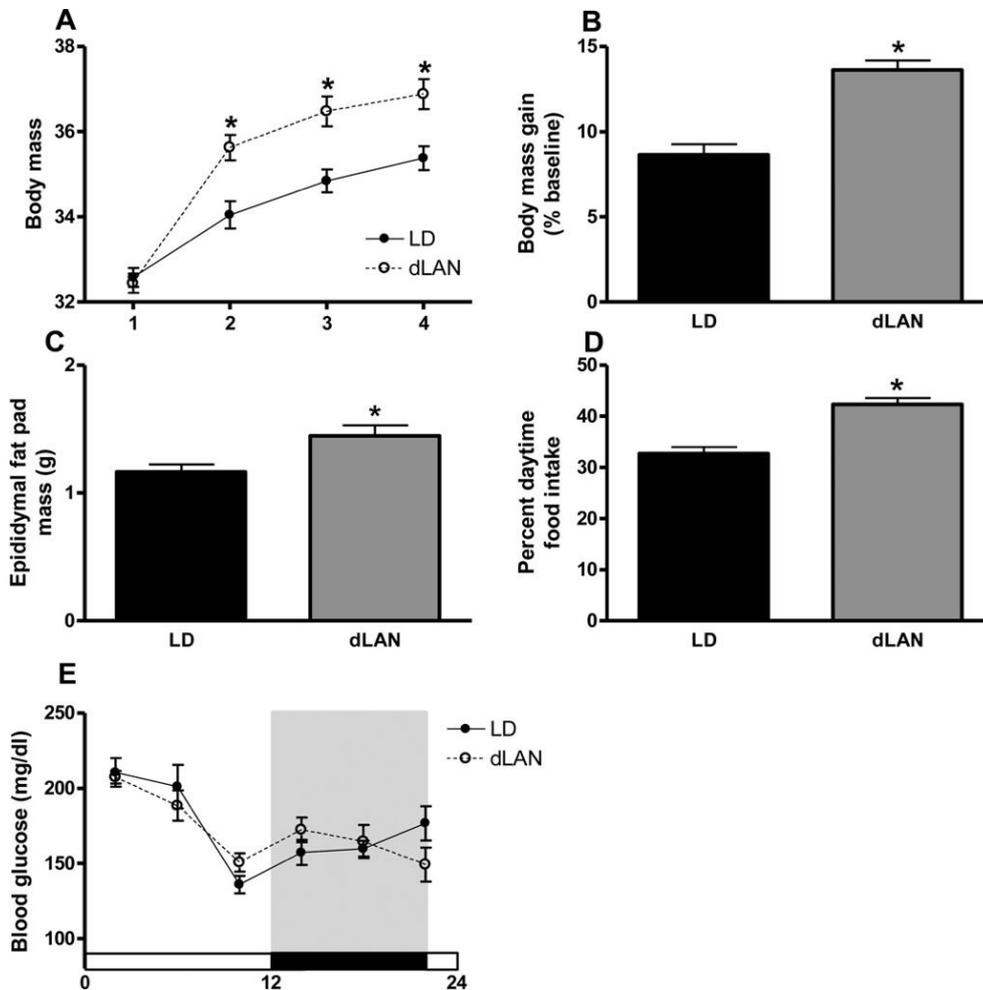


Figura 22. Aumento de peso y de tejido adiposo en el grupo dLAN (10).

En este experimento también estudiaron los posibles cambios en la expresión de los genes reloj por la exposición a luz tenue durante el periodo de oscuridad.

Como se muestra en la Figura 23, la luz tenue disminuía la expresión de los genes reloj en el hipotálamo y en el hígado. Además los ratones expuestos a luz tenue, disminuían la expresión del gen Rev-Erb (gen que participa en la regulación de los ritmos circadianos) en el hígado y el tejido adiposo (Figura 24). Para terminar, también estudiaron la expresión proteica de Per1 y Per 2 en los NSQ del hipotálamo, observando que estaba inhibida en los ratones expuestos a una luz tenue durante la noche (Figura 25).

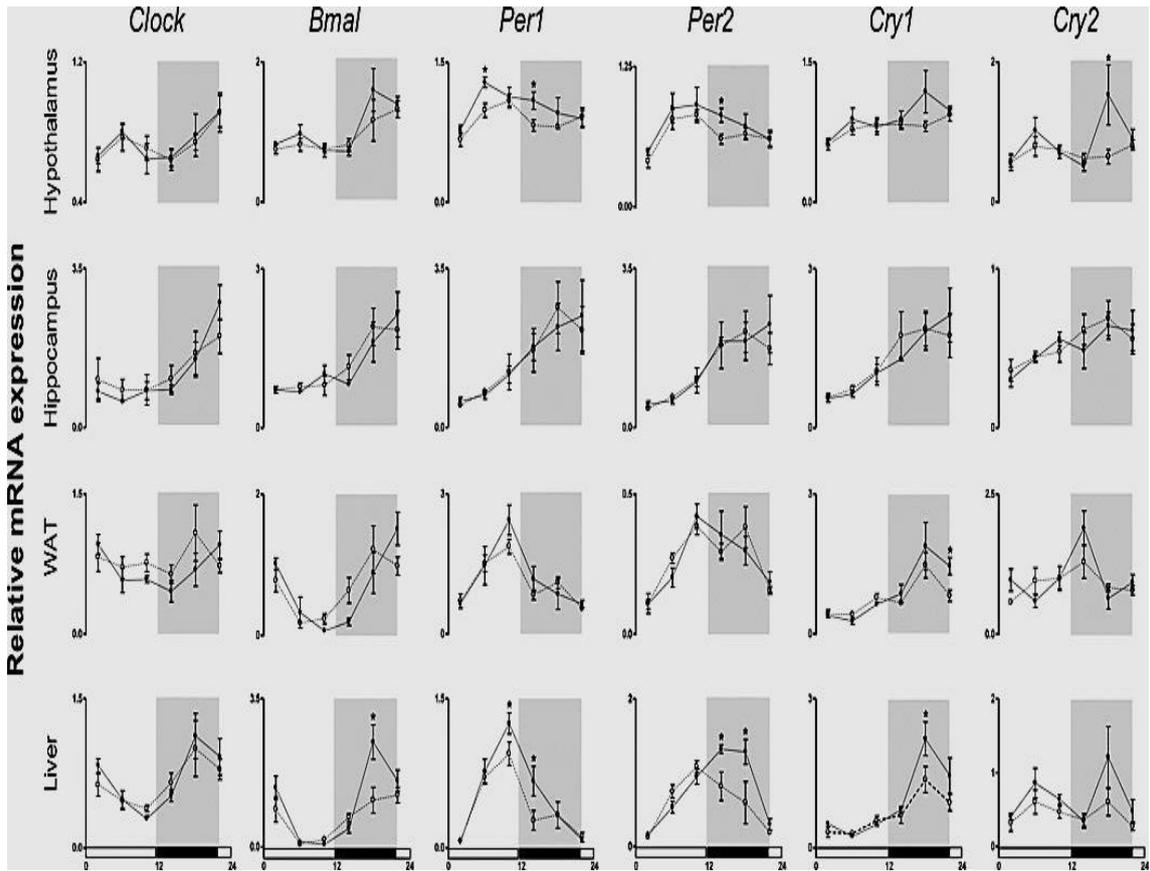


Figura 23. La luz tenue en la noche disminuye la expresión de los genes reloj en el hipotálamo y en el hígado. La expresión de estos genes fue medida por una PCR cuantitativa en el hipotálamo, hipocampo, tejido graso e hígado (10).

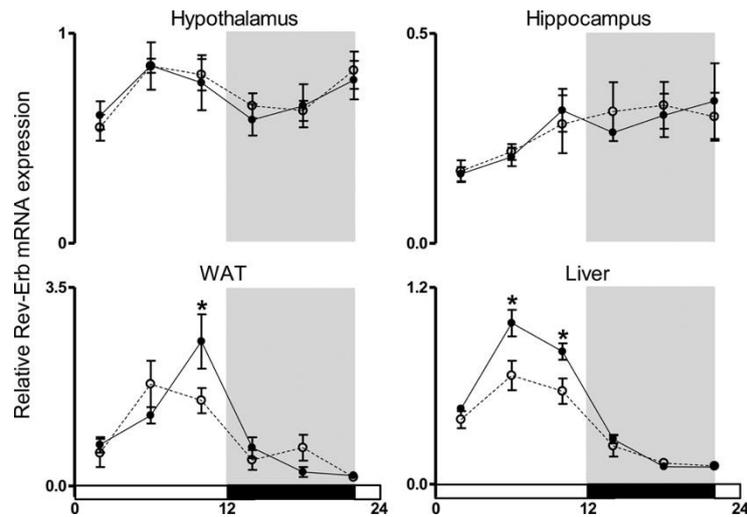


Figura 24. La luz tenue disminuye la expresión de mRNA Rev-Erb en los tejidos periféricos (hígado y tej.adiposo blanco) (10).

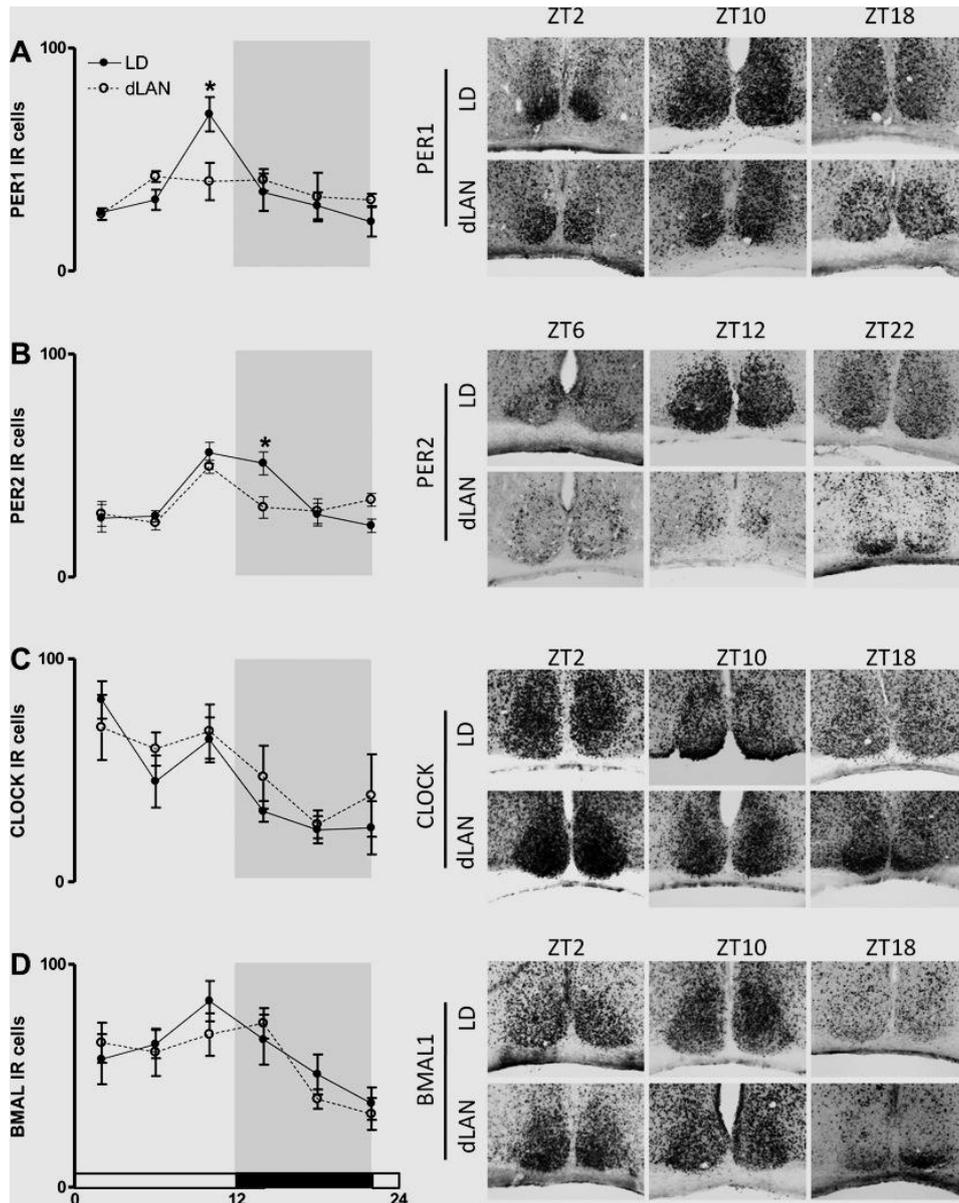


Figura 25. La expresión de Per1 y Per2 está disminuida en el hipotálamo de los ratones expuestos a una luz tenue durante la noche (10).

Resumiendo, con este experimento demostraron que una exposición a luz tenue en la noche altera la expresión genética y proteica de los genes reloj a nivel central y periférico. Estas variaciones que se producen en la expresión de los genes reloj alteran el metabolismo y se relacionan con un cambio en los horarios de ingesta y aumento de peso. Estos hallazgos son interesantes ya que pequeños cambios en el ambiente (luz de 5 lux en la noche) pueden modificar la homeostasis y el metabolismo. Extrapolando estos resultados a nuestra sociedad, en la que los cambios de horarios y la exposición a la luz artificial en los periodos de oscuridad están muy presentes quizá tengamos una explicación a la relación entre la creciente tasa de obesidad y la cronodisrupción.

6. DATOS EXPERIMENTALES EN HUMANOS QUE AVALAN EL PAPEL DE LA LUZ NOCTURNA Y LA CRONODISRUPCIÓN EN LA OBESIDAD

En diversos ensayos, llevados a cabo sobre participantes voluntarios, se han estudiado aspectos cronobiológicos de la obesidad. En uno de ellos, 420 sujetos con un IMC promedio de 31.4 fueron divididos en dos grupos, en función de la hora del día en la que realizan la comida principal: los que la hacían antes de las 15h (*early eaters*) y los que la hacen después de las 15h (*late eaters*). En todos los casos, los voluntarios eran pacientes sometidos a un tratamiento para bajar peso, basado en la dieta mediterránea, y técnicas conductuales y cognitivas apoyadas en el Método Garaulet⁵. El seguimiento de la evolución de su peso corporal se llevó a cabo durante 20 semanas.

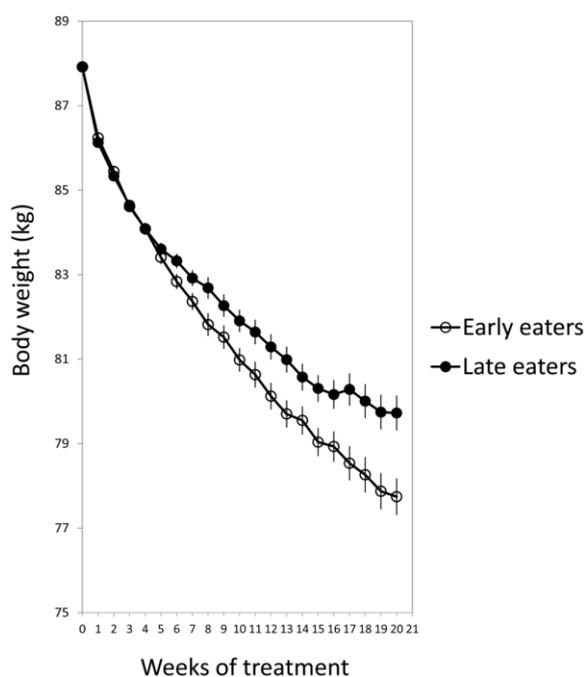


Figura 26 .Pérdida de peso de las 20 semanas del estudio en ambos grupos. Análisis con ANOVA. Ajustaron el análisis al sexo, edad y el peso inicial (P=0.002) (28).

Los resultados del estudio demostraron que hay una pérdida de peso significativamente mayor en aquellos sujetos obesos cuya comida principal es antes de las 15h (*early-eaters*) (Figura, 26). También se observa en la misma figura, como a partir de la quinta semana de tratamiento (35 días) el grupo de los “*late-eaters*” reduce la velocidad de pérdida de peso en comparación con los “*early-eater*” (28).

Hay que resaltar que en este ensayo, no hubo, entre los dos grupos, ninguna diferencia en la cantidad de ingesta calórica, ni se apreciaron diferencias significativas en la disminución de peso con respecto a los horarios de ingesta del desayuno y cena; sólo hubo diferencia significativa con el horario de ingesta de la comida principal (la más abundante del día). Sin embargo, los “*late-eaters*” en los desayunos

comían menos o se lo saltaban más frecuentemente que los “*early-eaters*”. También se vio que los “*late-eaters*” ingerían menos proteínas que los “*early-eaters*”.

Dentro de este estudio, se analizaron las características iniciales de los sujetos de ambos grupos para demostrar que no había diferencias significativas en razón de la edad, género, grado de obesidad inicial o alteraciones metabólicas, entre los “*early-*

⁵ El método consiste, no sólo en recomendar una dieta basada en el balance entre la energía gastada y la ingesta calórica, sino en enseñar a los pacientes, mediante terapias de grupo, a adquirir buenos hábitos alimenticios y mantenerlos en el tiempo, así como a adquirir un horario de comida adecuado y con una dieta mediterránea. Los resultados, utilizando este método parecen realmente efectivos. En un estudio llevado a cabo sobre 1.406 personas obesas, el promedio de pérdida de peso de los sujetos fue de 7.7kg. (51).

early-eaters” y *late-eaters*”. Únicamente, vieron que en los *late-eaters*”, el índice HOMA (*homeostasis model assessment*, el parámetro más utilizado para cuantificar la resistencia a la insulina), era significativamente superior. Tampoco encontraron diferencias significativas en los niveles de las hormonas del apetito (ghrelina y leptina). En un estudio genético sobre la expresión de genes reloj llevado a cabo en estos mismos sujetos, se observó que CLOCK rs4580704, un gen reloj relacionado con la obesidad, se expresaba con mayor frecuencia en los *late-eaters*” que en los *early-eaters*” (28).

La conclusión que se puede extraer de este estudio es que aquellos sujetos que realizaban su comida principal antes de las 15 horas, bajaban más de peso que aquellos que la hacían después de las 15 horas. A pesar de que no se conoce el mecanismo por el cual se produce esta disminución del peso, es un hecho que los que realizaban su comida principal antes de las 15h bajaban más de peso que los que lo hacían más tarde. Parece probable que entre las causas esté una alteración de los patrones de secreción de las hormonas del apetito, aunque en este estudio no se encontraron diferencias significativas. Lo único que cambiaba era el horario de ingesta ya que la ingesta total de comida era igual en ambos grupos.

Una posible explicación para demostrar por qué los *late-eaters*” pierden menos peso puede ser la tipología circadiana de los sujetos: el patrón matutino o vespertino. Algunos estudios previos, demuestran que aquellas personas con un patrón vespertino son más propensas a ganar peso y tienen más problemas para perderlo (29). Además, dentro del grupo *late-eaters*”, la mayoría tiene un patrón de ritmicidad vespertina, lo que podría explicar la dificultad para disminuir de peso de este grupo.

Resumiendo, la conclusión a la que llegaron en este estudio es que el horario de ingesta de la principal comida es el factor más determinante para bajar de peso y por eso comer a determinadas horas puede ser importante y relevante a considerar en la prevención de obesidad y en las diferentes terapias para bajar de peso.

En otro estudio experimental en personas realizado en 2007 por Colles y cols., también se demuestra el aumento de peso en aquellos sujetos que están expuestos a una mayor cantidad de luz nocturna y con horarios de ingesta nocturnos. Lo hacen relacionando el síndrome de alimentación nocturna (NES; *night eating syndrome*) y la obesidad. El NES se caracteriza por un patrón de retraso en la ingesta de comida en relación a las horas de sueño (estos sujetos tienden a comer más por la noche como consecuencia de que dormir menos horas). Para diagnosticar de NES tienen que cumplirse una serie de criterios durante un mínimo tres meses: ausencia de apetito en las mañanas para el desayuno, consumo de más del 50% de su comida a partir de las 19 horas, e insomnio (30).

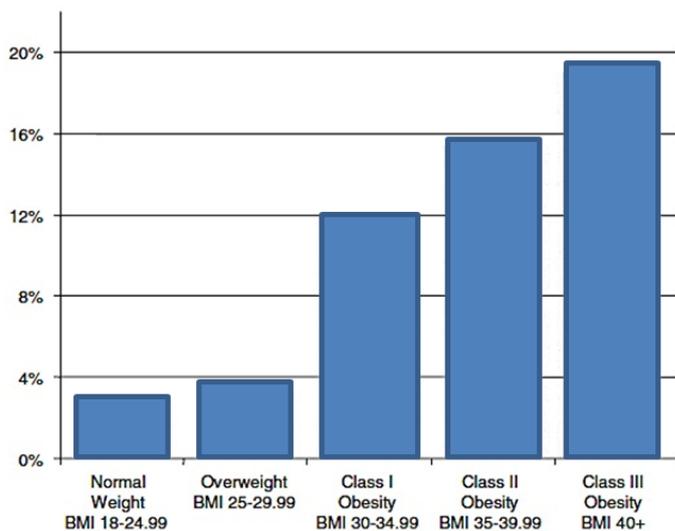


Figura 27 .Distribución de los pacientes con NES. A medida que aumenta el IMC (eje de abscisas) aumenta la prevalencia de NES (eje de ordenadas, %). Las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas ($p < 0.001$).

(figura27). En cuanto a diferencias en función del género, el estudio demostró que los hombres “picoteaban” más por la noche que las mujeres, siendo pues mayor la prevalencia de NES entre el género masculino, por lo que los resultados de este estudio sugieren que las personas obesas tienden a comer más por la noche.

En este estudio se entrevistaron 180 personas candidatas a cirugía bariátrica, 93 obesos no candidatos a cirugía y 150 personas de la población normal. Observaron una fuerte asociación entre la obesidad y el NES. Los atracones nocturnos se repetían más en aquellas personas con mayor labilidad emocional o trastornos psicológicos, pero también en las que padecían NES. Este síndrome de alimentación nocturna era más habitual en pacientes obesos, existiendo una relación directa entre el IMC y la prevalencia de NES

7. BASES FISIOLÓGICAS DE LA RELACIÓN ENTRE OBESIDAD Y CRONODISRUPCIÓN

De todo lo anteriormente expuesto parece claro que la exposición a luz nocturna produce cronodisrupción con la consiguiente alteración de las funciones fisiológicas. La luz nocturna incrementa el riesgo de cáncer, de diabetes, obesidad y depresión. Pero, ¿a través de qué mecanismos la exposición a luz nocturna puede ser causa de obesidad o sobrepeso?

La figura 28 ilustra los posibles mecanismos a través de los cuales la luz nocturna puede estar entre los factores causantes de la obesidad. Se resumen en tres grandes grupos que están, en cierto modo, interrelacionados: las alteraciones de señales endocrinas, como la secreción de melatonina y hormonas metabólicas; las alteraciones del sueño y, secundariamente a las mismas, cambios en los patrones de secreción de hormonas que regulan la ingesta; y alteraciones del sistema circadiano. Vamos a analizarlas.

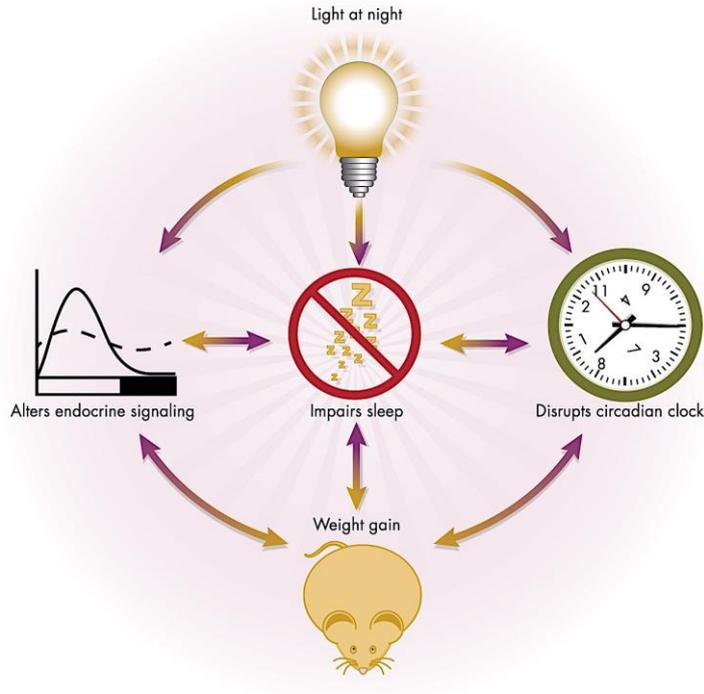


Figura 28. Posibles mecanismos a través de los cuales la exposición a la luz nocturna puede ocasionar la obesidad.

7.1. Supresión de la melatonina por la luz nocturna

La **melatonina**, es una neurohormona de naturaleza indólica sintetizada y secretada principalmente por la glándula pineal durante la noche (oscuridad) en condiciones normales de ciclos luz/oscuridad. También se sintetiza melatonina en la retina, plaquetas, intestino, piel y médula ósea, pero en cantidades muy inferiores a las pineales y con significado fisiológico poco conocido (31).

Tras su liberación al torrente sanguíneo, circula como hormona libre o unida a proteínas plasmáticas como la albúmina. Actúa a través de receptores específicos de membrana (MT1 y MT2), ligados a proteínas Gi, inhibiendo la producción de cAMP. También se han propuesto otros mecanismos de acción, como la unión a receptores nucleares de la familia de los receptores del retinóico, la unión a calmodulina, o la neutralización de radicales libres (32).

La glándula pineal está regulada por los NSQ del hipotálamo, el reloj biológico central. La luz, o más exactamente la alternancia luz oscuridad, sincroniza al reloj central (NSQ) y este, a su vez, controla la secreción de melatonina, por lo que se establece un lazo de retroalimentación.

La secreción de melatonina presenta una ritmicidad circadiana, con valores máximos durante la noche (oscuridad) y prácticamente indetectables durante el día

(luz). Los niveles de melatonina varían mucho entre sujetos, en cambio en un mismo sujeto los niveles se mantienen iguales día tras día, siempre y cuando no haya cambio en los ritmos vigilia/sueño.

La luz, tal como indicábamos anteriormente, es el principal sincronizador externo de nuestro reloj biológico interno pero, además, cuando se aplica en la noche (durante la fase de síntesis de melatonina) tiene la propiedad de inhibir la síntesis y secreción de esta indolamina. Es decir, la aplicación de luz durante el periodo de oscuridad induce el cese de la secreción de melatonina. Consecuentemente, con los patrones y estilos de vida actual, donde la luz artificial nocturna está muy presente, esta síntesis y secreción de melatonina se ve alterada. La luz artificial durante la noche con una intensidad de 2000-2500 lux suprime completamente la secreción de melatonina, mientras que una luz entre 50-300 lux la reduce significativamente (33). Es interesante resaltar que no todos los tipos de luz inhiben por igual la secreción de melatonina. La luz azul inhibe más la secreción de melatonina que cualquier otro componente del espectro de luz visible. En la figura 29, se muestra un estudio comparativo de la potencia para inhibir la secreción de melatonina, entre luz azul y verde (11).

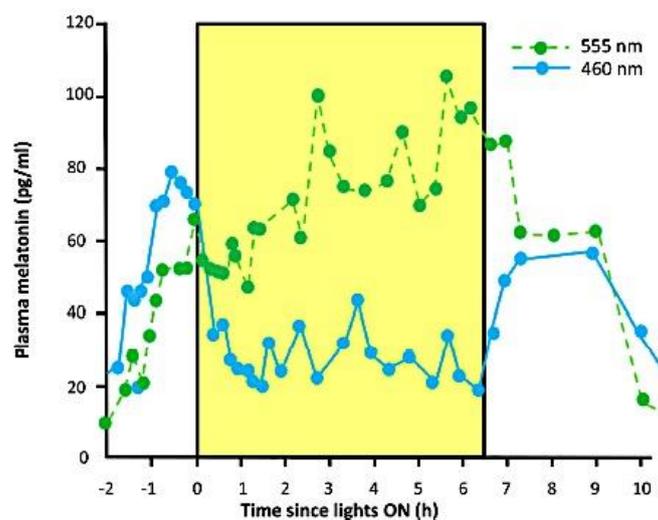


Figura 29. La exposición a la luz azul inhibe más la secreción de melatonina que la luz verde. F.H.Zaidi y cols. Curr. Biol. 2007. (34).

La secreción de melatonina depende de la duración de la oscuridad, por lo que, dado que la duración relativa del día y de la noche cambian a lo largo del año, es decir, que presenta también una ritmicidad estacional o circanual.

Al suprimir su secreción, también se verán afectados todos los efectos metabólicos dependientes de esta hormona. A este respecto, mencionaremos un estudio llevado a cabo por Wright y cols. (2013), en el cual reunieron a 8 personas (media de edad 30 años) que vivían y trabajaban en el entorno urbano de una ciudad americana (Boulder, Chicago). El estudio se desarrolló en dos semanas. La primera semana los voluntarios la pasaban en su ambiente habitual y la otra en cabañas en las montañas, sin acceso a la luz artificial. Todos los días se les medía la concentración de melatonina en saliva 2 horas después de la puesta de sol. El pico máximo de secreción,

cuando estaban en un ambiente urbano, con luz artificial, se retrasaba en relación al crepúsculo, mientras que tras pasar la semana en la montaña en condiciones de luz solar, el pico máximo de melatonina coincidía con la puesta de sol y descendía al amanecer cuando se despertaban. Así mismo, en la semana que pasaron en el campo, la latencia del sueño fue menor que en la ciudad. El tiempo de exposición a luz era mayor en su ambiente urbano, pero la intensidad de luz recibida era mayor en el ambiente rural. Con este estudio, se demostró que la luz solar natural es un importante sincronizador de los ritmos circadianos, más aun que la artificial, y reguladora de la secreción de melatonina. Pero actualmente en la sociedad moderna no sólo se recibe menos luz solar sino que mucha más luz artificial nocturna, provocando una desincronización de los ritmos circadianos, es decir, cronodisrupción (35).

7.2. Acciones metabólicas de la melatonina alteradas por la luz artificial nocturna

La melatonina es un sincronizador interno de los ritmos circadianos, reforzándolos y manteniéndolos. Además hay receptores de melatonina distribuidos por todo el cuerpo. Un ejemplo de las acciones de la melatonina sobre el sistema circadiano lo tenemos en el ritmo diario de temperatura corporal. La melatonina aumenta por la noche y de este aumento depende, al menos en parte la caída de la temperatura corporal que, entre otras cosas, facilita el inicio del sueño. En los vasos sanguíneos hay receptores de melatonina, responsables de la vasodilatación de los mismos para disminuir la temperatura. En las glándulas suprarrenales existen receptores de melatonina cuya activación aumenta el cortisol y disminuye la temperatura. Así que la temperatura corporal, los niveles de cortisol y los picos de secreción de melatonina están relacionados, y esta relación temporal persiste tras 72 horas de privación del sueño (31).

Aparte de estos efectos de la melatonina sobre la ritmicidad circadiana, la melatonina tiene otros efectos como la potenciación del sistema inmunitario, acciones anti-tumorales, capacidad antioxidante, control del metabolismo de los hidratos de carbono, efectos sobre el sueño y acciones sobre el tejido adiposo pardo y blanco (Figura 30). Estas tres últimas acciones son las más importantes desde el punto de vista de la posible relación entre la cronodisrupción y la obesidad, que es el objetivo que analizamos en esta revisión.

7.2.2. Efectos metabólicos en el metabolismo de los hidratos de carbono

La melatonina regula el metabolismo de la insulina tanto a nivel periférico como a nivel pancreático. Un lugar directo, donde la melatonina ejerce su función, es a nivel de los islotes β pancreáticos a través de los receptores MT1 y MT2, influyendo en la síntesis de insulina. La melatonina inhibe la producción de insulina actuando sobre células β del páncreas y favoreciendo el descanso de estas células, por lo que disminuye el riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 (36). Además estimula la síntesis y secreción del glucagón en las células α del páncreas. El glucagón tiene efecto catabólico y aumenta la gluconeogénesis hepática. Estas acciones de la melatonina a nivel del páncreas, son importantes para relacionar el ritmo circadiano de la insulina y

la actividad metabólica del páncreas, con el ritmo circadiano de la ingesta de comida y el descanso.

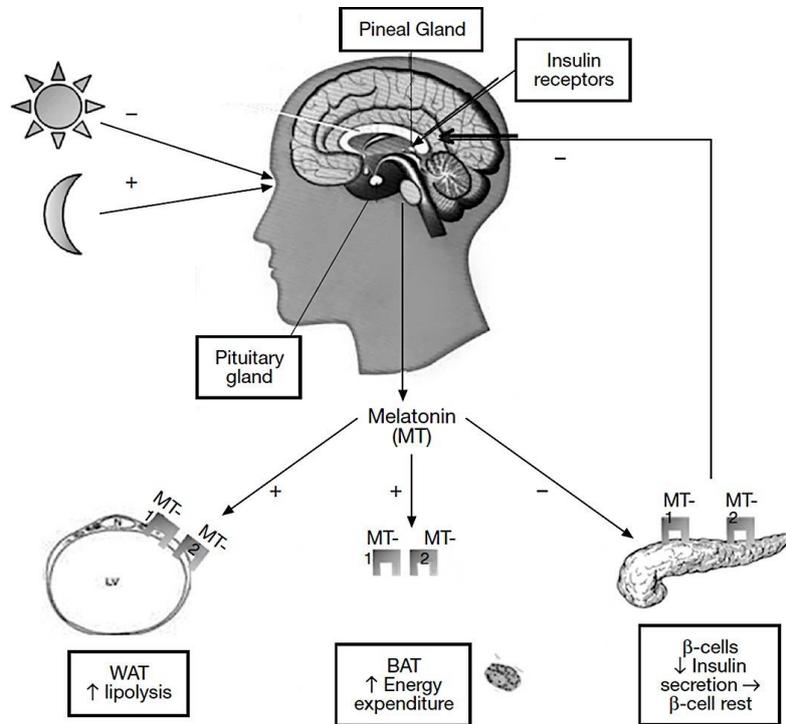


Figura 30. En esta imagen se representa las funciones de la melatonina a nivel del tejido adiposo blanco y pardo, y sobre el metabolismo de los hidratos de carbono actuando a nivel del páncreas (36).

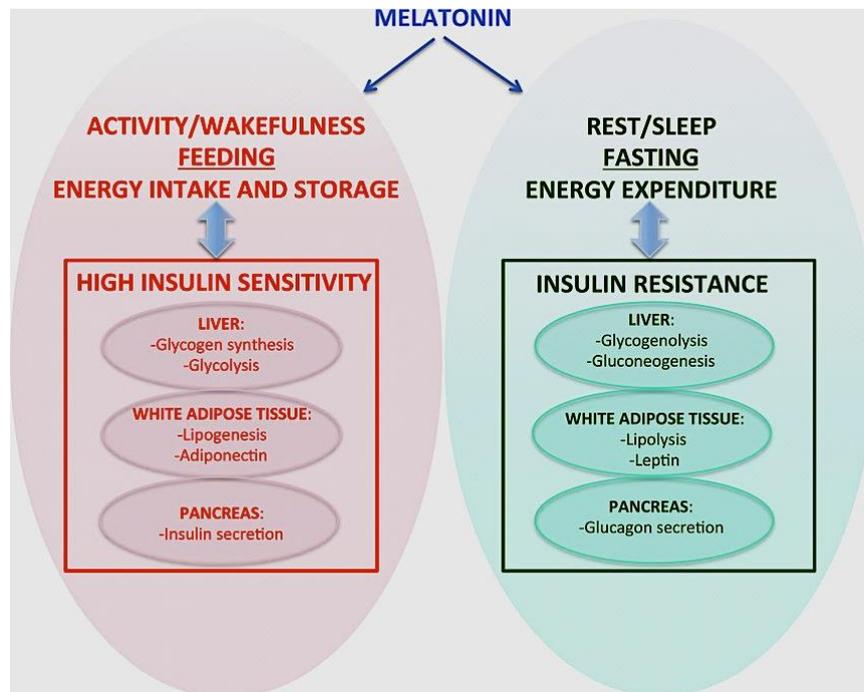


Figura 31. La melatonina y el control circadiano del metabolismo energético. Unos niveles adecuados de melatonina son importantes para la sincronización entre la actividad circadiana (ingesta/ayuno) y los procesos metabólicos que regulan una adecuada ingesta de alimento y el gasto energético (32).

A nivel periférico, la melatonina aumenta la sensibilidad de la insulina y la tolerancia a la glucosa. Estudios realizados en ratones, a los cuales se les extirpaba la glándula pineal, tenían una menor tolerancia a la glucosa, mayor resistencia a la insulina y disminuía la glucogénesis muscular y hepática; desarrollando un cuadro diabético. Esta patología se veía resuelta incluyendo melatonina en la dieta de los ratones (32).

Los tejidos sensibles a la glucosa (tejido adiposo blanco, pardo y tejido musculoesquelético) presentaban una menor expresión del receptor de glucosa GLUT-4 en ausencia o disminución de la melatonina.

Por lo tanto parece evidente un claro sinergismo entre la insulina y la melatonina. A nivel pancreático disminuye su síntesis y a nivel periférico aumenta la sensibilidad, por lo que la disminución de la melatonina por luz nocturna, puede contribuir a la aparición de un síndrome metabólico o diabetes. Esto explica la ritmicidad circadiana de los niveles de glucosa en plasma.

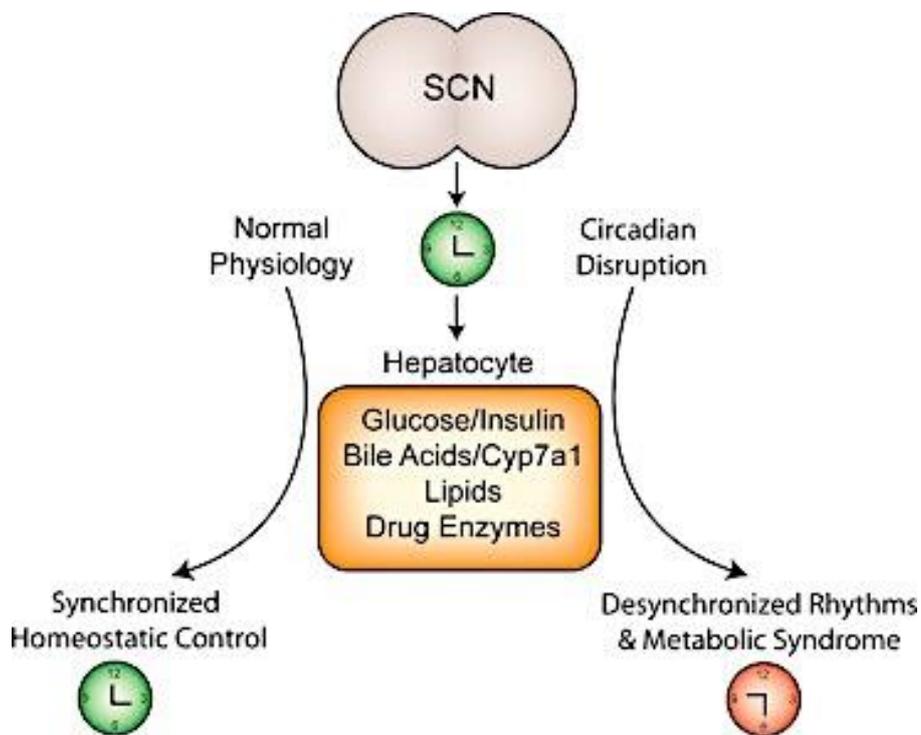


Figura 32. El NSQ sincronizando la ritmicidad interna con el exterior. En condiciones normales, los ritmos de la glucosa y la insulina, los ácidos biliares, lípidos y enzimas contribuyen al control homeostático de la fisiología hepática. En condiciones de cronodisrupción, incluyendo el trabajo por turnos, estas alteraciones de los ritmos fisiológicos resultan en una desincronización entre SCN y la periferia y están asociados con la diabetes, la obesidad y otros síntomas del síndrome metabólico (37).

7.2.3. Efectos metabólicos en el tejido adiposo blanco y pardo

Hay dos tipos de tejido adiposo, el blanco (WAT, acrónimo de *White Adipose Tissue*) y el pardo (BAT, por *Brown Adipose Tissue*).

El **tejido adiposo blanco**, es principal almacén de ácidos grasos. Sin embargo, recientemente, también se le considera un órgano endocrino (38). Los adipocitos del WAT producen una gran cantidad de moléculas endocrinas, como: adiponectina, resistina, activador e inhibidor de plasminógeno (PAI-1), TNF α , IL-6 y leptina. También secreta un tipo de citocinas, las adipocinas. El tejido adiposo es una fuente importante de aromatasa, que tanto en hombres como en mujeres contribuye a la producción de estradiol.

El WAT produce **leptina**. Se trata de una hormona producida en los adipocitos del tejido adiposo blanco, descubierta en 1994, por Douglas Coleman y Jeffrey Friedman (38). La leptina y otras señales humorales son capaces de informar el estado nutricional del organismo al hipotálamo que controla el hambre y la saciedad, con un ritmo circadiano. Los niveles plasmáticos de leptina son máximos en la noche, cuando el apetito disminuye y bajos por el día cuando el apetito aumenta. Los niveles altos de leptina por la noche favorecen el descanso nocturno. Además, los niveles de leptina en plasma sufren variaciones ultradianas (>24 horas). En personas obesas los niveles de leptina están elevados, porque tienen mayor cantidad de WAT, pero tienen una resistencia a la leptina similar a la resistencia a la insulina que ocurre en la Diabetes Mellitus 2. La obesidad, según la revisión de M. Garaulet (39), no sólo está relacionada con altos niveles de leptina y resistencia a esta, sino también con la amplitud del ritmo y la atenuación del ritmo ultradiano de la misma.

La melatonina en el tejido adiposo blanco actúa a través de los receptores membrana MT1 y MT2, que se encuentran en los adipocitos (38). Las primeras acciones directas de la melatonina en el adipocito fueron descritas por Lima en 1994 (40), que demostró el aumento de la sensibilidad de la insulina por los adipocitos en presencia de melatonina. Un estudio de Zalatan en 2001 (41), descubrió la expresión de los receptores MT1 y MT2 en los adipocitos.

Se han realizado diversos estudios para ver la relación entre la melatonina y la leptina secretada por el tejido adiposo blanco, existiendo cierta controversia al respecto. Algunos estudios describen que al aumentar los niveles de melatonina aumentan los niveles de leptina, y por el contrario otros, que los niveles de leptina disminuyen al aumentar los de melatonina (38).

En una revisión reciente de Reiter y cols (2015), se recoge un metaanálisis de la información de diferentes estudios realizados acerca de los niveles de leptina según la variación de los niveles de melatonina (38).

Entre los estudios que concluyen que la melatonina disminuye la secreción de leptina está un trabajo de Rasmussen (1999), en el que administró melatonina oral (4 o 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ durante 10 y 48 semanas) a ratas macho de mediana edad, observando que los niveles de leptina descendían sin cambios en el peso corporal. En la misma línea, otro estudio de Canpolat (2001), mostraba que tras la ablación de la glándula pineal los

niveles de leptina en ratas aumentaban, mientras que al administrarles melatonina por vía subcutánea (0.5mg/kg/día en 7 días) entre las 9 y las 10 am, los niveles de leptina disminuían, tanto en las ratas control, como en las pinealectomizadas. Finalmente, en otro estudio de Kitagawa (2012), se administró a ratas, melatonina intraperitoneal (10mg/kg/día en 2 semanas), disminuyendo los niveles de leptina en aquellas ratas que tenían una dieta alta en fructosa mientras que, las que una dieta normal no se aprecian variaciones en los niveles de leptina (38).

Entre los estudios hablan de un aumento de la leptina al dar melatonina se incluye uno de Song (2009), que utilizó ratas macho adultas a las que administró melatonina (10µg/mL durante un mes en el agua de bebida), registrando un aumento en los niveles de leptina plasmática. En otro estudio de Baltaci and Mogulkoc (2007), administraron melatonina intraperitoneal (3mg/kg/día durante 6 meses) entre las 9 y 10am, y los niveles de leptina aumentaron sin efectos en el peso corporal (38).

Como se puede ver, hay cierta controversia en los estudios, que se podría explicar por las diferencias en las vías, dosis y horas de administración de la melatonina, así como por la cepa de ratas que usadas en los diferentes estudios.

En gente obesa se ha visto que los niveles de leptina son altos, y estos niveles altos, en lugar de tener efecto anorexigénico, generan una resistencia a la misma. Por lo que si la melatonina disminuye los niveles de leptina en sangre, ésta puede ser un factor importante para reducir la obesidad. La melatonina, como hemos dicho, se produce por la noche, en presencia de oscuridad, y lo que ocurre ahora es que con el aumento de la exposición a luz artificial por la noche o porque se duerme menos, disminuyen los niveles de melatonina y disminuyen los de leptina, pudiendo ser una causa del aumento de la obesidad, ya que hay una alteración en el apetito, aumentando la sensación de hambre por la noche.

El **tejido adiposo pardo**, ayuda a mantener la temperatura corporal en el recién nacido. Se ha visto que este tipo de tejido tiende a desaparecer con la edad y la obesidad, mientras que aumenta su actividad en los meses de frío. El metabolismo de este tejido genera calor aumentando el gasto energético y “quemando” grasa, lo que favorece la disminución de la obesidad.

Se ha visto que la melatonina, a través de su acción con los receptores MT1 y MT2, estimula al tejido adiposo pardo aumentando el gasto energético (36).

Un estudio dirigido por M.P. Terron en 2013, (42) observó que a ratas a las que se les daba melatonina como suplemento en la dieta, incrementaban su temperatura corporal, incrementándose el gasto energético. Esto era debido a la acción de la melatonina en el tejido adiposo pardo y la transformación de adipocitos del tejido adiposo blanco a células del tejido adiposo pardo. Recientemente se sugiere que la acción del BAT es un factor importante a la hora de perder peso en respuesta a la administración de melatonina, ya que este, como ya decíamos anteriormente, aumenta el gasto calórico y además parece ser importante en el control de la regulación de la glucosa, lipidemia y la resistencia a la insulina (32).

7.3. Las alteraciones del sueño, secundarias a la cronodisrupción, como causa de obesidad

La melatonina siempre ha estado relacionada con el sueño. Un aumento de la melatonina por el día genera somnolencia y por las noches, unos niveles elevados de la misma mejora la calidad del sueño.

El sueño costa de 6-7 ciclos de 90 minutos cada uno distribuidos en dos fases. Una fase noREM, dividida en etapas: etapa 1, transición de vigilia a sueño; etapa 2, sueño ligero; etapa 3 transición a sueño profundo y etapa 4 sueño profundo (sueño delta). Y la otra fase es el sueño REM, que corresponde al 25% del sueño. En esta fase el cerebro está muy activo, por lo que es cuando más energía se consume (43). El sueño REM es mayor en niños y va disminuyendo con la edad, por lo que también el gasto de energía durante el sueño va disminuyendo con la edad.

Durante el sueño, coincidiendo con un aumento de la melatonina, hay una mayor resistencia a la insulina, aumento de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, lipólisis y aumento de los niveles de leptina y disminución de los niveles de ghrelina (32).

Cuanto menos horas se duerma más aumentará el peso (Figura 33). Esto se debe a que al disminuir las horas de sueño, disminuyen los niveles de leptina y aumentan los niveles de ghrelina y por lo tanto aumenta el apetito. En la sociedad actual se tiende a dormir menos lo que puede tener consecuencias importantes en nuestra salud. Por ejemplo los adolescentes necesitan dormir 9 horas y de media duermen 5 horas. Otra población que tiene alterada su ritmo vigilia/sueño, son los trabajadores por turnos que cuando tienen el turno nocturno dejan de dormir por la noche y por la mañana es cuando pueden dormir, pero cuando su reloj biológico les dice que tienen que estar despiertos y activos.

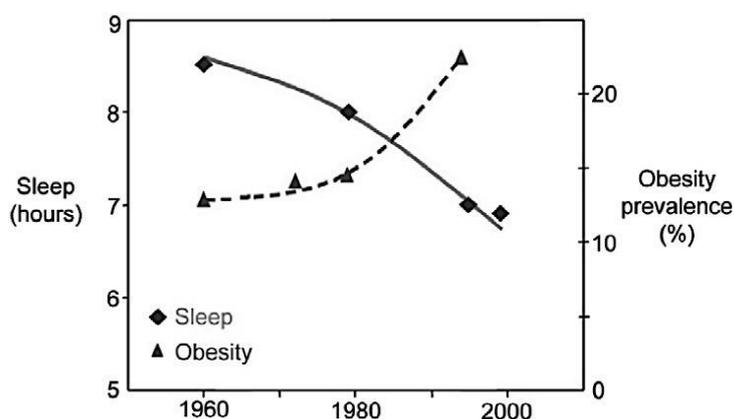


Figura 33. Relación horas de sueño y obesidad. La prevalencia de obesidad aumenta cuando disminuyen las horas de sueño.

Un estudio realizado en Wisconsin (2004) (44), relacionó el aumento del IMC y la disminución de las horas de sueño. Midieron los niveles de dos hormonas que controlan el apetito, la ghrelina y leptina, y encontraron una clara relación entre la media de horas dormidas y el IMC. Los sujetos que dormían menos de 8 horas el IMC

aumentaba. Y aquellos que dormían 5 horas el IMC pasaba de 31.3 a 32.4. En cuanto a los niveles de leptina (hormona de la saciedad) disminuían en aquellos que dormían menos y los niveles de Ghrelina (hormona que produce la sensación de hambre) estaban aumentados en estos mismos sujetos (Figure 34). Por lo que la acción en conjunto de ambas hormonas puede ser una causa del aumento de IMC.

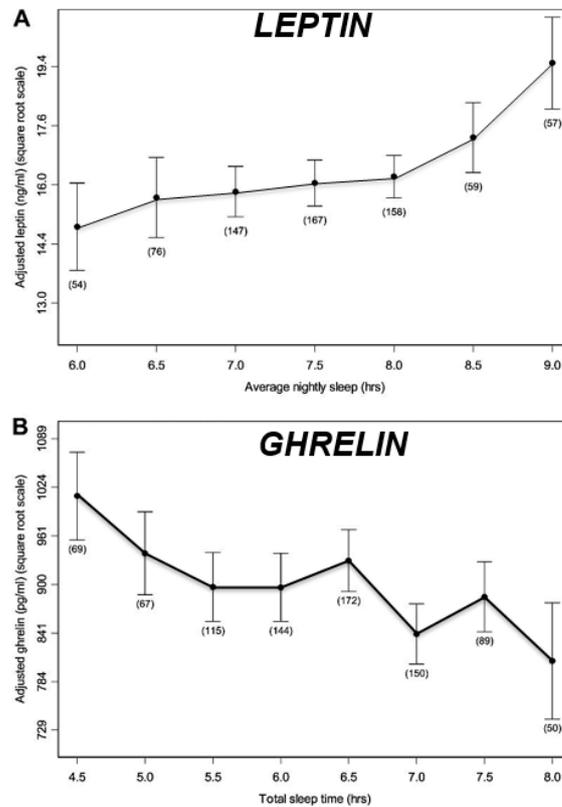


Figura 34. Niveles de leptina y ghrelina en función de las horas de sueño. Cuantas menos horas se duerme los niveles de leptina son menores y los niveles de ghrelina elevados. Lo que se traduce en un aumento del apetito.

Así que una privación del sueño incrementa el IMC, posiblemente porque aumenta la ingesta de comida y el apetito. Pero también afecta a más esferas de la vida, tales como: cambios en el humor, alteración del sistema inmune, disminución de la concentración, de la melatonina y del tejido adiposo pardo. Aumenta también la resistencia a la insulina predisponiendo al desarrollo de Diabetes Mellitus 2.

¿Cuál es la relación entre la exposición a luz nocturna, sueño y obesidad?

- 1) La exposición a luz nocturna altera el sueño y como consecuente los niveles de ghrelina y leptina. Durante el sueño disminuyen los niveles de ghrelina (hormona del hambre) por lo tanto disminuye el hambre, pero si este se ve alterado también pueden alterarse los niveles de la hormona y como consecuencia aumentar el hambre por la noche, lo que lleva a comer y puede ser causa de la obesidad. Lo mismo ocurre con la leptina, hormona que regula el apetito.

- 2) La privación del sueño derivada de la exposición a luz nocturna provoca alteraciones en los ritmos de secreción de algunas hormonas metabólicas y algunos enzimas digestivos. También se producen cambios en la expresión de genes reloj. Un estudio realizado por Bracci y cols. (2014) sobre enfermeras con trabajo por turnos, mostró que tenían una mayor expresión del gen reloj CLOCK y una menor expresión de CRY2 que aquellas que sólo trabajaban por el día. También tenían una mayor expresión de Rev-Erb α , un gen reloj importante en la regulación del metabolismo (45).

7.4. Alteraciones de la ritmicidad circadiana en la cronodisrupción inducida por la luz artificial nocturna, como causa de la obesidad

El sistema circadiano está formado el reloj central (NSQ) y los relojes periféricos; por vías que informan al NSQ de las señales externas, como la luz; y por vías eferentes que son responsables de la coordinación entre el reloj interno y los relojes periféricos, y son las responsables de que haya una ritmicidad en la mayoría de las funciones biológicas (39).

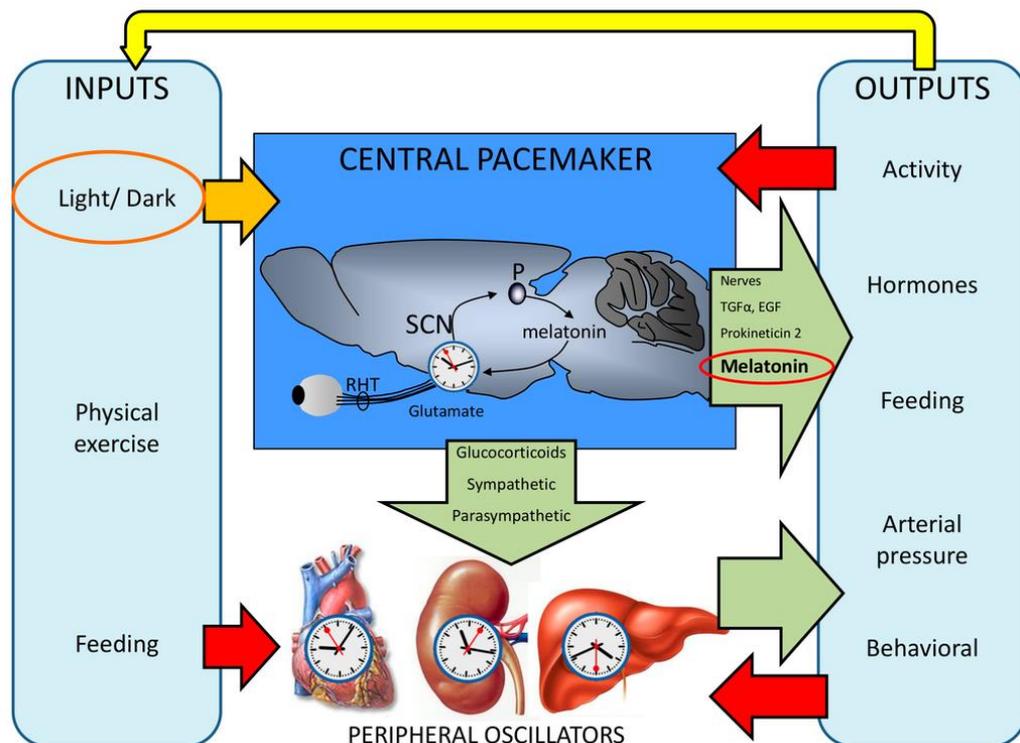


Figura 35. Visión general del funcionamiento del sistema circadiano. . En la imagen del centro se representa el funcionamiento del reloj central y su sincronización a través del sistema autónomo y hormonas con los relojes periféricos. En la columna de la izquierda están los “inputs” externos que regulan el reloj central y en la columna de la derecha “outputs” que sincronizan el reloj central y a su vez están regulados por él, a través de mediadores, siendo la melatonina uno de estos mediadores (11).

Tanto las células del reloj central (NSQ) situado en el cerebro, como las de los relojes periféricos de cualquier tejido expresan una serie de genes, conocidos como

genes reloj, que son los que generan la actividad rítmica propia de cada caso. En algunas patologías, como la obesidad, estos genes reloj se ven alterados.

La figura 36 es una visión simplificada de cómo los genes reloj generan una actividad rítmica.

La activación de estos genes está regulada por un lazo de retroalimentación. Se inicia cuando CLOCK y BMAL 1, dos activadores transcripcionales, que se unen a sitios E-box en los promotores de diversos genes reloj (en la figura, Per1, Per2, Cry 1 y Cry2). La activación de estos genes da lugar a la síntesis de las proteínas correspondientes. En el citoplasma, se acumulan estas proteínas formando heterodímeros que migran al núcleo donde inhiben su propia transcripción. Cuando estas proteínas son retiradas del citoplasma, tras poliubiquitinización y degradación por el proteasoma, cesa la autoinhibición del proceso transcripcional, y se inicia un nuevo ciclo.

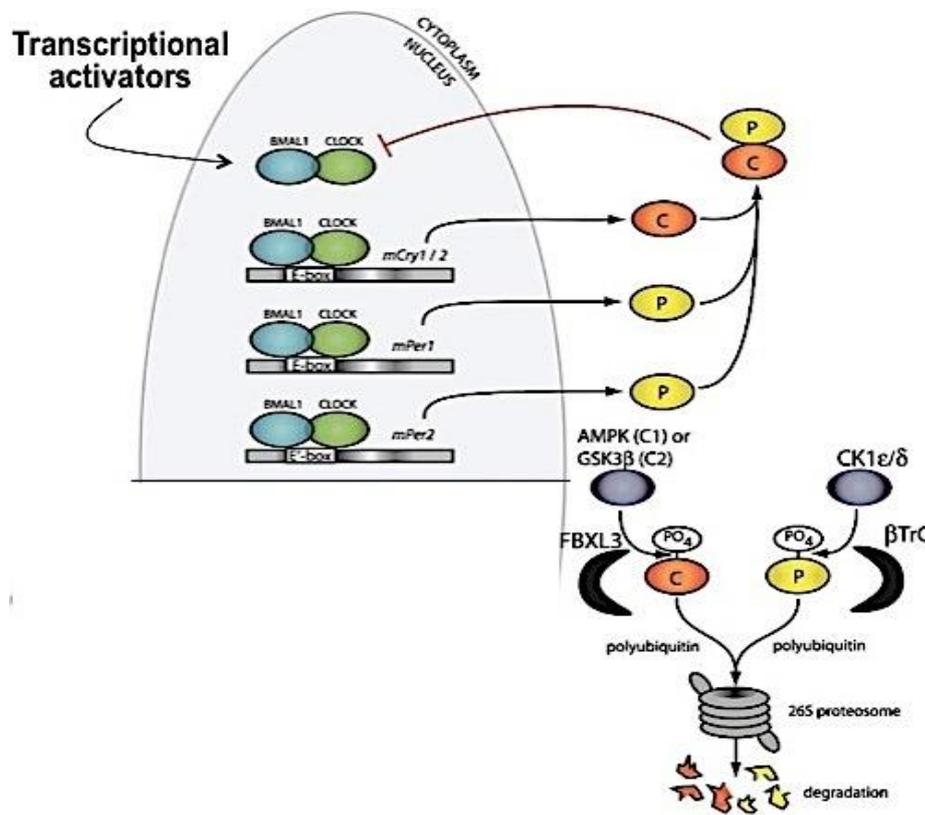


Figura 36. Ciclo transcripción-traducción de los genes reloj. El ciclo dura 24 horas y es la base molecular de los relojes biológicos de los mamíferos. Modificado de Buhr & Takahashi. (46).

Como indicábamos anteriormente, estos genes reloj no sólo están presentes en el NSQ sino que también están en los tejidos periféricos, por ejemplo en el tejido adiposo.

Los adipocitos tienen su propia ritmicidad circadiana, ya que expresan genes reloj (39). En el tejido adiposo se expresan Per1, Per2, Per3, Dpb, CLOCK, BMAL1, Cry1 y Cry2. La expresión de CLOCK y BMAL1, ejerce un feedback positivo, mientras que

Pers y Crys son responsables del feedback negativo, inhibiendo la expresión de estos genes (5).

Se sabe que la expresión de estos genes puede estar alterada en diferentes patologías, como se ha visto en ratones obesos o diabéticos. Cuando el gen CLOCK está mutado, los ratones presentan hiperfagia y obesidad. Y por ejemplo, BMAL1, regula la acumulación de grasa en los tejidos periféricos (39). También se ha visto en un estudio de Marcheva y cols. (2010) que los ratones que tienen anulada la expresión del BMAL1, tienen hipoinsulinemia y disminución de la tolerancia a la glucosa, por lo tanto son candidatos a desarrollar diabetes (47). Así mismo, en dietas ricas en grasa se modifica el ciclo de expresión de los genes reloj a nivel de la glándula pineal en ratas y disminuye la amplitud de secreción de la melatonina por la noche (38).

Los efectos de la melatonina sobre el metabolismo y la expresión de los genes reloj en el tejido adiposo fueron estudiados por Alonso-Vale (2008). Durante la noche, en presencia de concentraciones altas de melatonina, aumentaba la expresión de Clock y Per 1, aumentaba la lipogénesis y disminuye la lipólisis. El estudio muestra que los adipocitos sincronizan su función metabólica y endocrina en función de la exposición a melatonina (48). En otro estudio de Farais y Oliveira (2015), observaron que en ratas a las que le habían extirpado la glándula pineal, tenían abolida la expresión de los genes reloj CLOCK, Per2 y Cry1 en el tejido adiposo blanco (49), con lo que estos cambios en la expresión de los genes reloj en el tejido adiposo blanco, pueden suponer un efecto negativo para el desarrollo de la obesidad y síndrome metabólico.

El grupo de Marta Garaulet, demostró que había una asociación entre la metilación de las islas CpG localizadas en los genes reloj (CLOCK, BMAL1 y Per2) con la obesidad, el síndrome metabólico y la ganancia de peso (5), lo que resalta el valor de la epigenética. No sólo estamos condicionados por nuestro genoma, sino también por nuestro medio o nuestras actividades, como puede ser el horario de ingesta, que pueden inducir que determinados genes se exprese más y pueda ser causa de obesidad.

8. CONCLUSIONES

En poco más de un siglo se ha producido un cambio espectacular en la iluminación ambiental. De manera artificial, hemos anulado la oscuridad de la noche; es decir, hemos alterado el ciclo natural de luz/oscuridad al que los seres vivos hemos estado expuestos desde que aparecimos en la Tierra. Además, hemos reducido la exposición a luz solar durante el día. Todo esto significa que hemos alterado las señales que nuestro sistema circadiano utiliza para sincronizarse con el medio externo y generar, además, un orden temporal interno; en otras palabras: estamos sometidos a situaciones de cronodisrupción.

En paralelo al aumento de la contaminación luminosa, se ha producido un incremento en la prevalencia de la obesidad. A lo largo de esta revisión, hemos tratado de demostrar que la cronodisrupción por luz nocturna puede, al menos en parte, explicar este aumento de la obesidad.

La conclusión a la que hemos llegado, tanto por datos epidemiológicos como por estudios experimentales en animales de laboratorio, es que el patrón de ingesta de alimentos es un factor clave para determinar el peso corporal. Consecuentemente, cuando por causa de una cronodisrupción (por ejemplo: trabajo nocturno, jet-lag, exposición a luz nocturna, etc.) este patrón se altera, pueden producirse alteraciones metabólicas que conduzcan a la obesidad. La supresión de melatonina por la luz nocturna explica también la obesidad, al cesar sus efectos sobre el metabolismo, así como por efecto secundario a las alteraciones que se producen sobre el sueño. Finalmente, la simple alteración del sistema circadiano por la cronodisrupción, condiciona cambios en la expresión de genes relacionados con el control de procesos metabólicos.

Todos estos datos deberían ser tenidos en consideración en el diseño de medidas tanto para la prevención como para el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso.

La figura 37, es un resumen de la posible relación causal entre el aumento de la iluminación nocturna, con la consiguiente cronodisrupción, y la mayor prevalencia de la obesidad observada en las últimas décadas.

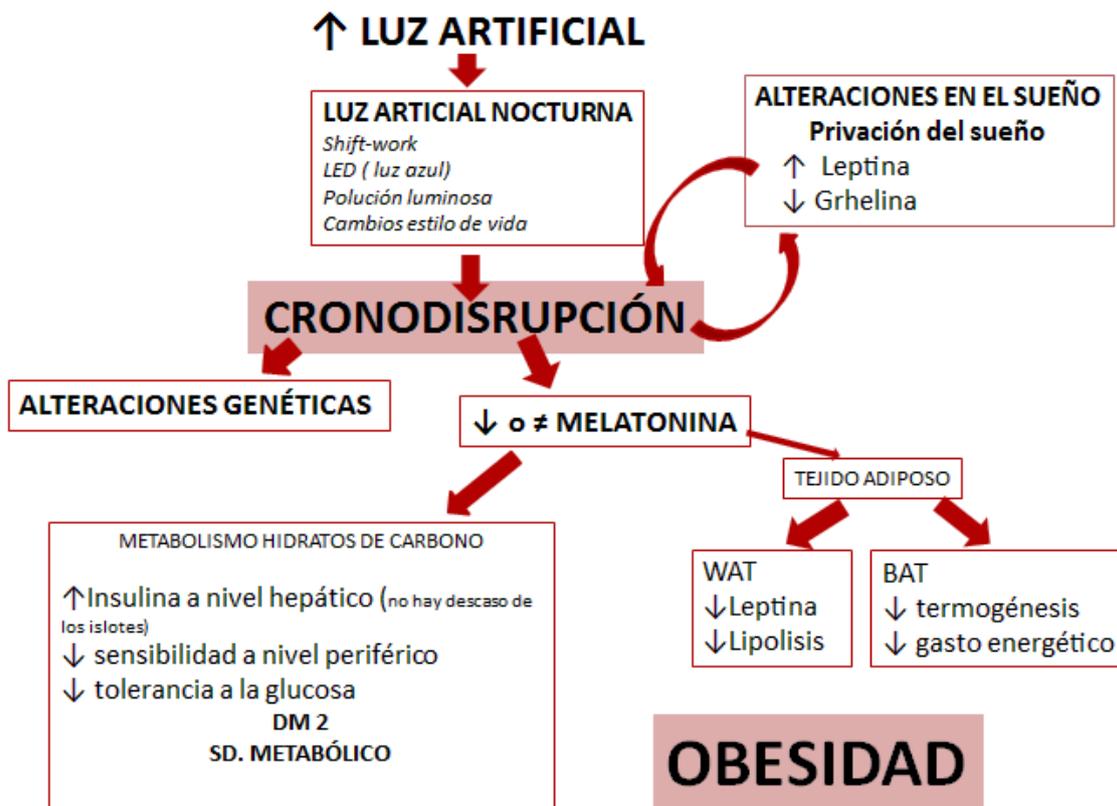


Figura 37. Relación entre el aumento de la luz artificial y su efecto cronodisruptor, con la obesidad.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. OMS: <http://www.who.int/mediacentre/fatsheets/fs311/es/>.
2. Ioannis Kyrou M, Randeve HS, Weickert MO. Clinical Problems caused by obesity. *J. Endocrinol.* 2014;200(8): p.89-110.
3. Van Cauter E, Knutson KL. Evolution of obesity between 1998-2001 in Europe. *Eur. J. Endocrinol.* 2008; 159(1): p. 59-66.
4. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Chronobiology and obesity. *Nutr. Hosp.* 2013; 28: Suppl 5:114-20. doi: 10.3305/nh.2013.
5. Gómez-Abellán P, Gómez-Santos C, Madrid J, Milagro F, Campion J, Matínez Jea. Circadian expression of adiponectin and its receptors in human adipose tissue. *J. Endocrinol.* 2010; 15(1): p. 115-122.
6. Márquez de Padro García B, Mora Teruel F. Ritmos circadianos y neurotransmisores: Estudios en la corteza prefrontal de la rata. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Universidad de Ciencias Biológicas; 2004. <http://biblioteca.ucm.es/tesis/bio/ucm-t27586.pdf>
7. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J. Pineal. Res.* 2009; 46(3): p. 245-247.
8. Acuña Castroviejo D, Escames, G. IMEL. <http://www.institutodemelatonina.com/>
9. Mohawk J, Green C, Takahashi J. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* 2012; 35(1): p. 445-462.
10. Fonken LK, Aubrecht TG, Meléndez-Fernández H, M.Well Z, Nelson RJ. Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and affects metabolism. *J. Biol. Rhythms.* 2013; 28(4): p. 262-271.
11. Bonmati-Carrion MA, Arguelles Prieto R, Martínez-Madrid MJ, Reiter R, Hardeland R, Rol MA, Madrid. JA. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int. J. Mol. Sci.* 2014;15(12): p. 23448-23500.
12. Wood B, Rea M, Plitnick B, Figueiro M. Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression. *Appl. Ergon.* 2013; 44(2): p. 237-240.
13. Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections and intrinsic photosensitivity. *Science.* 2002;295 (5557): p. 1065-1070.

14. Cajochen C, Frey S, Anders D, Spätin J, Bues M, Pross A, Mager R, Wirz-Justice A, Stefani O. Evening exposure to a light-emitting diodes (LED)-backlit computer screen. *J. Appl. Physiol.* 2011;110(5): p. 1432-1438.
15. Najjar RP, Wolf L, Taillard J, Schlangen LJM, Salam A, Cajochen C, Gronfier C. Chronic Artificial Blue-Enriched White Light Is an Effective Countermeasure to Delayed Circadian Phase and Neurobehavioral Decrements. *PloSOne.* 2014 .9(7) doi: 10.1371/journal.pone.0102827.
16. Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *PNAS.* 2014; 112(4): p. 1232-1237.
17. Fonken LK, Nelson RJ. Illuminating the deleterious effects of light at night. *F1000 Med. Rep.* 2011;3(18): p. 26-32.
18. Stevens RG, Zhu Y. Electric light, particularly at night, disrupts human circadian rhythmicity: is that a problem? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2015;370(1667). doi: 10.1098/rstb.2014.0120.
19. Cinzano P, Falchi F, Elvidge CD, Keith DM, Haim A. Limiting the impact of light pollution on human health, environment and stellar visibility. *J. Environ. Manage.* 2011; 92(10) doi: 10.1016.
20. Sharifian A, Farahani S, Pasalar P, Gharavi M, Aminian O. Shift work as an oxidative stressor. *J. Circadian Rhythms.* 2005; 3(15): p. 112-116.
21. CDC (Centros para el control y prevención de enfermedades) (http://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/97-145_sp/).
22. Straif K, Baan R, Groose Y, Secretan B, Ghissassi F. Carcinogenicity of shift-work, painting and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007;8(12): p. 1065-1066.
23. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo. MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nut. Res. Rev.* 2010;23(1): p. 155-168.
24. Barbadoro P, Santarelli L, Croce N, Bracci M, Vincitorino D, Pospero E. Rotating Shift-Work as an Independent Risk Factor for Overweight Italian Workers: A Cross-Sectional Study. *PLoSOne.* 2013; 8(5): doi: 10.1371/journal.pone.0063289.
25. Peplonska B, Bukowska A, Sobala W. Association of rotating night shift work with BMI and abdominal obesity among nurses and midwives. *PLoSOne.* 2015; 10(7): doi: 10.1371.
26. Fonken LK, Workman J, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *PNAS.* 2010; 107(43): p.

18664-18669.

27. Fonken LK, Weil ZM, Nelson R. Dark Nights reverse metabolic disruption caused by dim light at night. *Obes. J.* 2013; 21(3): p. 1159-64.
28. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int. J. Obes. (Lond).* 2013; 37(4): p. 604-611.
29. Corbalán-Tutau M, Madrid J, Nicolás F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers "melatonin and cortisol" and associations with metabolic syndrome components. *Physiol. Behav.* 2012;(123): p. 231-235.
30. Colles S, Dixon J, O'Brien P. Night eating syndrome and nocturnal snacking: association with obesity, binge eating and psychological distress. *Int. J. Obes (Lond).* 2007;31(11): p. 1722-1730.
31. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61(2): p. 77-8.
32. Cipolla-Neto J, Amaral F, Afeche S, Tan D, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J. Pineal. Res.* 2014; 56 (4): p. 371-381.
33. Bojkowski C, Aldhous M, English J, Franey C, Poulton A, Skene D. Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Horm. Metab. Res.* 1987;19(9): p. 437-440.
34. Zaidi FH, Hull JT, Peirson S, Wulff K, Aeschbach D, Gooley JJ. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr. Biol.* 2007; 17(24): p. 2122-2128.
35. Wright K, McHill A, Birks B, Griffin B, Rusterholz T, Chinoy E. Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. *Curr. Biol.* 2013; 23(16): p. 1554-1558.
36. Ciza G, Requena M, Galli G, Jonge L. Chronic sleep deprivation and seasonality: implications for the obesity epidemic. *J. Endro. Invest.* 2011; 34(10): p. 793-800.
37. Ferrell JM, Chiang JY. Circadian rhythms in liver metabolism and disease. *Acta. Pharm. Sin B.* 2015 ; 5(2): p. 113-122.
38. Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J. Pineal. Res.* 2015;59(3): p. 277-291.
39. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome

and obesity. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2010; 62(9-10): p. 967-978.

40. Lima F, Matsushita D, Hell N. The regulation of insulin action in isolated adipocytes. Role of the periodicity of food intake, time of day and melatonin. *J. Med. Biol. Res.* 1994;27(4): p. 995-1000.
41. Zalata F, Krause J, Blask D. Inhibition of isoproterenol-induced lipolysis in rat inguinal adipocytes in vitro by physiological melatonin via a receptor-mediated mechanism. *J. Endocrinol.* 2001;142(9): p. 3783-3790.
42. Terron M, Delgado-Adamez J, Pariente JA., Barriga C, Paredes, SD, Rodriguez, AB. Melatonin reduces body weight gain and increases nocturnal activity in male Wistar rats. *Physiol. Behav.* 2013; 118(8-13): doi: 10.1016/j.physbeh.2013.04.006.
43. Kringer N, Roth T, Dement W. Principles and practice of sleep medicine. WB Saunders (Philadelphia), 2000. p. 15-26.
44. Taheri S, Lin L, Austin DYT, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004; 1(3): e62. Epub
45. Bracci M, Manzella M, Copertaro A, Staffolani S, Strafella E, Barbaresi M. Rotating-shift nurses after a day off: peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17- β -estradiol levels. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2014; 40(3): p. 295-304.
46. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular component of the mammalian circadian clock. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013; 1(217): p. 3-27.
47. Marcheva B, Ramsey K, Buhr E, Kobayashi Y, Su H, Ko C. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinemia and diabetes. *Nature.* 2010; 466(7306): p. 627-631.
48. Alonso-Vale M, Andreotti S, Mukai P. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J. Pineal. Res.* 2008;45(4): p. 422-429.
49. Farais TD, Oliveira AC, Andreotti S. Pinealectomy interferes with the circadian clock gene expression in white adipose tissue. *J. Pineal. Res.* 2015; 58(3): p. 251-261.
50. Corbalán M, Morales E, Canteras M, Espallardo A, Hernández T, Garaulet M. Effectiveness of cognitive-behavioral therapy based on the Mediterranean diet for the treatment of obesity. *Nutrition.* 2009; 25(7): p. 861-869.

51. Agencia española de consumo. AECOSAN:
http://premsa.gencat.cat/pres_fsvp/docs/2011/07/11/17/21/3a4a4254-d025-45d1-b8d4-40a42c0f852f.pdf.
52. World Health Organization (WHO). International Agency for Research of Cancer.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>.

