



Impacto de las alteraciones del ritmo circadiano y del número de horas en vigilia-sueño sobre las hormonas y el metabolismo: efectos en la salud

Laura Atienza Sánchez; Rocío Celdrán Quecedo
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

1. INTRODUCCIÓN

- Los **ritmos circadianos** (RC) son ritmos biológicos que transcurren con un período de aproximadamente **24 h**.
- Numerosas hormonas y procesos metabólicos siguen oscilaciones diarias gobernadas por los RC.
- La población de las sociedades desarrolladas se ve sometida a factores que alteran los ciclos de vigilia-sueño, como el trabajo por turnos y la constante exposición a la luz artificial.
- Estas alteraciones impactan negativamente en el metabolismo y la homeostasis, desencadenando patologías como la obesidad, la diabetes o el cáncer.

2. OBJETIVOS

1. Revisar el conocimiento actual sobre el **funcionamiento y regulación** de los ciclos circadianos y sus implicaciones sobre la secreción hormonal y el metabolismo.
2. Investigar los **factores susceptibles de alterar** los ciclos circadianos: restricción de sueño y alteración de los ciclos de sueño-vigilia.
3. Evaluar el **impacto de estas perturbaciones** sobre la salud.

3. METODOLOGÍA

- Revisión bibliográfica actualizada del material publicado sobre los ciclos circadianos:
1. **Búsqueda** de literatura científica en PubMed, Medline, UpToDate, Google Scholar, Web of Knowledge, BUCM, etc.
 2. **Selección** de artículos y organización según temática.
 3. **Análisis de los resultados** obtenidos, organización y discusión de los mismos.
 4. Extracción de **conclusiones** conforme a los objetivos del trabajo.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Ritmos circadianos

El reloj biológico que genera y mantiene los RC tiene una arquitectura compleja, compuesta por un **reloj central + relojes periféricos**:

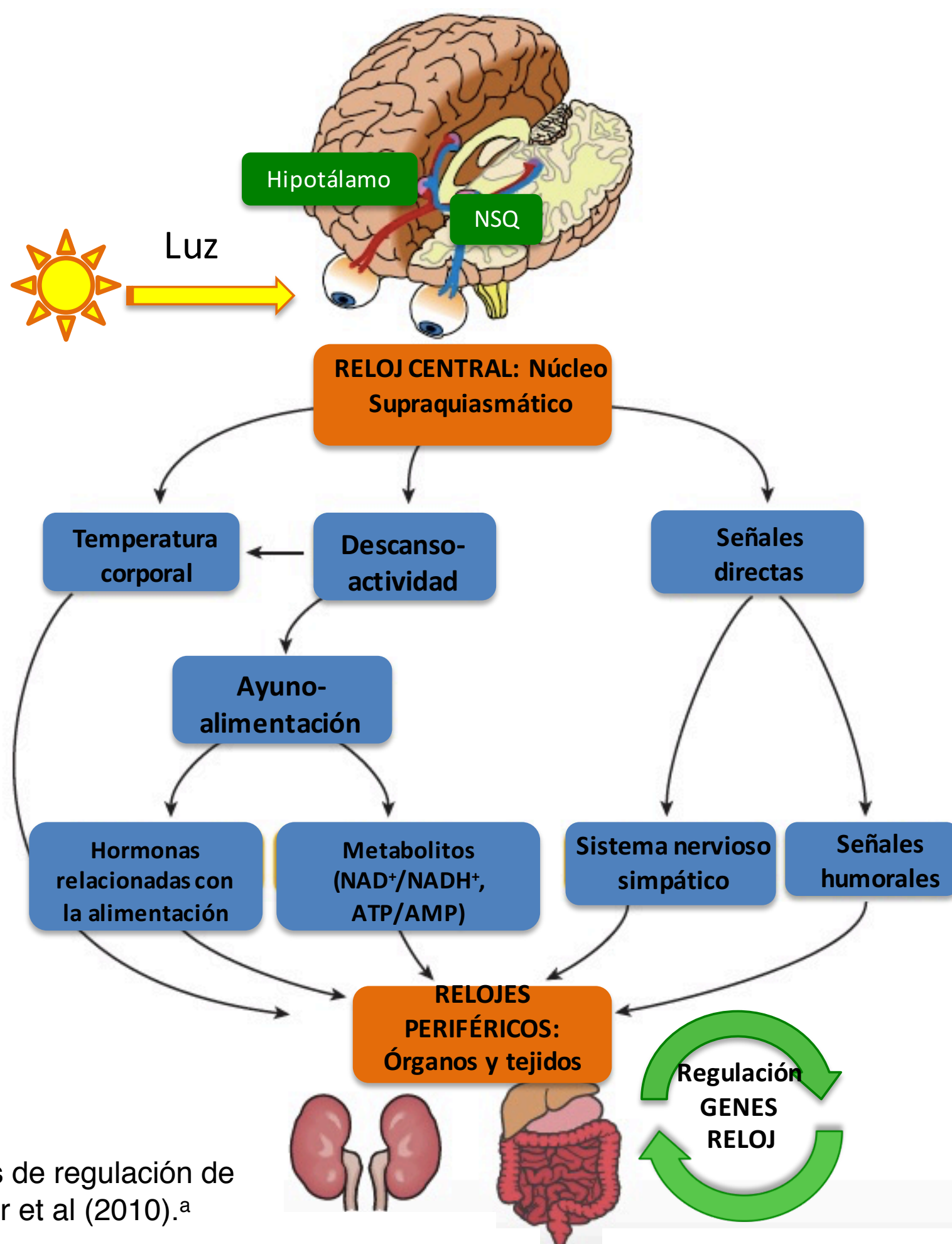
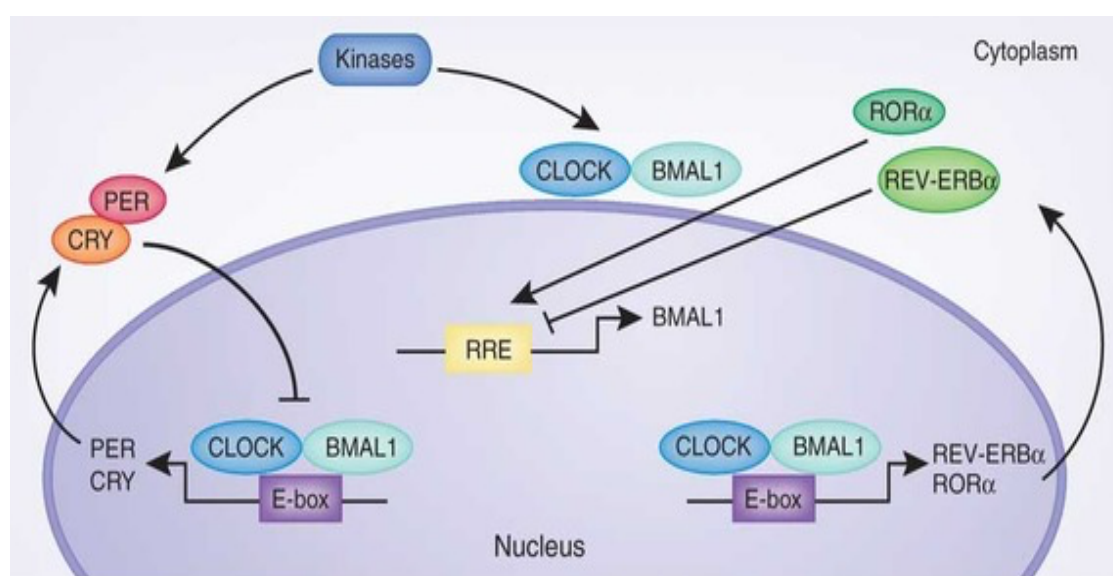


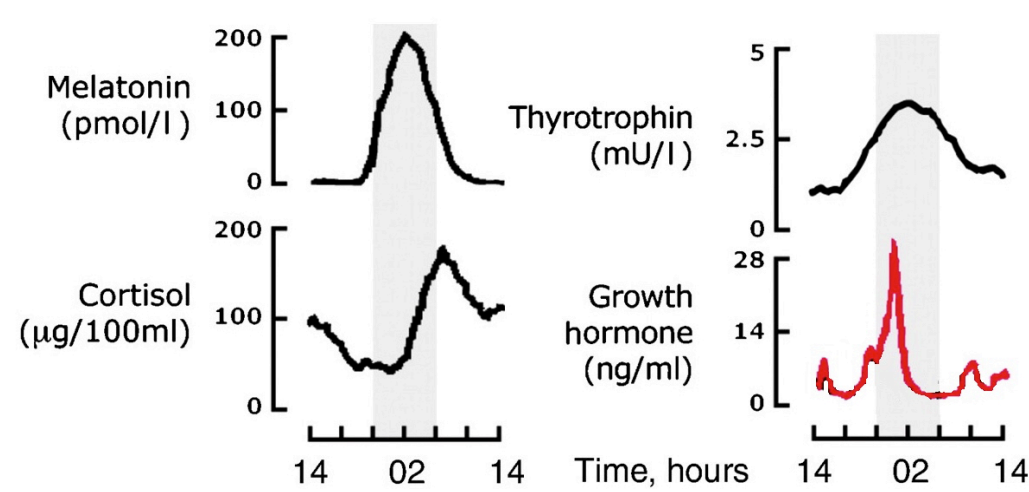
Figura A: Vías de regulación de los RC. Dibner et al (2010).^a



A nivel celular, el RC de tejidos periféricos se controla por la actividad de los **GENES RELOJ**.

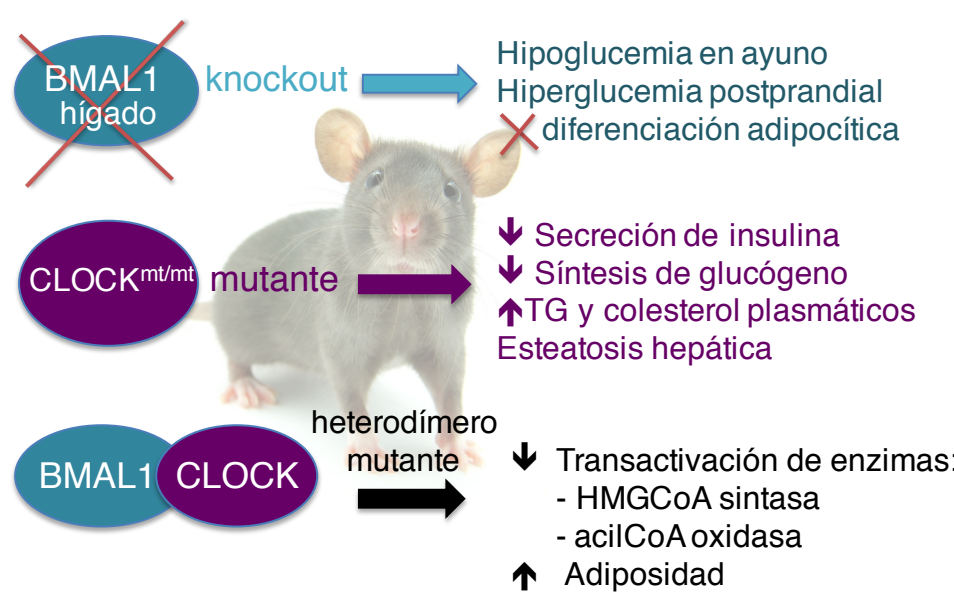
Figura B: Mecanismo autorregulatorio de los genes reloj. Marsi et al (2010).^b

Regulación circadiana de hormonas y metabolismo:



Los niveles de varias hormonas fluctúan rítmicamente en un período de 24h. La **melatonina** se sintetiza en la glándula pineal en respuesta a la luz. Esta hormona posee un **efecto cronobiótico** y juega un papel esencial en la regulación del sueño.

Figura C: Variaciones de concentración plasmática de hormonas sujetas a control circadiano en 24h. La franja gris representa el período de sueño. Hastings et al (2007).^c



La eliminación genética de componentes de la red del reloj interno en modelos animales permite la identificación del papel de los **genes reloj** en la **homeostasis de la glucosa y de los lípidos**.

Impacto del número de horas de sueño en el metabolismo y hormonas

Se ha planteado la hipótesis de que la restricción del sueño puede contribuir al desarrollo de patologías como la diabetes y obesidad mediante un proceso multifactorial:

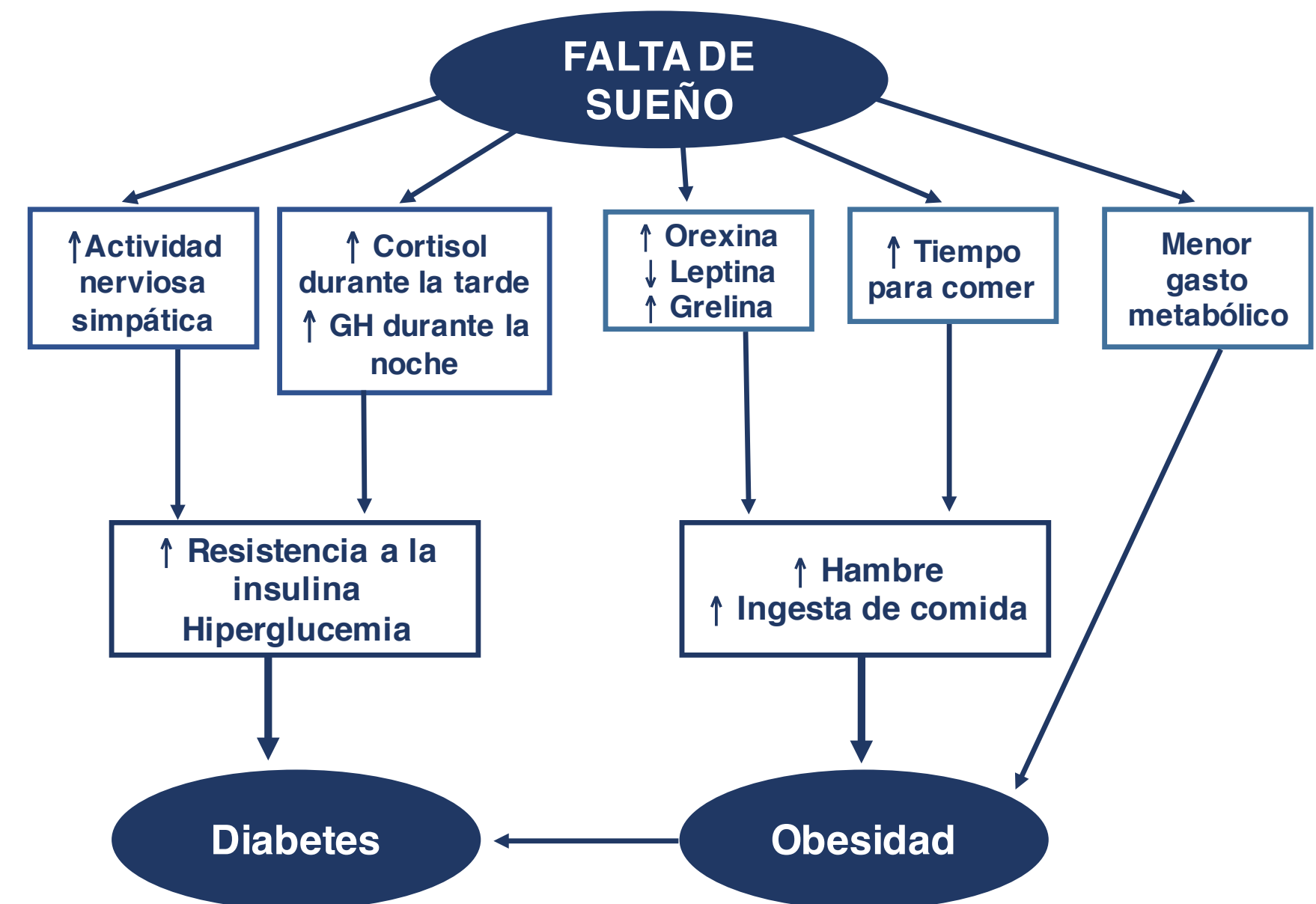


Figura E: Esquema sobre las posibles vías por las que la pérdida de sueño conduce a la diabetes y obesidad. Knutson et al (2008).^d



Estudios epidemiológicos	Nº de horas de sueño	Resultados
70.026 mujeres	<5h >9h	RR = 1,57 de Diabetes tipo 2 RR = 1,47
603.519 adultos	< 5h	OR = 1,55 Obesidad
29.502 niños	< 10h	OR = 1,89 Obesidad

PREVALENCIA en España de:
Sobrepeso: **39,1%** (2014)
Obesidad: **26,5%** (2014)
Diabetes tipo 2: **13,8%** (2012)

Impacto de las alteraciones del RC: el trabajador por turnos

El trabajo por turnos es aquel que se desarrolla más allá de los horarios habituales de trabajo y/o sigue un horario irregular. Puede referirse a trabajar durante la noche, o a rotar entre diferentes turnos (día, tarde y noche) a lo largo del mes.

1/5 trabajadores en Europa realizan trabajo por turnos

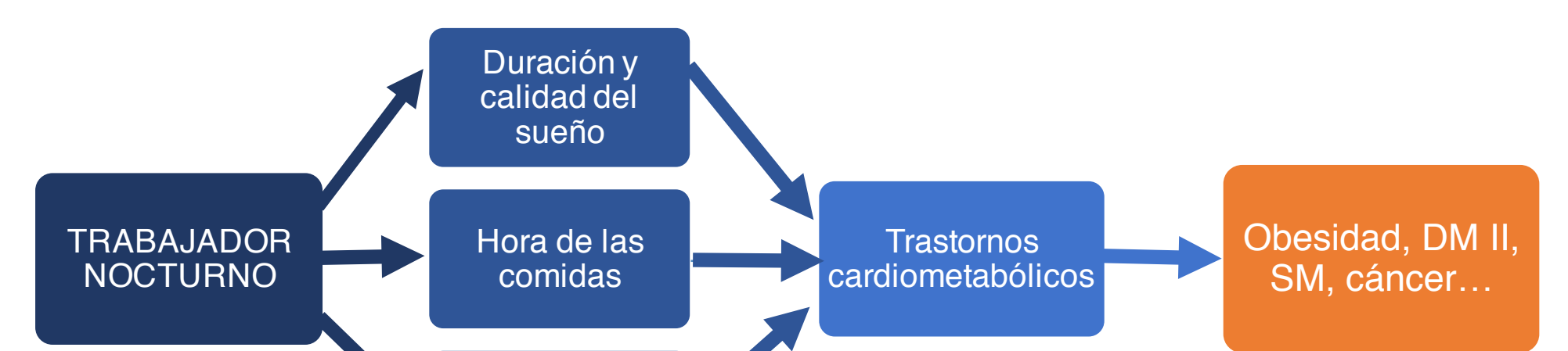
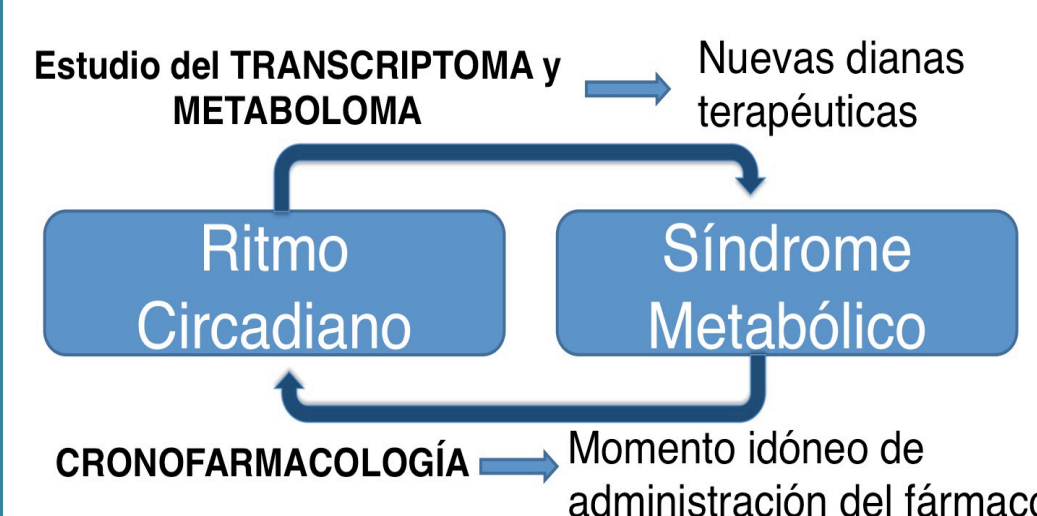


Figura F: Impacto sobre la salud de la disrupción circadiana en el trabajador por turnos.

Transcriptómica y metabolómica: implicaciones en cronofarmacología:



La **cronofarmacología** aplica los principios del RC para determinar el momento idóneo de administración de fármacos.

La relación entre los genes reloj y el metabolismo al ser bidireccional, también permite el empleo del refuerzo del ciclo circadiano como estrategia terapéutica.

5. CONCLUSIONES

- Numerosos procesos fisiológicos están influenciados por el **ritmo circadiano**, que tiene una **base anatómica, humoral y genética**.
- La **alteración del RC**, fundamentalmente ocasionada por cambios en los patrones de sueño y en la conducta alimentaria, ha sido significativamente asociada a un mayor riesgo de **obesidad, diabetes, síndrome metabólico, alteraciones cardiovasculares y cáncer**.
- Los ciclos circadianos están estrechamente relacionados con el metabolismo, y viceversa. Un mayor entendimiento de estas conexiones no sólo permitirá explicar y prevenir consecuencias negativas para la salud, sino que presenta un **gran potencial terapéutico** mediante el diseño de compuestos que, actuando sobre elementos de este complejo reloj, permita obtener efectos metabólicos beneficiosos sobre la salud.

6. Bibliografía más relevante

A.- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. *Annu. Rev. Physiol.* 2010. 72: 517-549.

B.- Marsi S, Sassone-Corsi P. Plasticity and specificity of the circadian epigenome. *Nat Neurosci.* 2010 Nov;13(11):1324-9.

C.- Hastings M, O'Neill JS, Maywood ES. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J Endocrinol.* November 1, 2007;195:187-198.

D.- Knutson KL, Van Cauter E. Associations between Sleep Loss and Increased Risk of Obesity and Diabetes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008;1129:287-304.

- Brown SA. Circadian Metabolism: From Mechanisms to Metabolomics and Medicine. *Trends Endocrinol Metab.* 2016 Jun; 27(6):415-2.

- Ferrel JM, Chiang J. Circadian rhythms in liver metabolism and disease. *Acta Pharm Sin B.* 2015; 5(2):113-122.

- Kim TW, Jeong JH, Hong SC. The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:591729.

- Reutrakul S, Knutson KL. Consequences of Circadian Disruption on Cardiometabolic Health. *Sleep Med Clin.* 2015;10(4):455-68

- Uthøa MA, Marqueze EC, Burgos LGA, Moreno CRC. Shift Work and Endocrine Disorders. *Int. J. Endocrinol* 2015;2015:826249.