



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Alteraciones del sueño, obesidad y resistencia a la insulina

Autora: M^a Asunción Casanueva García de Alvear

Tutora: Dra. M^a Dolores Mediavilla Aguado

Septiembre, 2016. Santander.

Contenido

1	Resumen:.....	3
2	Introducción.....	5
3	Ritmos biológicos:.....	6
4	El sueño vigilia	8
4.1	Fases del sueño.....	9
4.2	Regulación sueño vigilia:.....	10
5	Control del peso corporal:	12
5.1	Control de la ingesta de alimentos:	13
5.2	Control del Gasto energético:.....	19
6	Regulación circadiana del metabolismo corporal:.....	22
6.1	Principales genes reguladores de la ritmicidad circadiana:.....	23
6.2	Ritmos circadianos del sistema digestivo:.....	25
6.3	Hormonas que participan en el metabolismo y tienen ritmicidad circadiana:	26
6.4	Regulación circadiana del metabolismo de proteínas y aminoácidos:	31
6.5	Control circadiano del metabolismo de los hidratos de carbono:	32
6.6	Regulación circadiana del metabolismo lipídico:.....	34
7	EFFECTOS DE LA ALTERACIÓN DEL SUEÑO-VIGILIA EN EL METABOLISMO CORPORAL Y EN LAS HORMONAS QUE REGULAN EL METABOLISMO	36
7.1	OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA:.....	36
7.2	POSIBLES MECANISMOS INDUCTORES DE OBESIDAD Y DIABETES TIPO II EN RELACIÓN A LA REDUCCIÓN DEL SUEÑO.....	38
7.2.1	Mecanismos metabólicos:	38
7.2.2	Mecanismos hormonales:.....	43
8	CONCLUSIONES:.....	45

1 RESUMEN:

Numerosos parámetros metabólicos, desde niveles hormonales, a concentraciones de nutrientes en plasma, oscilan a lo largo del día en relación a los ciclos de luz-oscuridad, ingesta, y comportamiento. La regulación del metabolismo corporal (metabolismo lipídico, glucídico y proteico) y las hormonas que lo regulan, se correlaciona de una forma intensa con la relación establecida entre el sueño y la ritmicidad circadiana. Por tanto alteraciones del sueño conducirán a la disrupción de los procesos metabólicos, y ejes hormonales encargados de la regulación de la homeostasis interna. Individuos que poseen afectado el sueño, ya sea por disminución de la calidad o reducción del número de horas del mismo, presentan: un incremento de la ingesta, aumento de la sensibilidad a estímulos placenteros, posible disminución de la actividad física voluntaria, e incremento de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo II como por ejemplo la resistencia a la insulina. Se puede establecer que la falta de sueño debe ser considerada como importante factor de riesgo para el desarrollo de la obesidad y la diabetes tipo II. Es por ello que el sueño debe ser establecido como otra medida para la promoción, prevención y tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo II.

Palabras clave: sueño, ritmos circadianos, metabolismo, obesidad, diabetes.

ABSTRACT:

Several metabolic parameters ranging from hormone levels and nutrient concentrations in plasma, fluctuate in time-of-the-day dependent manner and are associated to human behaviour and eating. Metabolic regulation (hormone axis, and lipid, carbohydrates, and protein and metabolism) is correlated in a very powerful way, with the relationship build up between sleep, circadian rhythmicity. As a consequence of that, inadequate sleep, in both quality or quantity, will enhance the impairment of metabolic processes and hormonal axis in charge of the internal homeostasis regulation. Individuals that suffer sleep disturbances present: an increased food intake, higher susceptibility to food stimuli, a possible reduction of voluntary physic activity, and an increased presence of certain predictors of type II diabetes such as insulin resistance. In summary sleep disturbances should be regarded as an important risk factor for the development of obesity and type II diabetes. In such a way that, a good night's sleep should be regarded as a critical component in the promotion, prevention, and treatment of obesity and type II diabetes

Key words: sleep, circadian rhythmicity, metabolism, obesity, diabetes.

2 INTRODUCCIÓN

La falta de sueño (disminución del número de horas o calidad del sueño), ha aumentado notoriamente su prevalencia en la sociedad actual. Se cree que son numerosos los factores que determinan la aparición de este fenómeno, de ellos el más importante es; la forma de vida actual (uso de ordenadores, móviles, luz artificial, jornadas laborales nocturnas, aumento del número de horas de actividad, viajes de negocios etc.) (1). Estudios epidemiológicos muestran, como la alteración del sueño posee efectos nocivos en la salud del individuo, asociándose la falta de sueño a un incremento de la incidencia de obesidad, diabetes, enfermedad coronaria e hipertensión (2). Las alteraciones en la calidad y cantidad del sueño modifican el metabolismo corporal (3). Evidencias actuales, han demostrado la existencia de patrones en la secreción y funciones de las hormonas reguladoras de la homeostasis del organismo. Estas fluctuaciones se relacionan con la interacción entre ciclo sueño-vigilia y los ritmos circadianos, ingesta de alimentos, y hábitos de vida. Investigaciones actuales han demostrado la existencia de correlación entre la falta de sueño y la desregulación del metabolismo corporal (4). Además la disminución de las horas de sueño proporciona al individuo mayor tiempo, para la ingesta de comida, que se asocia a la elección de alimentos con mayor porcentaje de grasas y azúcares (5). El objetivo de este trabajo es profundizar en la asociación entre la disminución de las horas y calidad sueño y las alteraciones metabólicas que pueden conducir al desarrollo de obesidad y la diabetes tipo II. En una primera parte se presentará lo que son los ritmos circadianos, el sueño, y como se regula la homeostasis energética corporal. Posteriormente se llevará a cabo la exposición del tema de este trabajo; comenzando con las interacciones existentes entre el metabolismo corporal y los ritmos circadianos, seguido de las alteraciones metabólicas que induce las alteraciones del sueño, y por último se expondrán los mecanismos corporales que inducen al desarrollo de la obesidad y la diabetes tipo II.

3 RITMOS BIOLÓGICOS:

La naturaleza rítmica de los fenómenos biológicos es conocida desde la antigüedad. Los griegos habían ya observado como la apertura y cierre de las hojas de algunas plantas cambiaban entre la noche y el día (6).

Sin embargo, no es hasta 1729, que nace lo que conocemos a día de hoy como cronobiología, y tuvo lugar cuando; el físico francés Jacques d'Ortous observó que una planta abría sus hojas durante el día y las cerraba durante la noche. Parecía que la planta simplemente respondía al estímulo de la luz solar con algún tipo de movimiento reflejo, pero tuvo la ocurrencia de encerrarla en un armario oscuro y comprobó que continuaba el mismo movimiento periódico de apertura y cierre, llegando a la conclusión de la existencia de un mecanismo regulador endógeno, que actuaba de manera autónoma independientemente de la luz solar. En 1832 Candolle, demostró que este movimiento de las hojas bajo condiciones constantes no seguía un período de 24 horas, sino uno de 22-23 (7).

A pesar de ello no es hasta finales de los años cincuenta a partir de los trabajos de Aschoff y Halberg, cuando comienza un desarrollo exponencial de la cronobiología clínica, descubriéndose enfermedades secundarias a alteraciones de ritmos, ritmos que se alteran a causa de enfermedades, fármacos que modifican ritmos, y ritmos que alteran el metabolismo de fármacos, entre otros muchos.

Además, si tomamos como referencia algunos de los parámetros que utilizamos para evaluar el estado basal de un individuo: tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura corporal, hormonas, metabolitos, iones, reflejos musculares, etc. y los monitorizamos a lo largo de varios días a las mismas horas, observaremos que no son constantes y que suelen variar en función del momento del ciclo (sueño-vigilia) en el cual nos encontramos. Por el contrario, si comparamos las mediciones entre diferentes días en el mismo punto del ciclo; éstas coinciden, es decir; poseen ritmicidad (6).

Los ritmos biológicos se definen como la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo (8) y suponen, una adaptación frente al medio. Sus características se encuentran determinadas genéticamente (9) y una vez establecidos, son producidos por el propio organismo independientemente de las variables externas, son endógenos. De hecho, en condiciones constantes de luz y temperatura los ritmos manifiestan su frecuencia intrínseca (frecuencia en curso libre) (10), es decir dependen de uno o varios marcapasos internos, los cuales son capaces de generar una actividad rítmica y autónoma (6).

Podemos comprobar fácilmente la existencia de estos marcapasos, con tan sólo aislar a un individuo en una habitación en la cual fuese imposible la llegada de estímulos externos ambientales. Si éstos fueran de naturaleza puramente exógena desaparecerían del organismo ante la falta de la recepción de estímulos, sin embargo está comprobado, que pese a la privación de estímulos periódicos externos, ésta ritmicidad biológica inherente a los organismos terrestres permanece (11), aunque con ligeras variaciones. En el caso del ritmo vigilia-sueño de un individuo ante una situación de privación de estimulación de

luz solar el ciclo permanece, pero en vez de ser de veinticuatro horas, es ligeramente mayor de 24,5 aproximadamente, que se corresponde con el periodo del marcapasos o reloj interno. Sin embargo éste individuo, en una situación recepción de estímulo de luz solar, presentará una ritmicidad 24 horas, lo que equivale de manera exacta al número de horas que contiene el día solar (6). Esto nos lleva a conocer otra de las cualidades de los ritmos biológicos, su susceptibilidad a la sincronización con el medio externo.

Ante la gran variedad de factores que puede disponer la periodicidad de un ritmo biológico, existe la necesidad de sincronización para que el organismo muestre un trabajo con rendimiento alto (12).

Esta sincronización, tiene lugar por la intervención de “relojes externos” denominados “Zeitbergs”; dador de tiempos, que fue introducida por J. Aschoff y que se utiliza para designar a todo agente capaz de sincronizar ritmos biológicos (6) (13). El Zeitberg primario para los humanos es la luz (14).

Los ritmos biológicos, en curso libre, se clasifican según su frecuencia en: **Ultradianos** cuya duración es menor de 24 horas. Como ritmos ultradianos, encontramos un ejemplo en la conducta alimenticia, nivel de atención, conducta motora, diferentes fases del sueño etc. **Circadianos** cuya duración es 24 horas, el más conocido es actividad/reposo. **Infradianos** duran más de 24 horas, como ejemplos podemos citar la ovulación femenina, el estado emocional etc. (15).

Entendemos entonces como sistema circadiano (del latín circa, que significa “alrededor de” y dies, que significa “día”) (16), al conjunto de elementos que controlan los ritmos biológicos de naturaleza circadiana (4).

Todo ritmo circadiano debe constar al menos de tres elementos fundamentales: **Una señal y vía** para su sincronización con los cambios que se producen en su entorno. En mamíferos, incluyendo al ser humano, que tienen como zeitberg la luz, la principal vía de entrada es la retino-hipotalámica (17). **Un marcapaso o reloj** biológico que genere su oscilación (generalmente localizado en el sistema nervioso central). El principal encontrado es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NQS), al que llegan aferencias visuales (información luminosa) a través de las vías retino-hipotalámica y genículo-hipotalámica. **Una estructura de salida o vía efectora**, a través de ella el núcleo supraquiasmático envía información a diferentes núcleos del tálamo e hipotálamo. De todos ellos cabe destacar el núcleo paraventricular del hipotálamo desde el cual se transmite la información a la glándula Pineal (encargada de la secreción de melatonina).

Por otro lado, se han identificado relojes conocidos como osciladores periféricos, localizados en las células de diferentes tejidos. En conjunto todos estos relojes son sistemas capaces de producir una categorización temporal en funciones como: el dormir y despertar, el reposo y la actividad, la temperatura corporal, la presión arterial, el gasto cardíaco, el consumo de oxígeno, el equilibrio de los fluidos y la secreción de glándulas endocrinas (18).

Es por ello que debemos entender de una manera clara, que la ritmicidad tenemos que buscarla a nivel endógeno (19). Y que en el ser humano, el ritmo de vigilia sueño es el resultado de un proceso adaptativo y evolutivo muy remoto,

que se encuentra relacionado con factores externos, pero que cuyo principal precursor es el marcapasos interno (Núcleo Supraquiasmático).

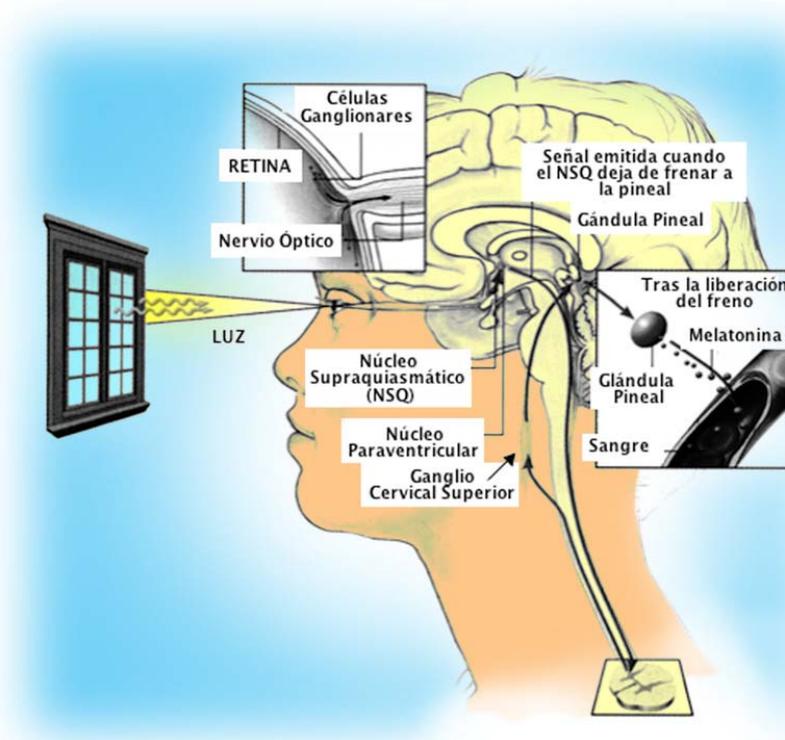


Fig.1. Sistema circadiano humano y sus principales conexiones. El marcapasos interno más importante se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Su sincronización con el medio externo depende de la información obtenida a través de las células ganglionares de la retina, cuyos axones forman parte del nervio óptico. El núcleo supraquiasmático integra y envía la información a la glándula pineal. Estas señales enviadas promoverán o inhibirán la secreción de melatonina por la glándula pineal. En presencia de luz el núcleo supraquiasmático inhibe la secreción de melatonina. Sin embargo en caso de ausencia de luz la glándula pineal sintetizará y secretará melatonina (6).

4 EL SUEÑO VIGILIA

El sueño es un proceso de naturaleza periódica y transitoria, durante el cual se suspende la interrelación con el medio externo, se alterna cíclicamente con un estado de alerta, constituyendo ciclos de sueño-vigilia, presentes en todas las especies (20). Es imprescindible para la vida, ya que su privación absoluta (dentro de los mamíferos), produce la muerte en un periodo breve de tiempo, aproximadamente, tres semanas (20). Los seres humanos adultos dormimos una media de siete/ocho horas al día, lo que equivale a un tercio de nuestro día. Entonces nos asalta esta pregunta: ¿para qué pasar un tercio de nuestras vidas durmiendo?, ¿qué nos aporta esta actividad?, ¿qué la hace tan importante? (21). El sueño posee diversas funciones, de las cuales destacan la restauración de la homeostasis del sistema nervioso central y otros tejidos, la conservación de la

energía, la consolidación de la memoria y la eliminación de recuerdos irrelevantes. Además, restaura o restituye a las células del organismo del desgaste ocurrido durante la vigilia, es decir, produce un reajuste de los elementos necesarios para el adecuado funcionamiento celular.

4.1 FASES DEL SUEÑO.

En el ser humano y en numerosos mamíferos se pueden distinguir claramente tres estados: la vigilia, el sueño de ondas lentas o sueño no REM y el sueño REM (rapid eye movements, movimientos oculares rápidos) (22).

Vigilia: según la R.A.E es aquel estado de quien se halla despierto o en vela. Durante la vigilia existe un intercambio óptimo con el medio, lo que nos permite desarrollar comportamientos necesarios para la supervivencia. En el ser humano la vigilia se acompaña de conciencia del medio que nos rodea (22).

Sueño: del latín “somnus”. Aunque a lo largo de la historia se ha considerado un fenómeno pasivo, simple consecuencia del agotamiento o supresión del estado de vigilia (23), en la actualidad y gracias a numerosos proyectos de investigación es considerado como un fenómeno activo que tiene lugar gracias a diversos y específicos circuitos neuronales. Se caracteriza por una marcada disminución de la interacción con el ambiente, un aumento del umbral de reacción frente a estímulos externos, una disminución de la actividad y tono muscular, así como la adopción de una postura que evite la pérdida de calor corporal (22). Durante el sueño podemos distinguir diferentes fases (Fig.2).

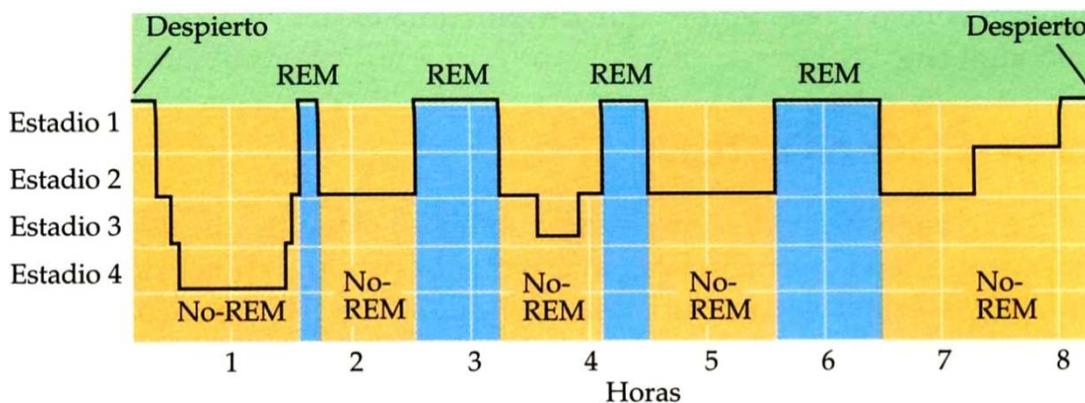


Fig.2. Etapas del sueño. Representación de las fases del sueño no REM (estadio 1, 2, 3 y 4) y REM. Cada noche se repiten los estadios varias veces con un acortamiento del no REM y un alargamiento del REM.

Sueño de ondas lentas o no REM (*non rapid eye movement*). En él están descritos cuatro estadios de profundización progresiva. Durante esta etapa, la señal del EEG muestra oscilaciones de alta amplitud y baja frecuencia, mientras que la señal de EMG revela ausencia de movimiento y una disminución del tono muscular. **La fase I** o adormecimiento representa la transición entre el sueño y la vigilia, y en los adultos sanos ocupa el 5% del tiempo total de sueño. **La fase II** se considera el primer estadio de sueño reconocible, ocupando el 50% del tiempo total de sueño. **Las fases III y IV** constituyen el sueño profundo, conocido como sueño de ondas lentas. En éstas no hay movimientos oculares y persiste el tono muscular, aunque es menor que en los estadios anteriores. Representa

entre un 10 y un 20% del tiempo total de sueño. **Sueño de ondas rápidas o REM** (*rapid eye movement*) se corresponde con el 20-25% del ciclo normal del sueño. En él tienen lugar movimientos oculares y el 80% de las ensoñaciones. La señal de EEG es más similar al EEG de vigilia. El tono muscular es mínimo.

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

4.2 REGULACIÓN SUEÑO VIGILIA:

Los mecanismos que modulan el sueño y la vigilia son variados y de diferente naturaleza (24). Según las características de los mismos se pueden establecerse dos grandes grupos: mecanismos homeostáticos y mecanismos circadianos.

Los **mecanismos homeostáticos** tienden a mantener un equilibrio interno, de manera que a mayor número de horas de vigilia mayor será la necesidad por parte del organismo de dormir. Esta necesidad de dormir parece encontrarse mediada por ciertas sustancias principalmente, la adenosina y el óxido nítrico, aunque también se ha visto que participan otras como: interleucina-1, factor de necrosis tumoral α (TNF α), prostaglandina D2, y factor de liberación de la hormona de crecimiento (GH-RH). Todas ellas se depositan en el espacio extracelular o en el espacio subaracnoideo, como resultado del metabolismo cerebral y proporcionalmente al número de horas de vigilia. Este depósito estimula a las neuronas gárgicas del núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo (VLPO), favoreciendo el sueño (20).

Los mecanismos circadianos. Aunque en un momento concreto, el tiempo pasado despierto sea el mismo, la necesidad de dormir varía en función de la hora del día. En una persona con horario diurno, es máxima alrededor de las 3.00-4.00 de la madrugada y mínima hacia las 20.00. Su principal elemento generador, el marcapasos interno se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. La actividad rítmica de este núcleo se produce por la transcripción de los genes: *Per*, *Cry*, *Clock*, *Bmal 1* y la subsecuente síntesis de proteínas (25). La periodicidad es de 24 horas aproximadamente. Su papel en el ciclo del sueño-vigilia consiste en el mantenimiento de la alternancia entre ambas entidades en ausencia de estímulos externos (26).

A parte de los mecanismos mencionados, existen otros fenómenos que modulan el ciclo sueño-vigilia, uno de los más importantes es la edad. Como se explicaba en el apartado anterior no son iguales las necesidades basales de reposo de un recién nacido que un adulto. Otro de los factores que influye notoriamente en el ciclo sueño-vigilia es la variabilidad interindividual, es decir; no todos o individuos poseen los mismos requerimientos en cuanto al número de horas de sueño. Estas necesidades se encuentran determinadas por diferentes factores como la

genética, el ambiente y los hábitos de vida (mayor o menor grado de actividad física, sedentarismo, alimentos ingeridos...) (20).

Tanto los mecanismos homeostáticos como los circadianos que modulan la vigilia y el sueño tienen una acción lenta, acumulativa y continuada. Sin embargo, los cambios entre la vigilia y el sueño y viceversa tienen lugar de manera rápida, esto se debe a la presencia de una serie de mecanismos neuronales complejos. Las áreas cerebrales con mayor importancia en la regulación del ciclo sueño-vigilia son: hipotálamo, tálamo y tronco del encéfalo. Históricamente se pensaba que era el sistema activador reticular ascendente el que inducía la vigilia. Las últimas investigaciones realizadas en este campo han demostrado la existencia de numerosos grupos neuronales localizados en tronco del encéfalo, cerebro anterior basal (prosencefalo), e hipotálamo. Estos núcleos, participan en la activación de la corteza cerebral mediante la secreción de diferentes neurotransmisores: locus coeruleus (noradrenalina), núcleos del rafe (serotonina) (27), núcleo tuberomamilar (histamina), núcleos del prosencefalo basal y del tegmento pedúnculo pontino y laterodorsal (acetilcolina). Cada uno de estos grupos neuronales parece influir en la generación de la vigilia, y su acción sinérgica es la que permite la excitación difusa de la totalidad de la corteza cerebral (28), (29).

	Vigilia	Sueño No REM	Sueño REM
Noradrenalina	↑	↓	↓
Histamina	↑	↓	↓
Serotonina	↑	↓	↓
Orexinas	↑	↓	↓
Acetilcolina	↑	↓	↑
Ácido-γ-aminobutírico	↓	↑	↑

Tabla 1. Actividad de los diferentes neurotransmisores implicados en la regulación del ciclo sueño-vigilia, y su actividad según la fase del ciclo en la que se encuentre el individuo.

Recientemente se ha descubierto la existencia de otro tipo de moléculas peptídicas, que también participan en la inducción del estado de vigilia, se denominan orexinas o hipocretinas. Existen dos tipos principales involucrados en el proceso de vigilia, orexina A y orexina B. Ambas son neurotransmisores que se unen a los receptores OX1 y OX2 a través de los cuales llevan a cabo el efecto estimulador. Son producidas por el hipotálamo posterior, cerca del fórnix, y su secreción y producción tiene lugar durante las horas de vigilia (30). Su función consiste en la generación de un potente efecto activador sobre otras regiones estimuladoras de la vigilia y la estabilización del cambio de estado (31).

¿Quién es entonces en el encargado de generar el sueño? El núcleo preóptico ventrolateral (POVL) es un grupo neuronal situado en la base del cerebro, justo lateral al quiasma, en el hipotálamo lateral anterior, y parece ser el responsable del inicio del sueño. Estudios de imagen han demostrado que esta área y ciertas regiones colindantes son las únicas que mantienen su actividad al inicio del sueño y durante el mismo, permaneciendo inactivas durante la vigilia (20). El mecanismo de acción de este grupo neuronal consiste en la producción, durante el sueño, de ácido γ -aminobutírico (GABA) y galanina, los cuales actúan como inhibidores de las regiones estimuladoras e inductoras de la vigilia disminuyendo la liberación de neurotransmisores como: noradrenalina, serotonina, histamina, acetilcolina e hipocretina. Esta restricción de su actividad es todavía más intensa durante el sueño REM, con la excepción de los núcleos del tegmento pedúnculo pontino y laterodorsal, los cuales experimentan una intensa actividad durante el sueño REM (32) (28). Recordemos que el sueño REM se caracteriza por atonía muscular y movimientos oculares rápidos. El tegmento de la protuberancia contiene las estructuras críticas para la generación del sueño REM, pero también existen otras regiones involucradas en la generación del mismo como son las regiones adyacentes al núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo. A lo largo de los periodos de sueño REM el cerebro experimenta una supresión de los sistemas aminérgicos y un incremento de las zonas productoras de acetilcolina (tegmento pedúnculo pontino y laterodorsal), lo que induce la activación del sistema inhibitor del tono muscular en la formación reticular bulbar. Este hecho produce parálisis de la musculatura estriada voluntaria (a excepción del diafragma) y del haz tálamo-cortical, que da lugar a la desincronización del EEG y a descargas ponto-genículo-occipitales relacionadas con movimiento oculares rápidos.

Por tanto las transiciones que se producen entre la vigilia y el sueño tienen lugar como consecuencia de inhibiciones mutuas que llevan entre sí, los sistemas activadores de la vigilia y aquellos inductores del sueño (33), permitiendo la generación de un estado completo de vigilia o sueño. Durante el sueño las neuronas del núcleo preóptico ventrolateral liberan el ácido γ -aminobutírico que inhibe los sistemas activadores de vigilia (28) (34), por el contrario las neuronas liberadoras de mono aminas y acetilcolina inhiben al núcleo preóptico ventrolateral durante la vigilia, eliminando cualquier interferencia que pueda alterar el estado de vigilia. Algunos investigadores denominan este mecanismo como interruptor neural tipo flip-flop (35).

Se puede concluir pues que la regulación del sueño vigilia tiene lugar gracias a la interacción de múltiples mecanismos, de naturaleza y carácter muy variado, lo que hace que las alteraciones del mismo puedan desarrollarse a partir de diferentes procesos, haciéndolo susceptible al desarrollo de patologías.

5 CONTROL DEL PESO CORPORAL:

El peso corporal depende del balance energético entre el aporte y el consumo energético. Cuando el aporte de energía es similar al gasto el organismo alcanza el equilibrio energético. En los seres humanos está regulado por factores homeostáticos, ambientales y del comportamiento. (Fig.3.).

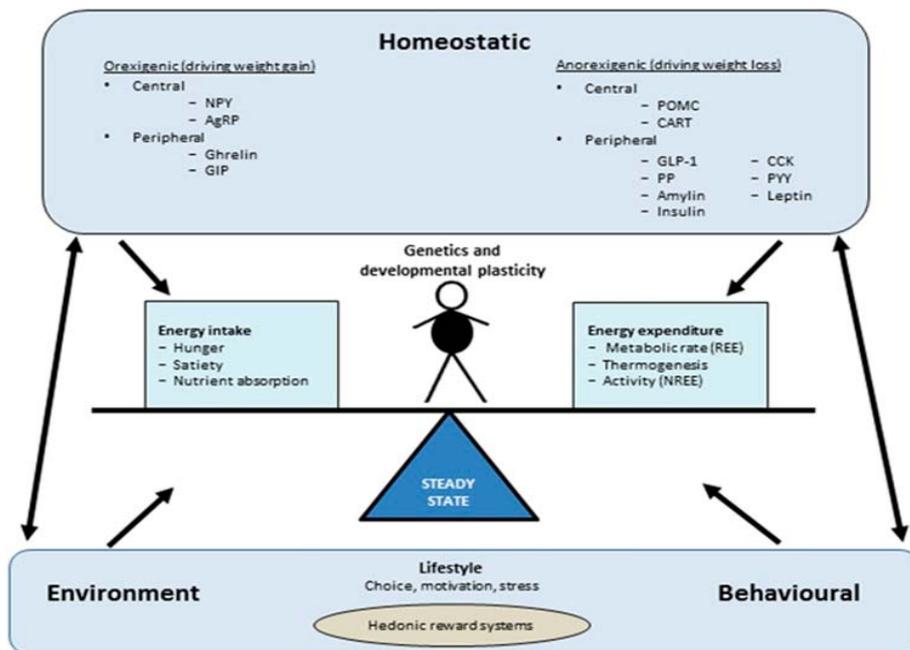


Fig.3. Factores que regulan el balance energético y mantienen el peso corporal estable. Hay 3 grupos principales; Homeostáticos, ambientales y dependientes del comportamiento. Alteraciones en alguno de estos factores puede llevar a obesidad. AGRP; Péptido relacionado con Agutí; GIP, Péptido inhibidor gástrico; GLP-1, péptido similar a la glucosa; CART, transcrito relacionado a la cocaína y anfetamina; CCK, Colecistoquinina; PYY, péptido YY; NPY, neuropéptido Y; POMC, proopiomelanocortina; PP, péptido pancreático REE, Gasto energético basal; NREE, gasto energético, actividad física. 'Central' y 'periférico' se refiere a el sitio donde las moléculas son producidas. (FL Greenway., 2010).

5.1 CONTROL DE LA INGESTA DE ALIMENTOS:

El control de la ingesta depende fundamentalmente de la sensación de hambre y de saciedad, las cuales a su vez dependen de; factores ambientales, culturales y de numerosos mecanismos fisiológicos regulados a nivel del sistema nervioso central.

El ambiente que nos rodea condiciona la ingesta humana, ya que marca la ritmicidad biológica regulada por la luz solar; la cual determina que, según la localización en el globo terrestre (más o menos horas de luz) el horario de comidas varíe. Además, en los países donde la obtención de alimentos es fácil y las campañas publicitarias para el consumo de los mismos muy agresivas, el individuo experimenta sobre-estimulación de las vías de señalización sensorial, que inducen al aumento de la ingesta sin la necesidad fisiológica de aporte energético. Este hecho ha convertido a la obesidad en la epidemia del siglo XXI (36).

Los factores culturales también influyen en el tipo de alimentos y en la cantidad que ingerimos. Un ejemplo es que en los países musulmanes no se ingiera carne de cerdo, o que en países de América Latina, la comida sea condimentada con picante. Ambas tradiciones culturales surgen para la prevención de la transmisión de enfermedades asociadas a la ingesta de ciertos alimentos. Por otro lado está claro la relación entre la ingesta y los diferentes estados anímicos (el estrés, la alegría, y la depresión).

Los hábitos de vida también ejercen influencia sobre la ingesta, de manera que aquellas personas que realizan actividad física de manera habitual, suelen ingerir alimentos con un porcentaje de grasas menor. Por otro lado los individuos sedentarios tienden a ingerir mayores cantidades de comida con elevado porcentaje de grasas y aditivos. Además los hábitos de vida sedentarios (uso de ordenadores, móviles...) induce a aumentar el número de comidas.

Por tanto al abordar la ingesta no sólo hay que tener en cuenta los mecanismos dependientes del organismo, sino proyectar una visión epigenética en la cual se vean involucrados, factores ambientales, culturales, y fisiológicos.

¿Pero por qué nos apetece comer? ¿Quién inicia la activación del organismo? ¿Cómo sabe nuestro cuerpo que estamos ante productos comestibles?...Para contestar estas preguntas es necesario entender que el cuerpo humano es un receptor constante de estímulos procedentes del medio, es por ello que los órganos sensoriales son de vital importancia en la fase que tiene lugar de manera predecesora a la ingesta, (**Fase cefálica**). Durante la misma, el organismo recibe la información procedente del medio a través de receptores de los órganos de los sentidos: sabor (sentido del gusto), olor (sentido del olfato), textura (sentido del tacto), temperatura, e incluso la apariencia de los mismos (sentido de la vista) (32). Esta información llega a través de los pares craneales y se integra a nivel del sistema nervioso central (SNC) (37). Esta información permite al individuo conocer los componentes del alimento, y considerar si le apetece, y si lo necesita, induciendo a su vez el inicio de la ingesta.

La homeostasis energética, surge a partir de un entramado de conexiones entre el hipotálamo (principal componente central de la homeostasis energética), en el cual se sitúan los centros de saciedad (Núcleo ventromedial) y del hambre (hipotálamo lateral), y los tejidos y órganos periféricos (38).

¿Cómo conectan entonces el sistema nervioso central, los órganos y tejidos periféricos? Para llevar a cabo una regulación equilibrada, el organismo se vale de diversas moléculas que interactúan tanto con los centros del hambre y la saciedad como con los tejidos periféricos. Las más importantes en la homeostasis energética son:

Leptina: la leptina es una hormona sintetizada principalmente por el tejido adiposo, de forma proporcional a la cantidad del mismo. También se han encontrado concentraciones de menores en la placenta, músculo esquelético, epitelio mamario y gástrico, e hipotálamo (39). La leptina puede actuar en numerosos procesos fisiológicos, sin embargo, el papel más importante lo realiza en la homeostasis energética y en la generación de saciedad. La leptina a través de la sangre llega al sistema nervioso central, transmitiendo información a cerca de la cantidad de energía almacenada. A nivel hipotalámico inhibe el apetito y aumenta el gasto energético (40). El déficit de leptina o la resistencia a la misma por parte de los receptores genera, individuos obesos. Cuando el tejido adiposo es incapaz de producir leptina, la administración de la misma revierte la obesidad. Por el contrario, si el problema radica a nivel de los receptores, la administración de leptina no reduce el peso corporal (41). A día de hoy numerosos estudios están siendo llevados a cabo para dilucidar cuales son las

causas de la resistencia a la leptina, ya que abrirían nuevas puertas al tratamiento de la obesidad.

La ghrelina: se secreta principalmente por las células enterocromafines localizadas en la mucosa del fundus gástrico. Sus acciones son antagónicas a las realizadas por la leptina, ya que lleva a cabo la estimulación de la ingesta de comida, el uso de hidratos de carbono como sustrato energético por encima de las grasas y el aumento de la motilidad gástrica y secreción ácida del estómago. En el ser humano los niveles de ghrelina experimentan un incremento antes de las comidas, y una disminución después de las mismas. Estudios realizados en roedores, demostraron que aquellos a los cuales se suministraba ghrelina a nivel periférico o central, experimentaban un aumento del peso corporal, lo que demuestra que la ghrelina interviene de forma activa en la regulación de la ingesta. Cabe resaltar la importancia que tendría el desarrollo de mecanismos y procesos capaces de inhibir la secreción de ghrelina para así controlar el apetito, como tratamiento farmacológico de control y manejo de la obesidad (42).

Otra de las moléculas esenciales en el control de la ingesta es la **insulina**, la cual posee una analogía muy marcada con los mecanismos realizados por la leptina. La insulina al igual que la leptina es de naturaleza anorexigénica y por lo tanto inhibe la ingesta de alimentos. La secreción de insulina la realizan las células β del páncreas y depende de los niveles de glucosa en sangre (43). De una forma similar a la leptina, la insulina también puede atravesar la barrera hemato-encefálica, lo que le permite interactuar con receptores específicos localizados en el núcleo arcuato del hipotálamo. Mediante dicha interacción a nivel del sistema nervioso central, la insulina promueve la reducción de la ingesta de alimento y secundariamente la disminución del peso corporal. Este mecanismo se verá regulado por la concentración de insulina a nivel del núcleo arcuato, es decir, a mayor dosis, mayor efecto anorexigénico y viceversa. La relación entre las funciones de ambas hormonas, leptina e insulina, es cada vez más aceptada por la sociedad científica gracias a nuevos estudios que han demostrado que, estados de hiperinsulinismo prolongado pueden inducir un aumento de las concentraciones de leptina (40). Además cabe destacar que en sujetos obesos, se ha encontrado hiperinsulinemia e hiperleptinemia, es decir estados de resistencia a dichas hormonas o pérdida de sensibilidad hacia las mismas. Esto sugiere que ambas moléculas son esenciales para el correcto funcionamiento del metabolismo energético humano, y más específicamente de la ingesta de alimentos.

Recientemente se ha descubierto el papel de dos nuevas moléculas en la regulación de la ingesta la adiponectina y la resistina. La **adiponectina**, circula a elevadas concentraciones en el plasma sanguíneo, pero disminuye en individuos obesos o diabéticos tipo II. Algunos estudios han demostrado que la inyección de adiponectina recombinante aumentaba en el músculo la cantidad de glucosa y la oxidación de las grasas. Mientras que en el hígado disminuye la captación de ácidos grasos y la producción hepática de glucosa. La adiponectina actúa como sensibilizador de insulina en los tejidos y mejora los estados de resistencia a la insulina, al inducir un aumento de la sensibilidad tisular y celular por la glucosa (44). Estudios sobre esta molécula en primates (macacos), han demostrado que aquellos con niveles bajos de adiponectina presentaban un aumento del riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo II.

Además, en roedores las tiazolidinedionas y otras drogas, cuya función es el incremento de la sensibilidad tisular para la acción de la insulina, aumentaban el mRNA y la concentración de adiponectina en plasma. Estudios sobre la fisiología de esta molécula han mostrado que sus mecanismos no se encuentran relacionados ni con el porcentaje de grasa corporal, ni con el peso corporal, ni con los niveles de insulina. Podemos finalizar, estableciendo que la adiponectina es una molécula que genera un aumento de la utilización de glucosa como sustrato energético del organismo, y cuya acción evita que se generen estados de resistencia a la acción de la insulina, lo cual reduce en gran parte el riesgo de desarrollo de diabetes tipo II.

La otra molécula recientemente encontrada es la **resistina**, a la cual también se denomina “factor secretor específico del tejido adiposo” o FIZZ3, es un péptido de señalización secretado por los adipocitos. Estudios realizados en 2001 sobre dicha molécula en roedores, mostraron como la secreción de resistina se asocia a la obesidad, estado en el cual sus niveles se encontraban aumentados. En este mismo sentido se observó, que al inyectar anticuerpo anti-resistina, mejoraban los niveles de glucosa y la acción de la insulina. Sin embargo estas investigaciones no han sido aún corroboradas por más estudios (45).

El **péptido YY3-36**, se trata de una molécula producida por el intestino ante la presencia de comida. Se ha observado que su presencia induce una disminución de la ingesta de alimentos. El Péptido YY3-36, al igual que la leptina y la insulina, atraviesa la barrera hemato-encefálica e interactúa con receptores específicos situados en el núcleo arcuato del hipotálamo y a través de esta acción induce saciedad e inhibe neuronas estimuladoras del apetito. Recientemente un estudio realizado con 12 sujetos obesos y 12 sujetos sanos se ha demostrado que, al contrario que en sujetos obesos con resistencia a la leptina, los niveles de Péptido YY3 no se encuentran aumentados. Esto indica la ausencia de resistencia de los tejidos al péptido. También se detectó que los niveles endógenos de Péptido YY3-36 eran bajos en sujetos con problemas de peso, lo que sugiere que la deficiencia del mismo puede contribuir al desarrollo de obesidad. Investigaciones en las cuales se administraba Péptido YY3-36 a diferentes sujetos, mostraron como la ingesta se reducía durante las primeras 24 horas post-inyección (45).

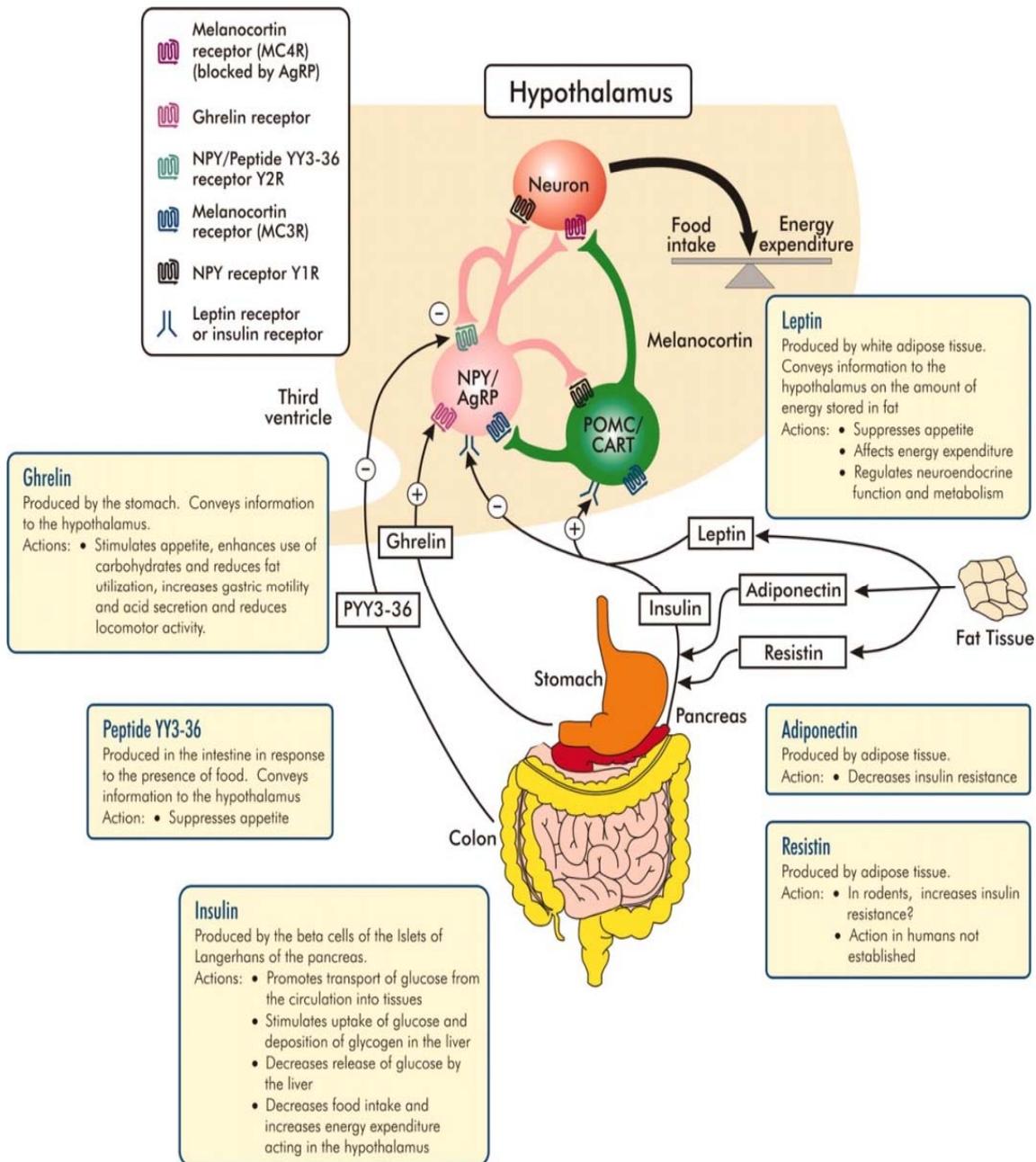


Fig.4. La sensación de hambre es un mecanismo adaptativo que nos induce a ingerir alimentos. El organismo produce dicha señal cuando objetiva que el organismo necesita energía. La regulación de la ingesta tiene lugar gracias a la interacción que se establece entre el Sistema nervioso central, y los tejidos y órganos periféricos. El hipotálamo recibe señales procedentes de la periferia, que pueden ser subdivididas en dos tipos: anorexigénicas (inhiben la ingesta) u orexigénicas (inducen la ingesta). Si el individuo necesita ingerir alimentos para obtener energía, el estómago secretará ghrelina, la cual estimulará la sensación de hambre, mediante su interacción con el hipotálamo, Por otro lado en función de la glucemia en sangre se secretará insulina la cual inhibirá la ingesta en caso de que las concentraciones de glucosa en sangre estén elevadas. El péptido YY3-36, secretado por las células de la mucosa intestinal también inducirá una respuesta anorexigénica por parte del hipotálamo. El tejido adiposo también participa en la regulación de la ingesta. Mediante la secreción de adiponectina y leptina (secretada por el tejido adiposo en función de los triglicéridos almacenados) estimula la inhibición de la ingesta (40).

Las acciones del péptido YY3-36 junto con las llevadas a cabo por la leptina y la insulina reducen la ingesta de alimentos, y por el contrario los niveles elevados de ghrelina aumentan la misma. ¿Cómo se produce entonces la conexión entre los mecanismos generados por el sistema nervioso central y aquellos generados a nivel de los diferentes tejidos periféricos para la homeostasis energética? A día de hoy, es aceptado que el apetito se regula por un sistema de comunicación entre mecanismos hormonales y neurales, que tienen lugar gracias a la interacción entre el tejido adiposo, aparato digestivo y sistema nervioso central. El núcleo Arcuato localizado en el hipotálamo forma parte de dos circuitos neuronales opuestos, un circuito estimulador de la ingesta, y un circuito inhibitorio de la misma, ambos circuitos neuronales envían señales al núcleo paraventricular y a otros núcleos del hipotálamo, los cuales modulan de forma directa a través de señales eferentes la ingesta de alimento. Tanto el circuito inhibitorio como el estimulador interactúan con las señales periféricas provenientes del tejido adiposo y del tracto gastrointestinal ya que, leptina, ghrelina, insulina y péptido YY3-36 atraviesan la barrera hemato-encefálica e interactúan con sus receptores a nivel central. El circuito estimulador del apetito produce dos neurotransmisores, el péptido relacionado con el gen Agouti y el neuropéptido Y, a través de los cuales induce sensación de hambre. El neuropéptido Y además de su función como estimulador del apetito, disminuye la sensibilidad del núcleo Arcuato a la estimulación simpática, lo que a su vez genera, una disminución del gasto energético y aumento del tejido adiposo. Los niveles del péptido Y se encuentran elevados durante periodos de ayuno y disminuyen cuando aumenta la concentración de leptina, todos estos datos establecen la naturaleza orexigénica de dicha molécula. Por otro lado el péptido relacionado con Agouti (AgRP), posee un potente efecto inductor del apetito como se citaba anteriormente, pero a diferencia del neuropéptido Y sus acciones se prolongan en el tiempo, y actúa de manera indirecta, es decir; no interactúa directamente con un receptor específico en el núcleo paraventricular sino que inhibe el receptor 4 de la melanocortina. Este receptor es de naturaleza anorexigénica y se localiza en el núcleo paraventricular, su función es la inhibición de un inhibidor. El circuito inhibitorio del apetito incluye, los transcritos reguladores de cocaína y meta-anfetamina, y la Propiomelanocortina. La Propiomelanocortina lleva a cabo la producción de la hormona estimuladora de melanocitos (MSH). La hormona estimuladora de melanocitos va a actuar sobre su receptor situado en el núcleo paraventricular del hipotálamo induciendo la inhibición del apetito.

Por otro lado el efecto análogo de la leptina y la insulina, activan el circuito inhibitorio mediante mecanismos de feed-back positivos que inducen el aumento de la hormona estimuladora de melanocitos y la supresión del mRNA del péptido relacionado con el gen Agouti y del neuropéptido Y en el hipotálamo. Sin embargo la ghrelina lleva a cabo el efecto contrario es decir estimula el circuito inductor del apetito. En adición a esto, diferentes investigaciones han mostrado que la secreción intestinal del Péptido YY3-36 inhibe de manera similar la secreción de leptina e insulina, la secreción hipotalámica del péptido relacionado con el gen Agouti y el Neuropéptido Y. Además se ha visto que también existen receptores para ghrelina y leptina en los núcleos neuronales localizados en el tronco del encéfalo y que si se inyecta directamente leptina en el núcleo dorsal del vago se reduce notablemente la ingesta y se reduce el peso corporal (fig.4.).

Como se ha visto el hipotálamo constituye la estructura central para la regulación de la homeostasis energética, pero estudios recientes están señalando a circuitos neuronales originados en el bulbo raquídeo como responsables también del control de la homeostasis energética.

Por otro lado también se ha demostrado la presencia de **mecanismos reguladores de la ingesta a nivel del tracto gastrointestinal**. Su activación depende de: la presencia de alimento en el tubo digestivo, la composición del alimento (grasas, hidratos de carbono, proteínas...), la cantidad del mismo y el volumen que ocupa en el interior de la luz intestinal. Se trata en gran medida de péptidos secretados por las células intestinales, los cuales podrán llevar a cabo su efecto tanto a nivel local como a distancia. Esto se realiza gracias a su capacidad de transporte por vía hematológica y a su afinidad por las vías aferentes vagales que conducen la información hasta el núcleo del tracto solitario, desde el cual la información se transmitirá al hipotálamo. Los de mayor importancia para la regulación de la ingesta son: la colecistoquinina, bombesina y péptidos similares al glucagón. La *colecistoquinina* es liberada por células enteroendocrinas de la mucosa duodeno-yeyunal, como respuesta a la ingesta de grasas y proteínas, los cuales se encuentran repartidos de manera difusa por el organismo. A través de ellos estimula la generación de saciedad, es decir su naturaleza es anorexigénica. La *bombesina* induce una disminución del volumen de alimento ingerido.

Por último se encuentran los **Péptidos similares al glucagón (GLP-1, GLP-2)**, sintetizados a nivel del íleon por las células "L". Su producción se ve inducida por la presencia de alimentos a nivel intestinal (glúcidos especialmente) (28). Las principales funciones que llevan a cabo son: estimular la saciedad, suprimir el vaciamiento gástrico, activar la secreción de insulina, y a través de un mecanismo vagal inhibir la ingesta de alimentos. Por otro lado existe otro mecanismo a través del cual, el tracto digestivo interviene en la regulación de la ingesta gracias a la presencia de mecano-receptores, sensibles a los cambios en la distensión de la pared gástrica y duodenal. Esta distensión provoca señales que se dirigen al hipotálamo a través de vías aferentes vagales, e inducen por parte de las células de la pared intestinal la secreción de péptidos relacionados con la inhibición de la ingesta, lo que se traducirá en una disminución del apetito (46) (47).

Todos estos procesos participan en la regulación de la ingesta, interviniendo en el proceso de homeostasis energética. Como puede observarse la homeostasis energética es un proceso complejo, en el que intervienen numerosos órganos y tejidos del organismo, y para la cual es esencial la correcta sincronización entre todos los componentes, ya que si no se generará un desequilibrio que conducirá al desarrollo de sobrepeso, obesidad, etc.

5.2 CONTROL DEL GASTO ENERGÉTICO:

El gasto energético es la energía consumida por el organismo. El gasto energético del organismo se puede dividir en diferentes componentes medibles: El metabolismo basal (consumo en las funciones metabólicas esenciales), el efecto termogénico de los alimentos (digestión, absorción y procesamiento de los alimentos), el mantenimiento de la temperatura corporal y la energía

consumida en la actividades físicas: la actividad física involuntaria (agitación nerviosa) y la voluntaria (el ejercicio).



Fig. 5. Componentes del gasto energético y porcentajes del consumo.

La tasa metabólica basal; representa entre el 60-70% del gasto energético diario. Se define como el gasto energético, consumido por un sujeto que se encuentra acostado, en reposo físico y mental, tras 12 horas de ayuno y en neutralidad térmica. Las necesidades energéticas que derivan del metabolismo basal, se explican por la necesidad de mantenimiento de los procesos vitales como: respiración, circulación sanguínea, síntesis de precursores orgánicos, regulación de la temperatura corporal etc. La tasa metabólica basal tiene un componente genético y depende de una serie de factores, algunos de ellos son:

Tamaño corporal y la distribución de la masa magra y grasa. El factor más importante para la determinación del consumo de energía en reposo, es la masa libre de grasa o masa magra. A igualdad de peso el consumo metabólico es mayor cuanto mayor sea la masa magra.

Edad: durante fases tempranas de la vida, los requerimientos energéticos son mayores debidos al amplio número de procesos anabólicos (reacciones celulares, síntesis proteica etc.) que tienen lugar en el organismo. Sin embargo a medida que aumenta la edad se produce una disminución progresiva de la tasa metabólica basal, que es aproximadamente de entre el 2-3% por década (48). Esta disminución se debe principalmente a la disminución de la masa magra. Para evitar esta disminución es importante la realización de actividad física.

Sexo: las diferencias entre hombres y mujeres en la tasa metabólica basal, se deben principalmente, a desigualdades en el tamaño y la composición corporal.

En las mujeres el porcentaje de grasa corporal es mayor, en proporción al músculo (tejido metabólicamente activo), es por ello que su tasa metabólica basal, suele ser menor, un promedio de un 5-10% menor que un hombre de talla y peso corporal similar (49).

Situaciones especiales; fiebre, enfermedades, ciclo menstrual y embarazo. La tasa metabólica de las mujeres adultas fluctúa con el ciclo menstrual, se estima que existe un promedio de 359 Kcal/día de diferencia entre la tasa metabólica basal entre su punto bajo (una semana antes de la ovulación), y su punto alto, justo antes del inicio de la menstruación. En el transcurso del embarazo la tasa metabólica en reposo parece disminuir en las primeras semanas, mientras que en las fases más avanzadas se ve incrementada en orden 10-15% por cada kg aumentado de peso, debido en gran medida, a los procesos de crecimiento uterino, placentario, fetal y aumento del gasto cardíaco de la madre.

Actividad del sistema nervioso simpático: la estimulación del sistema nervioso simpático, como aquella que se presenta durante la excitación emocional o estrés, incrementa la actividad celular al liberar adrenalina, la cual actúa directamente sobre el metabolismo celular incrementando la glucogenólisis.

El estado hormonal influye sobre la tasa metabólica basal, en particular en trastornos endocrinos como el hipertiroidismo y el hipotiroidismo, en los que aumenta o disminuye la demanda de energía. Otras hormonas como el cortisol, la hormona de crecimiento y la insulina, también actúa a nivel de la tasa metabólica basal.

Ejercicio Físico: los individuos con más desarrollo muscular (atletas) muestran un aumento de cerca de 5% en el metabolismo basal, respecto a lo observado en individuos no atléticos, debido a que el mayor porcentaje de masa magra.

Efecto térmico inducido por los alimentos o termogénesis inducida por la dieta, representa la fracción más pequeña del gasto energético total. Depende de la composición y la cantidad de comida.

El efecto térmico del alimento varía según la composición de las comidas, siendo mayor tras el consumo de hidratos de carbono y proteínas y menor tras la ingesta de grasas. Esto se atribuye a la ineficacia del procesamiento de hidratos de carbono y proteínas con respecto a las grasas (50). Las proteínas conllevan la mayor parte del consumo de energía (15-25%), frente a valores intermedios de los glúcidos (8-12%), y menores de los lípidos (3-4%) (52). La termogénesis inducida por alimentos, puede verse modificada por varios factores: la condimentación de los alimentos, la cual aumenta y prolonga la acción del efecto térmico del alimento, el frío, la cafeína y la nicotina, los cuales también estimulan la termogénesis mediada por alimentos. Estudios recientes sugieren que el gasto energético inducido por la termogénesis de los alimentos es superior tras las ingestas matutinas que durante las comidas que tienen lugar al medio día o por la noche, lo que induce a pensar que la hora de la ingesta también posee relación con el gasto energético inducido por los alimentos (49).

El gasto energético relacionado con la actividad física: La energía consumida durante la actividad física es el componente más variable del

consumo total de energía y representa el incremento del gasto energético durante la realización de la misma. Este componente del gasto energético varía desde un mínimo del 10 % en la persona confinada en una cama, hasta más del 50% del consumo total de energía en deportistas. En esta fracción del gasto energético, se pueden observar dos subtipos: la energía consumida durante el ejercicio voluntario, y aquella consumida involuntariamente en actividades, y en el control postural. El gasto energético producido por la actividad física depende, de factores como; la composición corporal, la intensidad y duración del ejercicio, así como la eficacia neta del trabajo físico. El ejercicio aumenta el consumo energético durante el desarrollo de la actividad y durante aproximadamente las 24 horas siguientes. Además tiene un efecto a largo plazo: el aumento de masa muscular y secundariamente a esto el aumento también el consumo energético. Esta respuesta generada tras el ejercicio parece influir sobre las tasas de oxidación de los sustratos metabólicos, lo que podría favorecer los balances negativos de energía y de grasa. Así pues el ejercicio físico no sólo influiría sobre el aumento del gasto energético ligado a la actividad física voluntaria, sino que en adición a esto, favorecería la oxidación de las grasas, y disminuiría la ingesta post ejercicio. Durante la realización de ejercicio se produce el incremento de la temperatura corporal, de manera que el organismo para prevenir un incremento más marcado de la misma induce la inhibición del apetito, consiguiendo así que no se produzca un incremento de la temperatura inducida por el metabolismo de alimentos. A su vez se ha visto que el ejercicio físico induce la secreción de ciertas hormonas, especialmente de la adrenalina, la cual contribuye también a la inhibición del apetito, ya sea ejerciendo una acción directa inhibitoria sobre el hipotálamo o indirecta al inducir un aumento de los niveles de glucosa o ácidos grasos libres en sangre, que inhibirían a nivel del hipotálamo la ingesta (52).

El gasto energético está relacionado con la composición del organismo, a mayor masa muscular y menor tejido adiposo mayor es el gasto energético, Esto explica que los varones experimentan un mayor gasto energético durante el ejercicio físico debido en gran parte a su mayor tamaño corporal y su superior porcentaje de masa magra. Con la edad hay pérdida de masa muscular y aumento de la masa grasa lo que explica también un menor consumo energético y disminución el metabolismo basal.

A través de la integración de los parámetros que componen el gasto energético, junto con la regulación de la ingesta, se establece el conjunto de respuestas compensadoras o adaptativas que regulan el balance energético (homeóstasis energéticas).

Un balance energético positivo se produce cuando el ingreso de energía supera a su gasto, por lo tanto un balance energético negativo tiene lugar cuando el gasto de energía supera el ingreso. En caso de producirse una equivalencia entre el gasto energético y la ganancia de energía, y si se mantienen los niveles de almacenamiento constantes, hablaremos de sistema en equilibrio. Un sistema en equilibrio sin embargo, no es sinónimo de estado de salud (49) (53).

6 REGULACIÓN CIRCADIANA DEL METABOLISMO CORPORAL:

La presencia de variaciones circadianas en las concentraciones de sustratos y en la secreción de determinadas hormonas que regulan el metabolismo en el ser

humano, inducen a plantear la existencia de ritmicidad circadiana en la regulación del metabolismo corporal.

Para poder corroborar la existencia de ritmicidad circadiana en el metabolismo, se han realizado estudios, en los cuales se privaba a los individuos de todo estímulo externo (luz, ruidos, ingesta de alimentos etc.) de manera que si se producían variaciones en los parámetros metabólicos, estas pudiesen ser completamente atribuidas a un origen endógeno. Estos estudios mostraron como, pese a la privación de estímulos externos, los diferentes procesos metabólicos (secreción de hormonas, actividad del sistema nervioso, gasto energético etc.) tenían lugar a horas puntuales del día, de forma regular y organizada, verificando pues, la existencia de marcapasos endógenos que regulan la ritmicidad biológica de las funciones metabólicas (54).

Estos marcapasos son los generadores de la ritmicidad endógena o circadiana y se pueden hallar en el cuerpo de la mayoría de mamíferos. Son mecanismos celulares moleculares autónomos, que dotan al organismo de una ventaja selectiva de gran magnitud, ya que proporcionan capacidad de anticipación frente a estímulos antes de que estos tengan lugar. De esta manera el organismo pueda adecuar la respuesta mediante la modificación directa o indirecta de los diferentes procesos internos (55) (56).

6.1 PRINCIPALES GENES REGULADORES DE LA RITMICIDAD CIRCADIANA:

Los ritmos circadianos se encuentran regulados por genes reloj, es decir, genes cuyos productos proteicos son necesarios para la generación y regulación de los ritmos circadianos dentro de las células. Se localizan tanto en el núcleo supraquiasmático, como en los relojes u osciladores periféricos, y se expresan de forma cíclica transmitiendo información sobre el transcurso del tiempo a la célula. El reloj de la mayoría de mamíferos incluido el ser humano se compone de tres tipos de genes: Period (Per1, Per2, Per 3), Cryptochrome (Cry1 y Cry2), el gen Bmal1 (Brain and Muscle ARNT-like protein 1) y gen Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput).

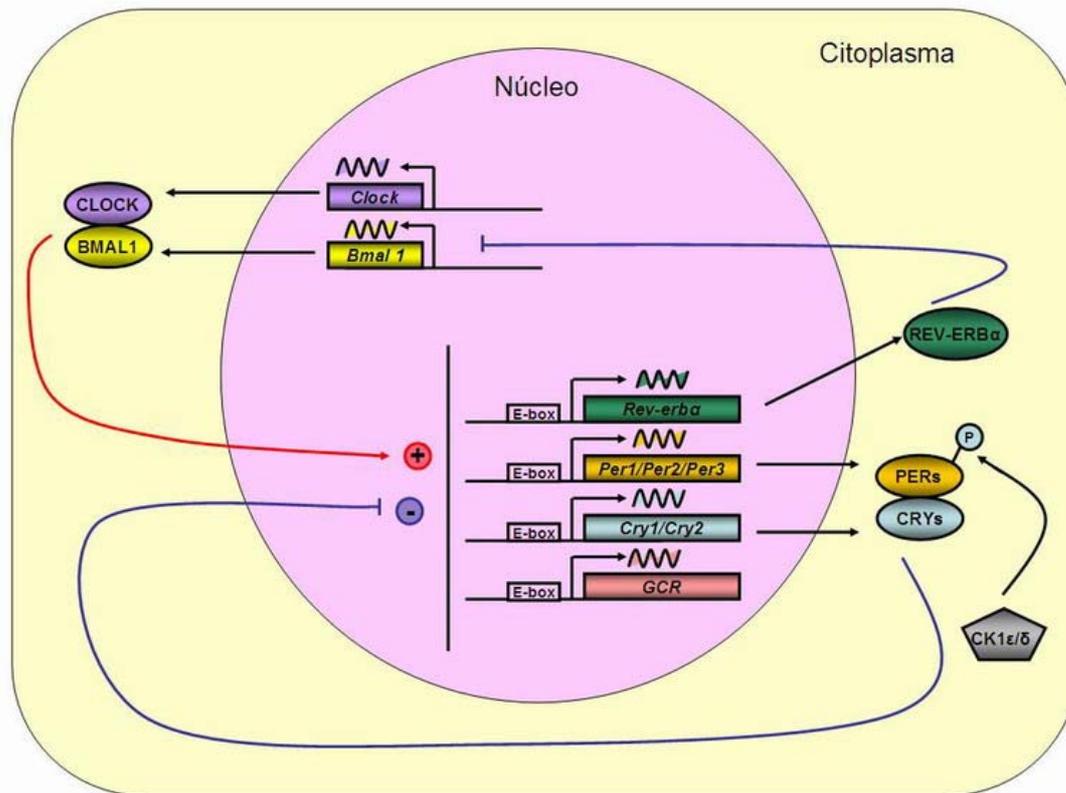


Fig.6. Mecanismo molecular del reloj circadiano en los mamíferos. El heterodímero CLOCK-BMAL1 se une al promotor de los genes *Per1/Per2/Per3*, *Cry1/Cry2*, *Rev-erba*, *GCR* promoviendo su transcripción (regulación positiva). La proteína *Rev-erba* inhibe la transcripción del gen *Bmal1* al unirse al sitio RRE en el promotor de *BMAL1*. Las proteínas *Per* y *Cry* forman heterodímeros que son fosforilados por el $CK1\epsilon/\delta$, entran en el núcleo y posteriormente se unen a *CLOCK/BMAL1*, inhibiendo a transcripción de los genes *Per*, *Cry*, *GCR*, *Rev-erba*. La inhibición de la transcripción permite a la proteína *RORα* al sitio RRE promotor del gen *BMAL1* activando su transcripción. Los niveles de proteína *BMAL1* aumentan para formar los heterodímeros con *CLOCK*, los cuales activan la transcripción de los genes *Per* y *Cry* para iniciar nuevamente el ciclo.

El ciclo se inicia con la expresión de los genes *BMAL1* y *Clock*, los cuales codifican proteínas pertenecientes a una familia de factores de transcripción que poseen dominios funcionales del tipo bHLH (*basic-Helix-Loop-Helix*), y PAS (*Period-Arnt-Single-minded*). Estos dominios bHLH y PAS les confieren en el primer caso la capacidad de unión al DNA, en el segundo la de dimerización con otras proteínas. Cuando los niveles de estas proteínas se incrementan, *Bmal1* y *Clock* se unen formando un heterodímero que interacciona con las secuencias E-Box del DNA, las cuales son regiones promotoras de los genes *Period* (*Per*) y *Criptocromo* (*Cry*) incrementando así su expresión. *Per* y *Cry* forman heterodímeros que actúan como inhibidores del heterodímeros *Bmal1-Clock* reduciendo su expresión. Este circuito de retroalimentación tanto negativa como positiva se encuentra cuidadosamente regulado mediante procesos de acetilación y fosforilación, y posee una periodicidad de 24 horas.

Aunque parezca absurdo y a simple vista no se pueda comprender cuál es la función de este bucle en el que, unas proteínas facilitan la expresión de otras que las inhiben, es verdad que resulta comprensible para medir el tiempo

transcurrido, al fin y al cabo las agujas del reloj también dan vueltas a lo largo del día para acabar en el mismo sitio.

6.2 RITMOS CIRCADIANOS DEL SISTEMA DIGESTIVO:

Uno de los parámetros de las funciones intestinales que presenta relación con la ritmicidad circadiana es la motilidad gastrointestinal. El tracto gastrointestinal expresa una serie de patrones de movimiento cuidadosamente regulados por el sistema nervioso autónomo. Las células localizadas en los plexos nerviosos actúan como relojes del tracto gastrointestinal, mostrando una naturaleza periódica que se encuentra sincronizada con el núcleo supraquiasmático. Estudios sobre la motilidad intestinal han comprobado que el vaciamiento gástrico presenta una ritmicidad periódica, siendo mayor los tiempos de retención de los alimentos por la tarde noche. El sistema nervioso parasimpático a través de las eferencias vagales y pélvicas estimula la motilidad, por el contrario el sistema nervioso simpático inhibe dicha motilidad, llegando incluso a la abolición de la misma. Por tanto, si el sistema nervioso central se encuentra influido por el ritmo sueño-vigilia también lo harán los ritmos de la motilidad intestinal. Para apoyar este hecho estudios en individuos con sección del nervio vago por intervención quirúrgica, mostraron que en estos, la motilidad intestinal tan sólo variaba en relación a la ingesta de alimentos. Los complejos motores migratorios (contracciones musculares que originan ondas lentas en ausencia de alimento) tienen su origen en el estómago, con una velocidad de 3 ciclos minuto la cual se va incrementando progresivamente hasta llegar a 12 ciclos minuto en el colon. La velocidad de estas ondas sufre variaciones a lo largo del día, experimentando un incremento marcado a lo largo de la noche, que se genera todos los días a las mismas horas, lo que demuestra la presencia de periodicidad. Es importante tener en cuenta la relación existente entre la motilidad intestinal y las hormonas secretadas a lo largo de la mucosa intestinal (ghrelina y motilina) las cuales también participan de la generación de estos complejos migratorios, y cuya secreción también se encuentra influida por la ritmicidad circadiana. Además las células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal (encargadas de la secreción de melatonina a dicho nivel) también participan en el proceso de regulación de la motilidad intestinal mediante la regulación de la actividad mioeléctrica del intestino (57). Todos estos datos plantean la existencia de ritmicidad endógena como reguladora de los procesos de la motilidad intestinal.

Las sales biliares, imprescindibles para que tenga lugar una adecuada absorción y digestión de nutrientes en especial ácidos grasos, colesterol y vitaminas liposolubles, presentan una ritmicidad circadiana. Estudios en roedores han demostrado, que existe un aumento de la secreción durante las horas de mayor actividad, es decir; horas en las que el roedor se mantenía en estado de vigilia. En el ser humano los ácidos biliares presentan un ritmo de secreción diurna, que experimenta su máximo nivel a las 13:00 y 21:00, y que se produce independientemente de la ingesta. La síntesis de sales biliares tiene lugar gracias al colesterol, cuyo ritmo de síntesis y secreción es de predominio nocturno, lo que explicaría porqué según la hora a la que se tomó la muestra sanguínea de un paciente sus niveles son más o menos altos, y con mayor o menor concentración de un tipo u otro de moléculas transportadoras (HDL,LDL, quilomicrones). Este dato es interesante para la interpretación del perfil lipídico

de cualquier paciente, al que se le pide un análisis bioquímico completo. En conjunto estos datos indican que el proceso de absorción lipídico muestra periodicidad que se asocia a ritmicidad circadiana.

Otra de las funciones intestinales que presenta asociación a la ritmicidad circadiana es **la absorción de macronutrientes**. La función más importante del intestino delgado es la absorción de macro y micronutrientes. Los carbohidratos, proteínas y lípidos sufren a nivel intestinal uno de los primeros pasos dentro del proceso largo que constituye su metabolismo. A nivel intestinal los alimentos se transforman en moléculas más pequeñas, capaces de atravesar la barrera del epitelio intestinal, gracias a la presencia de transportadores de membrana. Estos transportadores se encuentran sujetos a la regulación circadiana, mediada por relojes periféricos localizados a nivel de las células del epitelio intestinal. Esta regulación circadiana de los transportadores se traduce en la existencia de diferentes ritmos de absorción de nutrientes. Estudios en ratones demostraron un ritmo circadiano de las enzimas en la mucosa intestinal encargadas de la digestión y absorción de los glúcidos (maltasa, sacarasa, o lactasa) Este ritmo se sincroniza con el horario de ingesta de comidas. Además los transportadores esenciales de la glucosa; transportador sodio glucosa (SGLT1), el transportador de glucosa (GLUT5) o el transportador de hexosas (GLUT2), también presentaban las mismas características. El transportador de péptidos 1 o PepT1 es el mediador de mayor importancia para la absorción de péptidos en la membrana de los enterocitos. Los mayores niveles de expresión de esta proteína tienen lugar durante la fase de mayor actividad de estos animales. Se ha comprobado, que la absorción de triglicéridos y colesterol al igual que la del resto de nutrientes mencionados anteriormente, tiene lugar también durante las horas de mayor actividad de estos animales, hecho que se correlaciona con el incremento de la expresión de moléculas involucradas en su absorción y transporte como son: proteína microsomal de transferencia de triglicéridos, la apo B o la apo IV. Es importante recalcar la sincronización que existe entre esta codificación de proteínas transportadoras y el horario de comidas. La expresión del gen Clock es esencial en el proceso de absorción de nutrientes. Estudios en roedores con dicho gen mutado han demostrado que estos animales presentaban disminución de la absorción de péptidos y pérdida de la ritmicidad en la absorción diaria de carbohidratos y lípidos.

La importancia de la ritmicidad en la absorción de nutrientes no sólo afecta a los nutrientes, sino que también determina cual será la biodisponibilidad de los fármacos utilizados como tratamiento. Este hecho ha llevado a la generación de un nuevo campo de estudio dentro de la farmacología; cronofarmacología, la cual se encarga de la investigación del efecto del fármaco en función del tiempo de administración y la relación con la ritmicidad biológica del organismo, es decir, trata de encontrar las horas de mayor eficacia y tolerancia, así como reducir al máximo la toxicidad.

6.3 HORMONAS QUE PARTICIPAN EN EL METABOLISMO Y TIENEN RITMICIDAD CIRCADIANA:

En los animales hay un grupo de hormonas que se secretan siguiendo un patrón circadiano y juegan un papel fundamental en la regulación del metabolismo corporal.

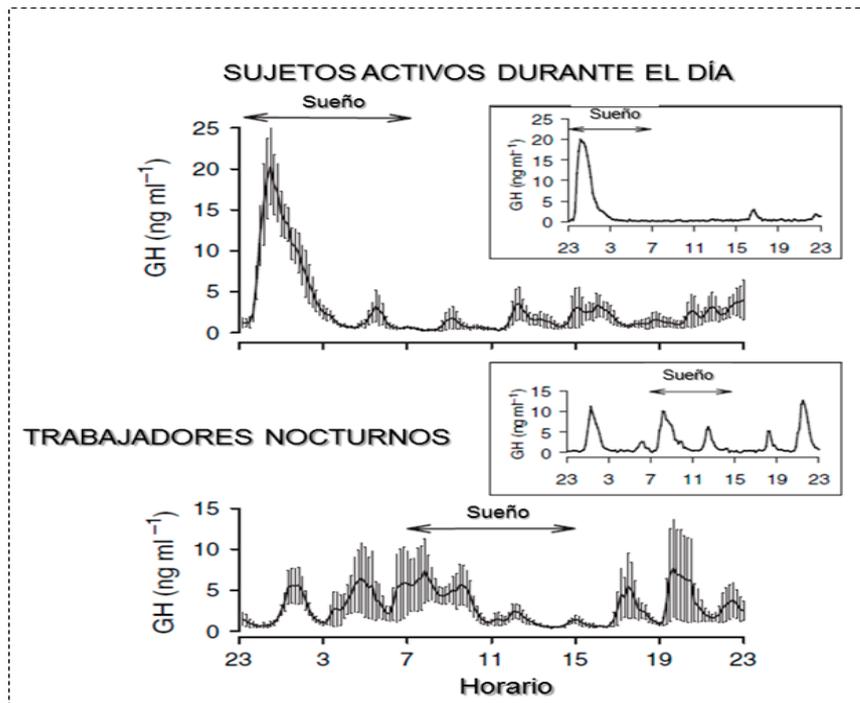


Fig.7. Secretión de hormona GH en humanos. El inicio de la secreción de GH tiene lugar junto con el inicio del sueño. El pico máximo se produce tras cierto tiempo de inicio del sueño, durante las fases II-IV del mismo, tras alcanzar éste, la secreción continúa pero de forma menos intensa. Se ha observado que aquellos individuos que llevan a cabo trabajos nocturnos, experimentan alteraciones en la secreción de GH. En dichos individuos no se produce un pico máximo de secreción de la GH, sino que la secreción se da de forma continuada durante el sueño, sin alcanzarse las concentraciones normales de GH.

La Hormona de crecimiento se secreta en la adenohipófisis y sus funciones son esenciales para el correcto desarrollo del organismo humano, ya que estimula: el crecimiento, reproducción y regeneración celular. Durante los últimos años, diversos estudios han realizado una investigación meticulosa acerca de la secreción de la hormona de crecimiento y su relación con el ciclo sueño vigilia, llegándose a las siguientes conclusiones: los niveles de GH no son constantes, sino que experimenta un incremento justo después del inicio del sueño. Pero el pico de máxima secreción no se produce hasta que el individuo alcanza las fases II-IV del sueño, denominado sueño de ondas lentas. Tras el pico máximo la secreción no se para sino que continúa pero de forma menos marcada (R. W. Holl, 1991) (Georg Brabant, Julio) ver **fig.7**. El hecho de que la hormona de crecimiento se secrete de manera periódica durante el sueño coincidiendo con fases específicas del mismo, sugiere la posibilidad de que la secreción de GH sea uno de los factores que participa en la generación del sueño de ondas lentas (E. van Cauter, 1992). Recientes investigaciones en pacientes pediátricos diagnosticados de déficit de GH y sometidos a terapia sustitutiva con hormona del crecimiento, han hallado que estos pacientes presentan una tendencia a la aparición de ondas lentas en el electroencefalograma (E. Verrillo, 2012). Este hallazgo es el que nos orienta a pensar que verdaderamente existe una conexión entre la secreción de GH y el ciclo del sueño, el cual a su vez posee una fuerte conexión con el marcapasos interno.

Melatonina es una hormona sintetizada por la glándula pineal que llega al núcleo supraquiasmático, y actúa como sustancia química que informa sobre la duración de la noche (62). La secreción de melatonina se produce en ausencia de luz, es decir durante la noche biológica. Numerosos estudios, han objetivado que la administración de melatonina intradérmica o de liberación sostenida induce: un aumento del tiempo de sueño, disminución de la latencia y mejora del mantenimiento del mismo e incremento del número de husos del sueño (63) (64) (65). Esto induce a pensar que se encuentra ligada al ritmo circadiano y que su papel en la regulación del ciclo sueño vigilia es importante. Por tanto si la secreción de melatonina se ve alterada, también lo hará el sueño. Como ya sabemos el sueño, es de vital importancia tanto para la regulación de la homeostasis energética como para el correcto funcionamiento del metabolismo del organismo. De manera que la privación de sueño o menor calidad del mismo inducida por el déficit de melatonina genera de manera indirecta una alteración de la homeostasis energética corporal, y un incremento del riesgo de desarrollar sobrepeso y diabetes.

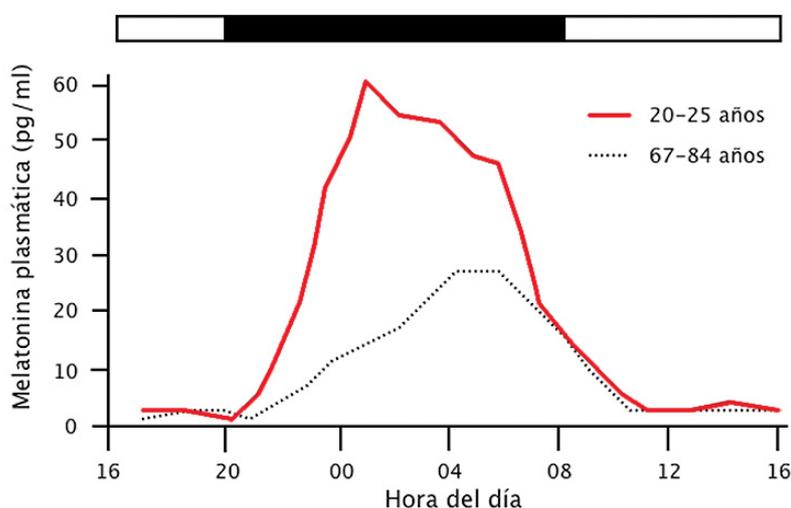


Fig.8. Variaciones en la concentración de melatonina a lo largo del día. (6). Los valores mas altos se producen en la fase de oscuridad y el pico máximo se alcanza en la madrugada. Con la edad la secreción de esta hormona se encuentra disminuida. Por el contrario en niños y adultos jóvenes la secreción de melatonina experimenta niveles elevados.

La hormona estimulante de tiroides o TSH regula la síntesis de hormonas tiroideas, y como la T_3 y T_4 , tienen un papel fundamental en el metabolismo de los sustratos, la TSH también indirectamente modifica el metabolismo corporal. Su secreción es rítmica, con niveles máximos hacia la media noche, y niveles más bajos en el transcurso de la tarde (66). Sin embargo, tanto las concentraciones de tiroxina (T_4) como las de triyodotironina (T_3) no presentan asociación con la ritmicidad endógena o marcapasos interno (65). Estudios recientes han mostrado como la falta de sueño, bien generada por la reducción del número de horas del mismo, o su peor calidad, ocasiona una disminución de los niveles de TSH. Como la TSH es esencial para el correcto funcionamiento de la glándula tiroides, la disminución de su concentración reducirá los niveles de estas hormonas. Esta disminución tendrá consecuencias sobre el metabolismo del organismo produciéndose una reducción del metabolismo basal, alteración en el metabolismo de proteínas, hidratos de carbono y lípidos Otro de los

aspectos del metabolismo que se verían afectados es la regulación de la temperatura corporal o termogénesis, ya que las hormonas tiroideas T_4 y T_3 son esenciales para el mantenimiento de la temperatura corporal. Por tanto una reducción de la secreción de TSH generaría de manera indirecta alteraciones significativas de la homeostasis energética, que llevarían al organismo a un estado de balance energético positivo.

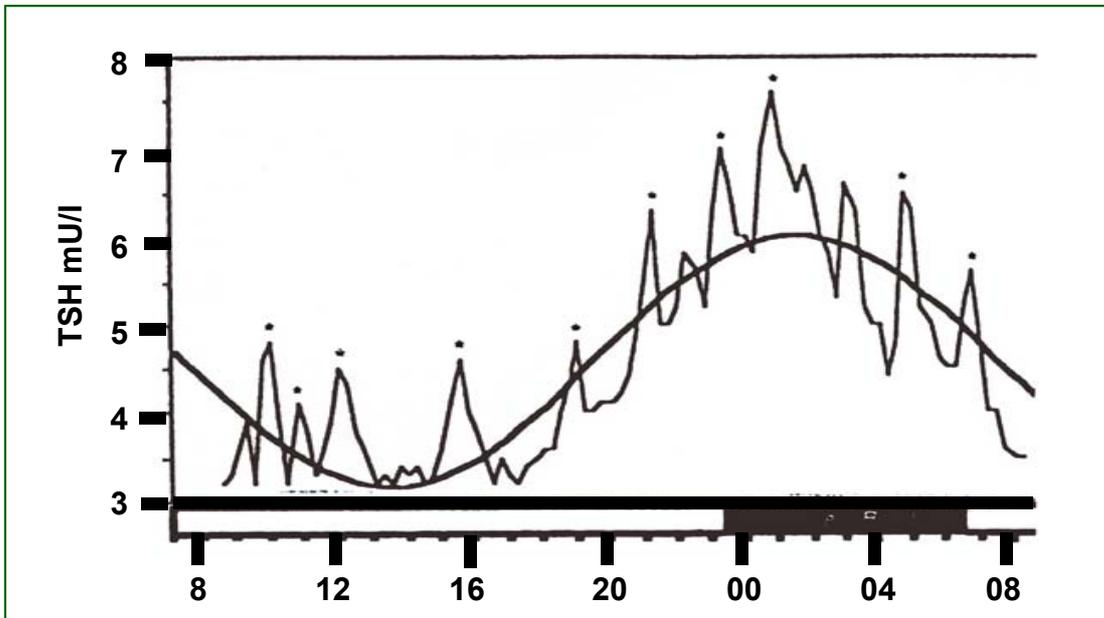


Fig.9. La secreción de TSH tiene lugar de manera continuada a lo largo del día, de forma pulsátil (en picos). Su pico más alto se alcanza en la madrugada.

El cortisol presenta ritmicidad circadiana; sus concentraciones se elevan rápidamente en el ecuador de la noche biológica, y su pico máximo lo alcanza al amanecer o mañana biológica (67) (68). El cortisol al igual que la mayoría de hormonas experimenta un proceso de secreción, rítmico, ultradiano y pulsátil (65). El eje hipotálamo hipófisis suprarrenal permite que la secreción de cortisol sea equilibrada. Este eje de forma intrínseca se encuentra regulado por mecanismos de feed-back, que permiten adecuar la secreción del cortisol en función a requerimientos del organismo (69). En la **fig.10**. Puede observarse como la secreción de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales, se produce ligeramente después de la secreción de ACTH por parte de la hipófisis anterior. Este hecho muestra el mecanismo de feed-back existente desde los tejidos periféricos y el sistema nervioso central en la regulación del metabolismo, y más específicamente de la síntesis y secreción de cortisol. La secreción de cortisol experimenta variaciones a lo largo del día. El pico máximo de secreción de cortisol tiene lugar a primera hora de la mañana, y durante el paso del día la concentración de dicha hormona en sangre va disminuyendo de forma progresiva. En el transcurso del sueño, específicamente en el sueño de ondas lentas, los niveles de cortisol disminuyen notablemente haciéndose mínimos (ver **fig.11**.). El cortisol es conocido como la hormona del estrés. Es la principal hormona catabólica del organismo, sus acciones son multisistémicas. El cortisol lleva a cabo las siguientes funciones: estimulación de la gluconeogénesis hepática, inhibición de la acción de la insulina a nivel muscular y del tejido

adiposo, reduce la respuesta inflamatoria, aumenta la lipólisis generalizada y la lipogénesis en la parte superior del cuerpo, estimula la hidrólisis de las proteínas musculares disminuyendo las proteínas del músculo, aumenta la resorción ósea, mantiene el gasto cardíaco, contribuye al mantenimiento del tono de los vasos sanguíneos, disminuye la permeabilidad vascular, aumento el filtrado glomerular, favorece el mantenimiento de la función muscular, modula la respuesta emocional y favorece la vigilia. Diversos estudios han establecido el papel que posee el sueño en el mantenimiento del equilibrio en la secreción del cortisol (70). Estos estudios establecieron que alteraciones en la cantidad o calidad de sueño, inducían un incremento de las concentraciones de cortisol a última hora de la tarde. Las variaciones en su secreción, alterarán la homeostasis del organismo. Un incremento de los niveles de cortisol producirá alteraciones en el metabolismo lipídico ocasionando un aumento de lipólisis y una mayor sensibilidad de la grasa por la localización torácica e interescapular (giba), a su vez inducirá un incremento de la gluconeogénesis a nivel hepático y resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina. La resistencia de los tejidos a la acción de la insulina inducirá una disminución de la utilización de la glucosa como sustrato energético, e incremento de la glucemia. En conjunto todos estos procesos multiplican el riesgo de desarrollo de obesidad y diabetes tipo II (56).

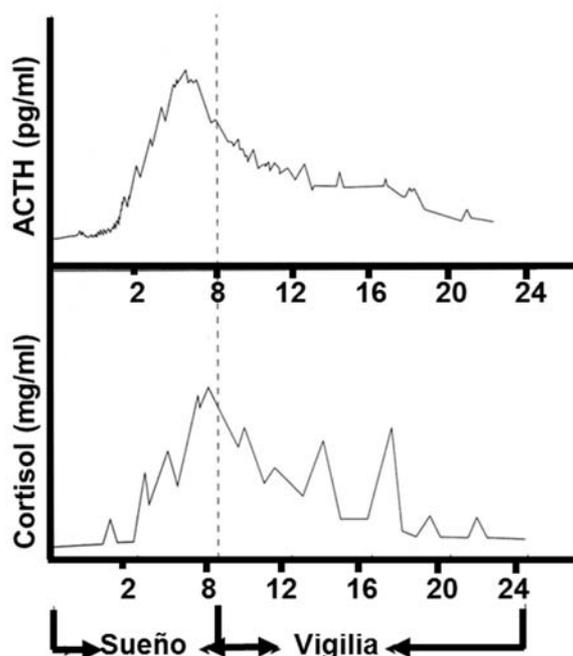


Fig.10. La secreción de cortisol se produce ligeramente después que la de su hormona precursora ACTH. El cortisol experimenta su pico máximo de secreción alrededor de las 8 a.m.

Otra de las hormonas notoriamente influenciadas por la calidad y cantidad de sueño es la Insulina, no a nivel de su secreción, ya que como se explicó anteriormente la misma se encuentra intrínsecamente asociada a la ingesta de alimentos sino en la realización de sus funciones. Recordemos que la insulina es una hormona de naturaleza anorexigénica, y que su papel en el metabolismo glucídico es crucial. La insulina permite: el uso de glucosa como sustrato energético por parte de los diferentes tejidos, estimula la lipogénesis, disminuye

la lipólisis, y aumenta el transporte de aminoácidos a las células tisulares. Se ha observado que en individuos que presentan alteraciones del sueño, existe una pérdida de sensibilidad por parte de los tejidos a la acción de la insulina, siendo necesario el aumento de los niveles de la misma para llevar a cabo sus funciones. La desensibilización hacia la insulina genera una reducción del uso de glucosa como sustrato energético por parte de los tejidos. Por tanto el déficit de sueño o calidad del mismo propicia la aparición de alteraciones del metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas, que conllevan un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes.

6.4 REGULACIÓN CIRCADIANA DEL METABOLISMO DE PROTEÍNAS Y AMINOÁCIDOS:

Las variaciones de síntesis proteica no son consistentes, debido a que dependiendo de la naturaleza del tejido, el pico de síntesis se produce a diferente hora. Durante la fase activa, se incrementa la síntesis de músculo esquelético, mientras que en el músculo estriado aumenta durante la fase inactiva (70). La explicación de estos efectos fue, que durante los periodos de actividad aumentaba la ingesta induciendo la secreción de insulina y aumentaba también el aporte de aminoácidos produciendo un intenso efecto anabólico. Sin embargo experimentos posteriores realizados con roedores privados de la ingesta los picos de aminoácidos se seguían produciendo (82) (71). Este hallazgo condujo a que estudios posteriores, mediante la utilización de microarrays (chips de DNA) valorasen las variaciones en los genes moduladores de la síntesis proteica, incluyendo en este grupo al gen precursor de las ubiquitina-ligasas, genes precursores de las subunidades de los proteosomas (72) (73). El resultado fue que en ausencia de ingesta se seguía manteniendo la estimulación cíclica de la síntesis de las proteínas a las cuales codificaban. Esto indica que la ritmicidad circadiana, además de la ingesta, regula la síntesis de proteínas.

Otra evidencia que cabe destacar, es la conexión que existe entre los niveles de insulina y la síntesis proteica. Como se planteaba anteriormente, la insulina es una hormona cuya secreción tiene un patrón circadiano, asimismo la secreción de insulina se encuentra aumentada tras los periodos de ingesta, e induce un importante efecto anabólico que conduce a la síntesis proteica. Por tanto podría establecerse que a través de la insulina la ritmicidad circadiana también ejerce su efecto sobre metabolismo proteico (74).

En adición a esto cabe destacar la relación existente entre la síntesis proteica y la renovación de las proteínas criptocromo (Cry), que como mencionábamos anteriormente forman parte del conjunto de genes reloj que regulan la actividad circadiana. Estudios recientes han demostrado que las proteínas ubiquitina-ligasas E3 F-Box, y las proteínas con repeticiones ricas en leucina-3 (FBXL-3 y FBXL21) son necesarias para que se produzca la correcta síntesis y renovación de las proteínas Cry. Esto indica que no sólo es la ritmicidad circadiana la que regula el metabolismo proteico, sino que inversamente la existencia de ciertas proteínas es necesaria para el correcto funcionamiento de los componentes de los marcapasos internos (75).

6.5 CONTROL CIRCADIANO DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO:

La coordinación del metabolismo se lleva a cabo gracias a la existencia del sistema neuroendocrino. El metabolismo glucídico, es de vital importancia para el ser humano, ya que la glucosa supone el sustrato energético primordial para el cerebro, el cual genera un 60% del total de su consumo. Durante muchos años se pensó que las variaciones en las concentraciones de glucosa en sangre se encontraban tan sólo reguladas por el comportamiento humano, es decir; tan sólo se veían afectadas por un grado mayor o menor actividad física, por la ingesta o el ayuno y por el patrón de ciclo sueño-vigilia. Esta idea se basaba en numerosos estudios en los que se había observado que durante la actividad física realizada de forma intensa, el uso de glucosa aumentaba en el músculo. Este hecho es secundario al aumento de la síntesis y activación de los transportadores de glucosa (GLUT-4) lo que permite la entrada de glucosa sin necesidad de la acción de la insulina. También se observó que tras la ingesta la glucemia aumentaba, pero permanecía en una concentración adecuada gracias a la acción de la insulina, la cual permitía el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno tanto a nivel muscular como hepático (76), (77)

Sin embargo estudios acerca del metabolismo de la glucosa, mostraron como independientemente de variaciones asociadas al comportamiento, se producían diferentes concentraciones de glucosa en sangre a lo largo del día, tanto en humanos como en roedores (56). Este hecho sugiere que existe algún tipo de mecanismo endógeno que regula los distintos procesos que tienen lugar para mantener la homeostasis de la glucosa, lo que nos lleva a pensar en el posible papel que tiene en esto, el ritmo circadiano. Para verificar este hecho, estudios realizados durante los últimos años, han centrado su objetivo en la búsqueda de evidencias que muestren la existencia de la influencia de la ritmicidad circadiana sobre el metabolismo glucídico. Entre ellos se encuentra el llamado fenómeno "Dawn", el cual muestra, como los individuos experimentan un pico en la concentración de glucosa pre-despertar, en ausencia de ingesta, estrés, o actividad física (78). La existencia de picos de secreción de glucosa por el organismo de ratones sometidos a ayuno (79) (80). La relación inversa entre la secreción de melatonina y las concentraciones de glucosa (el aumento de melatonina en sangre disminuye la concentración de glucemia). Este dato explicaría a su vez la conexión entre el ciclo sueño-vigilia (intrínsecamente relacionado con la ritmicidad circadiana) y las concentraciones de glucosa (81) (82). Por último, los ratones con exéresis del núcleo supraquiasmático presentaban alteraciones en la homeostasis de la glucosa (85). Todas estas evidencias apoyan la existencia de una íntima conexión entre la ritmicidad circadiana y el mantenimiento de concentraciones de glucemia estables, necesarias para el correcto funcionamiento del organismo (80) (65).

Para que se mantenga la homeostasis es necesario el equilibrio entre: los sustratos a utilizar como energía, las hormonas reguladoras de las vías metabólicas encargadas de su procesamiento, las localizaciones de almacenamiento, así como la actividad del sistema nervioso que mediante señales neurales modifica la actividad de hormonas y tejidos. Es por ello, que estudios posteriores plantearon la posibilidad de que la actividad de la ritmicidad

circadiana, no se reducía sólo al control de las concentraciones de glucosa sino que podría influir en otros procesos de la homeostasis glucídica.

Diversos estudios sobre la regulación del metabolismo han demostrado la existencia de expresión rítmica de genes reloj en tejidos, células, y órganos, conformando los relojes periféricos. La presencia de un reloj periférico a nivel del hepatocito ha sido demostrada recientemente. El Hepatocito es fundamental en la regulación del metabolismo de todos los sustratos.

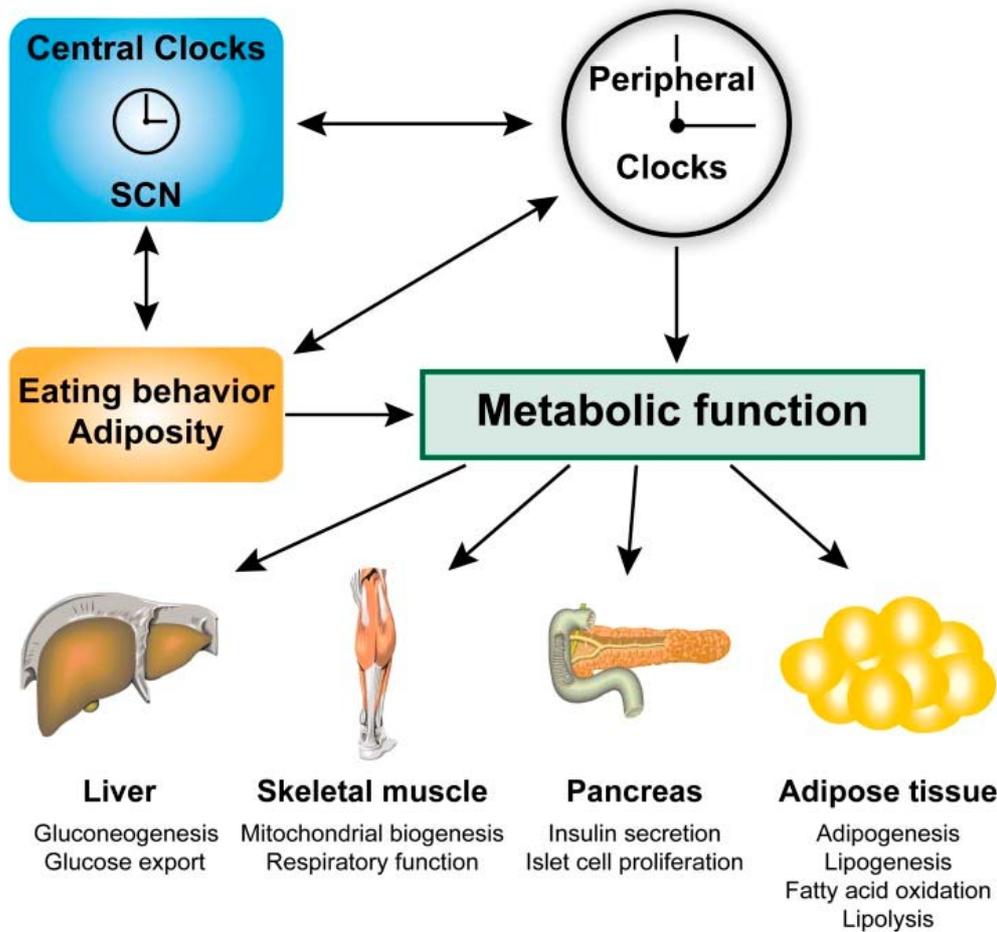


Fig.12. La coordinación que existe entre el principal marcapasos interno localizado a nivel central y los marcapasos y relojes periféricos localizados en los diferentes órganos y tejidos (hígado, páncreas, músculo esquelético, y tejido adiposo), permite una regulación del metabolismo corporal, la ingesta y el almacenamiento en forma de grasa.

En el hepatocito se realiza la síntesis de glucógeno y el exceso de glucosa aportada y no consumida como sustrato energético ni almacenada se transforma en grasas. Por lo tanto el ritmo circadiano tiene un papel importante en la homeostasis de la glucosa, en su almacenamiento en forma de glucógeno y en la transformación del exceso de glucosa en grasa. Para apoyar aún más este hallazgo, diversos científicos han descrito la presencia de variaciones en las concentraciones de glucógeno en el hígado a determinadas horas del día, que se producen pese a la privación de la ingesta. Lo que induce a pensar, que las diferencias encontradas en estos ritmos son independientes de proceso ayuno-

ingesta (84) (85). Además se han encontrado evidencias que demuestran que no son sólo los niveles de glucógeno a nivel hepático los que se ven influenciados por los marcapasos internos, sino que las enzimas encargadas de su metabolismo también experimentan variaciones, un ejemplo de ello; son las variaciones encontradas en las concentraciones de la enzima glucógeno sintetasa, la cual experimenta un aumento durante las horas de mayor actividad en roedores. Además en estudios “*in vitro*”, de islotes pancreáticos aislado de ratas, se ha demostrado una ritmicidad circadiana en la secreción de insulina (86) (56). Otros estudios a su vez han mostrado, que cuando se produce una lesión en el marcapaso interno (núcleo supraquiasmático), se genera una deficiente o alterada secreción de insulina, que conlleva la aparición de hipoglucemias (3) (87) (56). Por tanto la ritmicidad circadiana no sólo actúa sobre las concentraciones plasmáticas de glucosa, sino que además influye sobre los órganos, tejidos, células, hormonas y enzimas encargados de desarrollar acciones reguladoras de su metabolismo.

Para consolidar aún más, el papel del ritmo circadiano en el metabolismo glucídico, se realizaron estudios posteriores centrados en los genes precursores de los marcapasos endógenos. Los roedores con alteración del gen *clock*^{Δ19} (gen involucrado en la generación y mantenimiento de la ritmicidad circadiana), presentaban disminución de las variaciones de los niveles de glucógeno hepático durante el día, junto con la reducción de la actividad de la enzima glucógeno sintetasa (88) (65). Por otro lado, la CRY1/2 (proteínas criptocromo, cuya función es la represión transcripcional de los genes inductores de la ritmicidad circadiana) se expresa en el hígado de manera rítmica, y se encargan de la modulación de la gluconeogénesis hepática dependiente de la hora del día. Este efecto se produce mediante la regulación de la señalización β-adrenérgica y la activación de CREB (factor de transcripción celular que posee la capacidad de unirse al DNA celular) que se une al elemento de respuesta *AMP_c* (89) (65) (77).

Deducimos como consecuencia de todo lo citado anteriormente, que la relación de la ritmicidad circadiana con el metabolismo glucídico, es de naturaleza firme, ya que esta afecta a muchos de los componentes y mecanismos cuya función es la regulación de la homeostasis del metabolismo glucídico, y que en la actualidad todavía quedan por descubrir muchas otras relaciones existentes entre las mismas.

6.6 REGULACIÓN CIRCADIANA DEL METABOLISMO LIPÍDICO:

Al igual que en la homeostasis glucídica, se han documentado variaciones en el metabolismo lipídico que tienen lugar a determinadas horas del día, y que a su vez se producen de manera más marcada con la presencia de ritmos de comportamiento establecidos (sueño-vigilia, ayuno-ingesta). El tracto digestivo despliega ritmos con periodicidad diaria, en múltiples procesos: motilidad intestinal, secreción exocrina y absorción de macronutrientes (90). Para poder demostrar la existencia de relación entre la ritmicidad circadiana y el metabolismo lipídico, diversos estudios han investigado acerca de los diferentes procesos del metabolismo lipídico buscando señales indicativas de la existencia de periodicidad de origen endógeno. Así pues algunas de las conclusiones de estos estudios que avalan la anteriormente citada relación son que los ratones

con *clock*^{Δ19} mutado (gen necesario para la generación y mantenimiento de la ritmicidad circadiana) no poseen variaciones durante el transcurso del día en los índices de absorción de macronutrientes. Normalmente la absorción de glucosa, triglicéridos, colesterol y proteínas presenta un incremento a lo largo del día (durante este periodo se produce la expresión de las proteínas que median su absorción) y una disminución durante la noche. Esta ritmicidad endógena se cree que puede estar mediada tanto por la actividad del núcleo supraquiasmático, como por los osciladores periféricos que realizan esta acción preferentemente ante la presencia de alimentos en el tracto digestivo, los cuales inducen la expresión de genes que codifican algunas de las proteínas transportadoras de nutrientes (Apolipoproteína B, Apolipoproteína AIV, FABP (intestinal fatty acid binding protein)). La ritmicidad en la síntesis de estas proteínas proporciona periodicidad en la absorción, y como consecuencia de ello existirá correlación entre la actividad de las mismas y la absorción de nutrientes. Por lo tanto si los genes reguladores de la síntesis de dichas proteínas se encuentran alterados, también lo hará la síntesis y función realizada por las mismas (56), es decir, sin la ritmicidad circadiana, se producirán alteración en la absorción de lípidos. Además, un estudio realizado en ratones con ablación del gen Nocturnin, (gen control del reloj interno), que codifica una deadenilasa encargada de quitar la Poly A (cola de adenosin monofosfatos, que evita la degradación enzimática del mRNA)), mostraba como dichos ratones presentaron, resistencia al desarrollo de obesidad inducida por el consumo de una dieta rica en grasas. Este efecto es debido, a la deficiente excreción de quilomicrones por parte de las células epiteliales del intestino, por alteración del gen Nocturnin (91). Este dato esclarece, de una manera más marcada como la ritmicidad circadiana se correlaciona con la regulación del proceso de absorción de lípidos a nivel intestinal.

Por otro lado se ha hallado que para que exista un equilibrio entre el epitelio intestinal y la microbiota que lo recubre, la ritmicidad circadiana y su correcto funcionamiento son esenciales (92). Se ha demostrado, mediante estudios, que en caso de producirse una afectación del marcapasos interno (inhibición del reloj interno) (65), se producía un aumento de la permeabilidad intestinal (93) e inflamación hepática (94). Como es de suponer, esta conexión entre la alteración de la relación microbiota-epitelio intestinal y la ritmicidad circadiana, posee especial importancia en la investigación etiológica del síndrome de Intestino Irritable (95) (56). Más allá de esto, estudios recientes acerca de los genes reloj, han mostrado que la ritmicidad circadiana no sólo afecta al proceso de absorción de los lípidos a nivel intestinal y el mantenimiento del equilibrio entre microbiota-epitelio intestinal, sino que además influye sobre la utilización de los lípidos como sustrato energético, así como en los tejidos encargados de su almacenamiento.

Otros estudios realizados en ratones con alteración de Bmal (gen reloj) han demostrado la importancia de este gen en la hidrólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo. Estos ratones presentaban; por un lado, la reducción de las variaciones de los niveles de actividad de las enzimas encargadas de realizar la hidrólisis de los triglicéridos en el tejido adiposo durante ayuno, (lipasa adiposa, lipasa hormona-sensible). Por otro lado, se produce una disminución de la hidrólisis de triglicéridos del tejido adiposo, con la consecuente disminución de las concentraciones de ácidos grasos y glicerol a nivel plasmático

(96) (83). Este hecho, no sólo afecta a que aumenten los niveles de almacenamiento de triglicéridos a nivel del tejido adiposo, sino que además producen la alteración del metabolismo energético del organismo, ya que éste de forma normal, utiliza como primera fuente de energía en ayuno y durante la actividad física prolongada, los metabolitos obtenidos de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo. Debido a esto, la reducción de la respuesta lipolítica del organismo frente al ayuno, ocasiona la elevación del cociente respiratorio (producción de dióxido de carbono VCO_2 / consumo de oxígeno VO_2), ya que las grasas no son utilizadas como sustrato energético principal (97) (98). Además se descubrió que los ratones con el gen *clock*^{Δ19} mutado experimentaban una mayor tendencia al aumento de la ingesta, ganancia de peso y aumento de porcentaje de grasa corporal, respecto a los ratones cuyo gen *clock*^{Δ19} se encontraba normal y no presentaban ninguna de las alteraciones mencionadas anteriormente.

Los extraordinarios, diversos y profundos efectos de la ritmicidad circadiana sobre el metabolismo lipídico y las conductas alimentarias, los convierten en factores especialmente importantes para la comprensión de la conexión entre los marcapasos centrales y periféricos, y el desarrollo de síndrome metabólico y obesidad.

7 EFECTOS DE LA ALTERACIÓN DEL SUEÑO-VIGILIA EN EL METABOLISMO CORPORAL Y EN LAS HORMONAS QUE REGULAN EL METABOLISMO

7.1 OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA:

La obesidad y la diabetes se han convertido en la pandemia del siglo XXI. Su prevalencia en la población crece de manera inexorable, aumentando cada día. Es por ello que desde hace unos años, se han realizado gran número de estudios con el único objetivo de conocer los mecanismos que inducen al desarrollo de ambas patologías. A día de hoy, no es posible afirmar que se ha encontrado la solución al problema, sin embargo de forma paulatina vamos conociendo los mecanismos específicos, que de forma conjunta constituyen el principio etiológico causante de ambas enfermedades.

¿Qué es la obesidad? Es una enfermedad crónica, cuya característica principal es el aumento del contenido graso del cuerpo, lo cual según su magnitud y situación topográfica determinan un mayor o menor riesgo para la salud (99). En individuos adultos la obesidad se tipifica en función del índice de Masa corporal (IMC), que se calcula con la siguiente fórmula $IMC = \text{kg}/\text{m}^2$. Considerando obesidad un IMC mayor o igual a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Esta forma de evaluar la obesidad no es muy precisa, ya que solo tienen en cuenta el peso y la altura, pero no la masa grasa y la masa libre de grasa. La valoración precisa se lleva a cabo con el índice adiposo muscular (el porcentaje de masa grasa/masa libre de grasa).

Según la OMS: desde 1980 la obesidad se ha duplicado en el mundo. En 2014 más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales 600 millones tenían obesidad. En el 2013 más de 42 millones de niños con edad inferior a 5 años tenían sobrepeso. El sobrepeso y la obesidad

constituyen un factor de riesgo de muerte muy importante, su mortalidad se estima en 3 millones de adultos al año (99).

El conocimiento de los principales factores causantes de la obesidad (ambientales, socioculturales, etc.) es de vital importancia, ya que se asocia de manera íntima a las causas de morbilidad más importantes de nuestra sociedad: diabetes mellitus, hipertensión arterial, aterosclerosis y dislipemias (100).

Clasificación	IMC kg/m ²	IMC kg/m ²
	MUJERES	HOMBRES
Bajo peso	< 19	<20
Normo peso	20-23.9	20-24.9
Sobrepeso	24-28.9	25 - 29.9
Obesidad Grado I o Moderada	29 – 34.9	30-35
Obesidad Grado II o Severa	35 – 37	35-39.9
Obesidad Grado III o Mórbida	≥ 37	≥40

Tabla 2. Parámetros del IMC en mujeres y hombres.

¿A qué llamamos resistencia a la insulina? La resistencia a la insulina representa la disminución de la capacidad de la insulina para llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales a nivel de los receptores. Suele preceder a enfermedades como el síndrome metabólico y la diabetes tipo II. También se asocia a estados como el sobrepeso y la obesidad. En un primer momento la resistencia a la insulina induce mecanismos compensatorios, de forma que, a lo largo de un período de tiempo, la hipersecreción de insulina mantiene la concentración de glucosa en sangre normal, a esta fase se la conoce como estado pre-diabético. Sin embargo a medida que pasa el tiempo, la insulina no es capaz de realizar sus funciones fisiológicas adecuadamente. Es en éste momento en el cual se detecta, además del aumento de insulina, un aumento de los niveles de glucosa en sangre (diabetes tipo II). Si el cuadro sigue se puede presentar de manera progresiva una disfunción pancreática, con disminución de la secreción de insulina (101).

7.2 POSIBLES MECANISMOS INDUCTORES DE OBESIDAD Y DIABETES TIPO II EN RELACIÓN A LA REDUCCIÓN DEL SUEÑO.

7.2.1 Mecanismos metabólicos:

El sobrepeso y la obesidad junto con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, suponen factores de riesgo de vital importancia para el desarrollo de diabetes tipo 2.

En un estudio realizado en personas en las cuales hay una reducción del número de horas de sueño, tanto en adultos (<6 horas) como niños (<10 horas), se ha visto un incremento del peso corporal e IMC, y aumento del perímetro abdominal (25). Otro estudio realizado en individuos expuestos a un déficit del número de horas de sueño durante 6 años, se ha demostrado que la falta de sueño, no sólo se relaciona con el incremento del peso corporal, sino que también se asocia a un aumento de la grasa depositada a nivel del tronco. Dicho estudio también se realizó en niños, observándose, que aunque en un principio, la falta de sueño ocasionaba un incremento de peso, ésta no inducía el aumento de la circunferencia abdominal (grasa a nivel toraco-abdominal). Sin embargo al ajustar los resultados al IMC de cada niño, se vio que aquellos que dormían un menor número de horas, experimentaban un aumento del riesgo de desarrollar adiposidad a nivel del tórax en el futuro (105).

Recordemos que la grasa a nivel toraco-abdominal supone uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de patología cardiovascular, y enfermedades metabólicas como la diabetes tipo II (103) (104).

Hallazgos recientes han mostrado como la falta de sueño se relaciona con cambios en la ingesta, y alteraciones en el metabolismo de los sustratos y en el gasto energético. Los cambios en el metabolismo de los sustratos pueden producir resistencia a la insulina y los cambios en la ingesta aumentar el peso corporal. Estos cambios pueden inducir al desarrollo de diabetes tipo 2 (Figura 13).

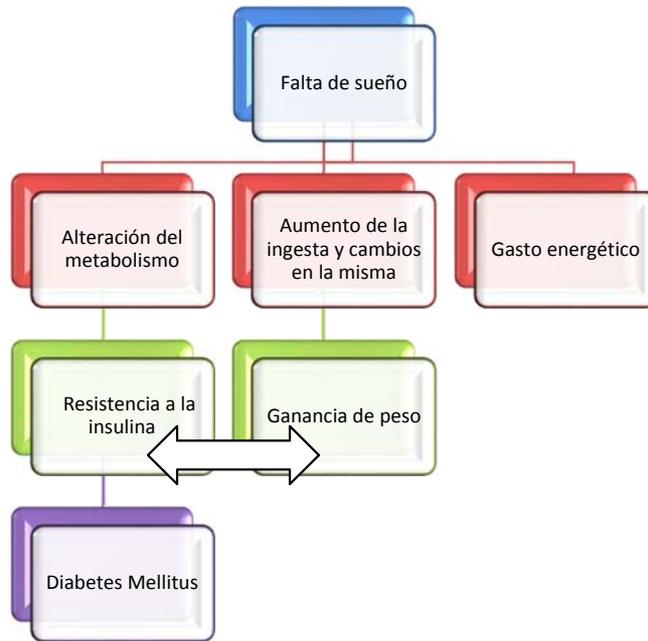


Fig.13. Vías que intervienen en la génesis de diabetes asociada a la falta de sueño (102).

Los cambios producidos en la ingesta por la falta de sueño son variados, entre ellos podemos citar el aumento en la oportunidad de ingerir comida, de las necesidades energéticas, la desregulación emocional y las alteraciones cognitivas (Figura 14).

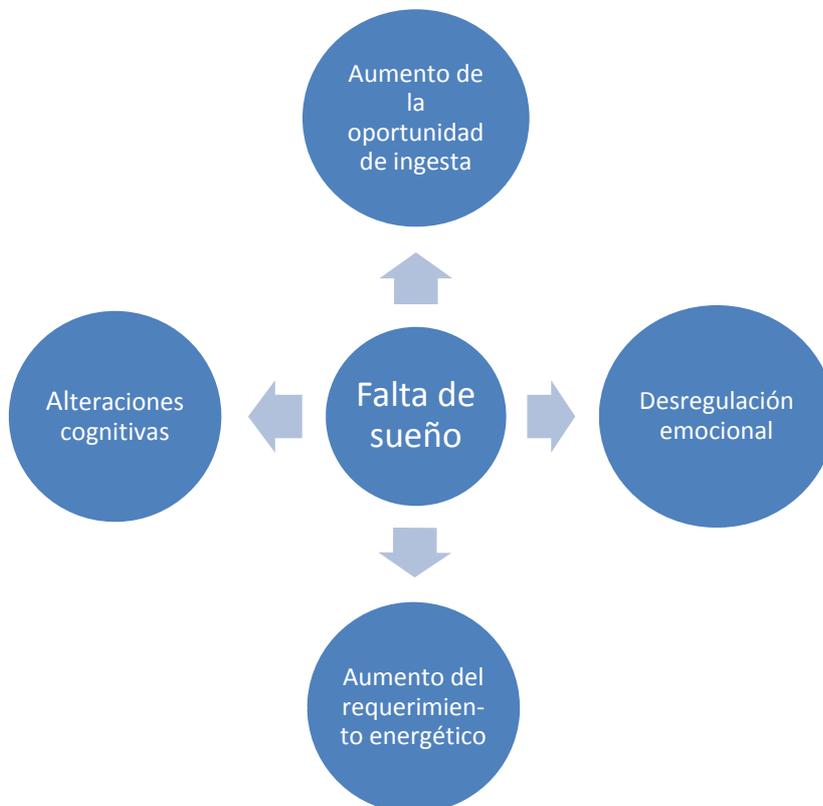


Fig.14. Efectos generados por la falta de sueño, que inducen al incremento de la ingesta.

El incremento de la ingesta se asocia a los siguientes factores: proceso fisiológico adaptativo por incremento del gasto energético durante la vigilia prolongada, aumento del tiempo de vigilia que incrementa las oportunidades para comer, incremento de la cantidad de alimento ingerido y disminución de la saciedad post-ingesta, disminución de las restricciones en la dieta y variaciones de la misma, aumento de la sensación de recompensa y satisfacción tras la ingesta (activación de vías hedónicas), y desregulación emocional (111) (112) (113) (114).

Desde un punto de vista evolutivo se puede establecer que el aumento de la ingesta durante la vigilia prolongada, es un mecanismo fisiológico en casi todos los seres que forman el mundo animal. Aquellos animales que permanecen despiertos durante las horas que normalmente son de reposo, necesitan energía, que en casi todos los casos ha de ser de rápida obtención (glucosa). La energía que precisan es necesaria para mantener los requerimientos energéticos tanto del cerebro como del resto del organismo. Debemos recordar que el cerebro consume un 60% del total de glucosa utilizada como sustrato energético por el organismo. Esta energía permite continuar llevando a cabo acciones que requieren niveles de atención y concentración elevada, un ejemplo sería evitar ser devorado por un depredador en el caso de un animal salvaje, o realizar una cirugía de urgencia a un paciente en el caso de un cirujano. Es decir, la ingesta durante periodos de vigilia prolongada, se asocia **al incremento de la necesidad de energética** por parte del organismo para así poder seguir realizando diferentes acciones de una forma correcta y mantener el estado de alerta (1).

Otro de los factores que se cree que favorece el incremento de peso ante la falta de sueño, es el **aumento del número de horas que el individuo permanece en estado de vigilia**. Aunque durante el estado de vigilia el gasto energético es mayor que durante el sueño, el permanecer despierto durante más tiempo aumenta el número de horas durante las cuales el individuo puede ingerir alimentos (5), lo que incrementará el aporte energético.

Investigaciones en adultos sugieren que la falta de sueño influye tanto en la respuesta homeostática del organismo a comer, **como en la respuesta no homeostática** (118). En un primer momento, el impulso que se activa es el homeostático, debido a que el organismo trata de compensar el déficit energético, mediante la ingesta de alimentos. Sin embargo a posteriori se produce también la activación secundaria de las vías no homeostáticas o hedónicas. La activación de estas vías hace que los individuos experimenten un aumento del deseo de comer, así como de la sensación de satisfacción tras la ingesta. Este hecho, tiene lugar debido al incremento de la susceptibilidad, de los centros de recompensa cerebrales, a la ingesta de comida.

Un número amplio de estudios han demostrado la relación entre las alteraciones del sueño y deficiencias en el funcionamiento cognitivo cerebral. La falta de sueño ya sea por calidad o cantidad altera, en niños y adultos, los centros del córtex pre-frontal involucrados en el control de funciones ejecutivas: atención, memoria, inhibición, comportamientos dirigidos a la obtención de un objetivo, la modulación cognitiva de impulsos y emociones, toma de decisiones etc. (109). Parece que la falta de sueño afecta de forma específica a la toma de decisiones

que induce un incremento de la ingesta. En un estudio realizado a mujeres no obesas sin déficit de sueño, se observó que una disminución de las funciones ejecutivas producía un **incremento de la ingesta** (110). Por tanto el sueño induce variaciones en las funciones ejecutivas, y las alteraciones de las funciones ejecutivas producen un incremento de la ingesta. Produciéndose el incremento del aporte calórico. Asimismo los resultados de otro estudio, mostraron que individuos expuestos a la falta de sueño incrementaban la cantidad de comida, y el deseo por la misma pese a haber comido y encontrarse en un estado de saciedad. Este estudio se realizó sobre individuos sanos, a los cuales se mantuvo en un periodo de vigilia prolongada durante la noche, se les proporcionó la posibilidad de desayunar. Durante el desayuno se comprobó (mediante tests y entrevistas) que estos individuos percibían una mayor sensación de hambre, que en días anteriores durante los cuales su sueño no se había alterado. Además tras unas horas de ayuno post-ingesta se les preguntó cuál era su sensación de hambre y que cantidad de comida serían capaces de ingerir (mediante un programa de ordenador se les pedía que eligiesen la comida a ingerir y la cantidad de la misma). Los individuos eligieron y seleccionaron comidas de mayor tamaño, en relación a las elegidas cuando los individuos no habían experimentado falta de sueño. Estos hallazgos muestran cómo la respuesta a señales de saciedad post-ingesta se ve reducida tras experimentar falta de sueño (119) (111). En adición a esto se ha comprobado que las alteraciones en el control de las funciones ejecutivas producidas por el sueño, induce cambios en los tipos de alimentos. **Estos cambios se traducen en un incremento del consumo de “snacks” y comida con elevado contenido en grasa** junto con una disminución de la ingesta de frutas y vegetales (111).

Investigaciones realizadas en adultos sugieren que la alteración del sueño también se encuentra relacionada con **una amplificación de la reactividad cerebral hacia los estímulos placenteros (sensación de recompensa)**. Este aumento de sensibilidad por los estímulos placenteros genera una mayor respuesta a estímulos relacionados con la ingesta de alimentos, aumentando ésta mediante la estimulación del apetito (114) (115).

Estos hallazgos demuestran la importancia que tiene el sueño sobre las funciones ejecutivas superiores y las vías cerebrales de recompensa, y que determina el impacto de éstas sobre la ingesta de alimentos por parte del individuo.

Mediante los estudios realizados a cerca de la mente humana, se sabe que el sueño juega también un papel muy importante en el equilibrio emocional de los individuos, ya que modula sistemas neuronales afectivos y participa en el reprocesamiento de experiencias. Estas dos funciones restauran la habilidad del sistema límbico a responder apropiadamente a las emociones que experimentamos a lo largo del día. Individuos con falta de sueño presentan **desregulación emocional** (122), y amplificación de las respuestas a emociones negativas por parte de la amígdala. El aumento de la negatividad emocional inducida por el sueño, reduce la habilidad del individuo de manejar de forma efectiva las emociones (118). La ingesta de comida en el individuo: genera sentimiento de calma, sensaciones positivas, reducción del mal humor, incremento de la satisfacción etc. Además se ha visto que los alimentos dulces o con elevado contenido graso favorecen aún más todas estas sensaciones

percibidas por el individuo. Es por ello que en situaciones de estrés o tristeza emocional algunos individuos busquen el consuelo en la comida incrementando la ingesta de la misma (117).

Además existen otros factores que modifican la ingesta en relación a la falta de sueño como son: el ambiente obesigénico en el que vivimos y las actividades realizadas previas a ir a dormir. El ambiente **obesigénico**, hace que las oportunidades de ingerir alimentos durante la vigilia sean mayores. Esto se debe a los numerosos anuncios, propaganda, y comercios con servicio de comida a domicilio que existen en la sociedad actual (115). De manera que el ambiente que nos rodea facilita la ingesta de alimentos. Por otro lado las **actividades que realizamos antes de ir a dormir**: el uso de ordenadores, pantallas, smartphones etc. posibilita comer y realizar las tareas al mismo tiempo y se asocia a la ingesta de “snacks” (alimentos con elevado contenido graso), favoreciendo de esta manera el incremento del aporte calórico (116) (117).

El gasto energético supone un importante mecanismo en el control del peso corporal. La energía consumida por la actividad física, puede ser dividida a su vez en dos subtipos: energía consumida por actividad no relacionada con ejercicio físico, y energía consumida por actividad relacionada con ejercicio físico. La energía consumida por el ejercicio físico es el componente más variable de todos los reguladores del gasto energético. Es por ello que juega un importante papel en el balance energético del organismo. En la sociedad actual el ejercicio físico se encuentra establecido como el pilar fundamental para el tratamiento de la obesidad y medida para la pérdida de peso.

El sueño influye sobre el metabolismo energético, siendo una de sus principales funciones la conservación de energía (123). El papel que la falta de sueño puede ejercer en el gasto energético no está muy claro. Se sabe que la falta de sueño induce un incremento del número de horas de vigilia y el aumento del número de horas de vigilia se asocia a un incremento del gasto energético, ya que durante la misma se realizan actividades y el organismo se mantiene activo (124). Sin embargo se cree que aquellos individuos que sufren falta de sueño de forma crónica, experimentan una reducción de la actividad física secundaria al cansancio acumulado (115). La reducción de la actividad física genera una disminución de la energía consumida por el ejercicio, que a su vez reduce la cantidad de energía total consumida por el organismo (107).

Los estudios realizados para corroborar la relación entre la disminución de la actividad física y la falta de sueño, son poco consistentes. La falta de consistencia se asocia a la existencia de numerosas variaciones interindividuales (125), y la utilización de diferentes métodos de medición por parte de los equipos que realizan dichos estudios. Todo ello hace que estas investigaciones no puedan considerarse a día de hoy concluyentes (113) (126)

Todos estos datos nos muestran cómo las alteraciones del sueño afectan al control del peso corporal. Propiciando un incremento de la ingesta y una posible reducción del consumo energético asociado al ejercicio físico.

La falta de sueño se relaciona también con alteraciones en el metabolismo glucídico que al igual que la alteración del peso corporal supone un aumento del riesgo para el desarrollo de la diabetes tipo II.

Un estudio reciente entre dos grupos de individuos, uno con déficit de sueño (5-6 horas de sueño/noche) y otro sin déficit del mismo (8 horas de sueño/noche), ha mostrado, que el riesgo de alteraciones del metabolismo glucídico se duplica en el grupo de individuos con déficit de sueño. La valoración del sueño se realizó a través de un test de autoevaluación, los niveles de glucemia mediante test de tolerancia oral a la glucosa y el grado de obesidad a través del índice de masa corporal. Los resultados de las mediciones mostraron cómo el grupo de individuos con falta de sueño presentaba, un aumento de la glucosa en sangre tras la administración de 75 g de glucosa anhidra. El incremento de la glucemia refleja el deterioro de la tolerancia a la glucosa, que experimentan los individuos que sufren de falta de sueño. (J.P Chaput, 2007).

Estudios posteriores realizados en individuos con alteraciones del sueño (cantidad o calidad) (108), a los que se realizaron mediciones de los niveles de insulina y su correlación con la concentración de glucosa en sangre, presentaban: un incremento de los niveles de glucosa en ayuno, aumento del área bajo la curva de insulina y un homeostatic model assesment (HOMA) aumentado. Es decir; los individuos con falta del sueño del estudio presentaban un estado de resistencia a la insulina. Esta resistencia a la insulina de los tejidos, produce un aumento de los niveles de glucosa en sangre, disminución del almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno a nivel hepático y muscular, así como una disminución de la utilización de glucosa como sustrato energético (25). Como se citaba en apartados anteriores el estado de resistencia a la insulina, precede a enfermedades como el síndrome metabólica y la diabetes tipo 2 (109) (110). Por tanto, el déficit de sueño se asocia a un incremento del riesgo de desarrollo de estados de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

7.2.2 Mecanismos hormonales:

La interrelación existente entre metabolismo, sueño y ritmicidad circadiana es clara. Es por ello que la afectación del sueño induce cambios tanto en el metabolismo como en la ritmicidad circadiana.

La falta de sueño se encuentra conectada potencialmente con mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la génesis de la diabetes tipo 2: cambios hormonales e inflamatorios, respuestas tisulares alteradas, y cambios epigenéticos. Como vimos en apartados anteriores tanto el metabolismo glucídico como el balance energético, se encuentran íntimamente relacionados con la ritmicidad circadiana, que a su vez posee una intensa relación con el sueño. De manera que alteraciones en el sueño podrán producir cambios en el metabolismo glucídico y en el balance energético.

La secreción de catecolaminas aumenta por la activación del sistema nervioso simpático. La liberación de catecolaminas se puede producir directamente por el mismo sistema simpático (liberando principalmente noradrenalina) o indirectamente estimulando a la médula adrenal (liberando principalmente adrenalina). La vigilia prolongada aumenta la activación del sistema nervioso

simpático y la falta de sueño se ha asociado a un incremento en la secreción de catecolaminas y la consiguiente elevación de sus niveles. Esta elevación de catecolaminas, en especial de la epinefrina (hormona antagonista de la insulina) inducirá: la hidrólisis de glucógeno a nivel hepático, la movilización de triglicéridos almacenados en el tejido adiposo y el aumento de los ácidos grasos y glicerol circulantes. El glicerol se utilizará para la gluconeogénesis hepática y los ácidos grasos como fuente energética por los tejidos y para la formación en el hígado de cuerpos cetónicos que, serán también una fuente energética fundamental. Esto produce un aumento de la glucemia al aportar glucosa desde el hígado hacia la sangre y al disminuir su consumo por parte de los tejidos, al aportar una fuente alternativa de energía (los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos). La hiperactividad del sistema nervioso autónomo simpático afecta también a las células β del páncreas. La actividad del sistema nervioso simpático sobre las células pancreáticas depende de su interacción con los receptores las mismas. De forma que mediante la unión de los neurotransmisores (epinefrina) a los receptores- α_2 provoca una disminución de la actividad con la subsecuente reducción de la secreción de insulina. En adición a esto el aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático ejerce una acción inhibitoria sobre la secreción de leptina por parte del tejido adiposo. Dicha inhibición aumentará la sensación de hambre y la ingesta de alimentos que facilitarán el incremento del peso corporal, alterando el balance energético (127).

La restricción de sueño afectará a la secreción de hormonas que influyen sobre, la sensibilidad de los tejidos a insulina y por tanto en el metabolismo de la glucosa. Pero también afectará al balance energético. La modificación del balance energético se debe a que estas hormonas son también reguladoras de la ingesta y ejercen funciones sobre el tejido adiposo. Recordemos que el tejido adiposo constituye el mayor almacén energético del organismo. Las hormonas que experimentan variaciones en su secreción y función por la falta de sueño son: la leptina, la ghrelina, y el cortisol.

Ciertos estudios han mostrado que la falta de sueño se asocia de manera directa a un incremento de los niveles de ghrelina y disminución de los niveles de leptina. Sin embargo otros estudios realizados mostraron que no existía relación alguna entre la falta de sueño y la secreción de ghrelina y leptina. Por tanto la relación entre la falta de sueño y la secreción de estas hormonas no puede clara. Si se produjese por falta de sueño, un incremento de los niveles de ghrelina, y disminución de los niveles de leptina, el individuo experimentaría un aumento del deseo de comer, y una disminución de la sensación de saciedad post-ingesta (117) (128). Esta situación favorecería el desarrollo de sobrepeso, ya que predominaría la acción de las vías que inducen un incremento de la ingesta

Otra de las hormonas cuya secreción se encuentra estimulada por la falta de sueño es el cortisol. Se ha sugerido que tras la disminución de la calidad y cantidad de sueño, se produce una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (129), lo que resulta en un incremento de los niveles de cortisol a última hora del día. Pero además estudios realizados en individuos privados de sueño, han mostrado que no sólo se produce una disminución del feed-back negativo del cortisol a nivel hipotalámico e hipofisario, sino que se ralentiza la disminución de los niveles de cortisol. Es decir, la falta de sueño se asocia a un incremento a lo largo de todo el día de las

concentraciones de cortisol en sangre. Este aumento de los niveles de cortisol propiciará: el aumento de gluconeogénesis a nivel hepático a partir de aminoácidos y glicerol, junto con un aumento de la actividad de la glucosa 6-fosfatasa que inducirá un aumento de la salida de glucosa a la sangre. En adición a esto el cortisol induce la pérdida de sensibilidad de los tejidos a la insulina afectando este hecho manera más marcada al tejido adiposo. El cortisol también estimula la actividad de la lipasa hormono sensible y por lo tanto aumenta la hidrólisis de triglicéridos almacenados en el tejido adiposo, produciendo ácidos grasos y glicerol. Estos ácidos grasos y glicerol, son liberados a la sangre a través de la cual llegarán al hígado donde serán utilizados para la síntesis de glucosa (glicerol) y cuerpos cetónicos (ácidos grasos). Además los ácidos grasos podrán ser utilizados por otros tejidos como sustrato energético, ya que la glucosa no será utilizada como consecuencia de la resistencia a la insulina. Todo ello favorecerá el incremento de niveles de glucosa y el mantenimiento del estado de resistencia a la insulina.

En conjunto todos estos cambios generan un aumento de los niveles de glucosa en sangre, que inducirán de forma compensatoria un incremento de la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas. Al presentar el resto de tejidos una disminución de sensibilidad por la insulina, se producirá un estado de resistencia a la misma.

El daño que induce la falta de sueño al organismo es progresivo, y continuado, generando alteraciones que producirán patología con el paso del tiempo, y facilitarán la aparición de patologías como la obesidad y la diabetes tipo 2.

8 CONCLUSIONES:

Numerosos procesos metabólicos y ejes hormonales poseen relación con la calidad y cantidad de sueño así como con la ritmicidad circadiana. Las interacciones entre sueño, ritmos circadianos, y procesos reguladores de la homeostasis interna tienen lugar gracias a la presencia de genes reloj en el organismo.

Hormonas como: la hormona de crecimiento, la melatonina, el cortisol, la o hormona estimuladora de tiroides (TSH), se encuentran íntimamente relacionadas con la ritmicidad circadiana. Así mismo, mecanismos endógenos regulados por ritmos circadianos, poseen un importante efecto en la regulación del metabolismo lipídico y el glucídico.

Las alteraciones del sueño, especialmente la disminución del número de horas, se asocian a un incremento del desarrollo de: obesidad, disminución de la sensibilidad por la insulina y diabetes, lo que produce un efecto negativo en la salud humana. La falta de sueño se asocia a una pérdida de la ritmicidad inducida por los genes reloj, un incremento de la ingesta, deficiente control de la homeostasis de lípidos y glucosa, desregulación de la secreción de cortisol, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, disminución de la sensibilidad a la acción de la insulina de los tejidos, síndrome metabólico severo (incremento de obesidad y diabetes).

Futuras investigaciones deberían dilucidar la relación entre el sueño y la disrupción de otros mecanismos del organismo, e identificar el enfoque terapéutico ideal para la resolución de las alteraciones del sueño y ritmicidad circadiana.