

1 **Cronodisrupción y desequilibrio entre cortisol y melatonina ¿Una antesala de las**
2 **patologías crónicas degenerativas más prevalentes?**

3

4 **Chronodisruption and cortisol and melatonin imbalance, a prelude of most**
5 **prevalent pathologies?**

6

7

8 **Cristina Simón Martín, Francisco J Sánchez-Muniz***

9

10 Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia.

11 Universidad Complutense de Madrid

12

13 *Autor correspondiente: Prof. Dr. Francisco J Sánchez-Muniz. Departamento de
14 Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Plaza Ramón y Cajal s/n.
15 28040-Madrid. Phone number 34-91 3941828; fax number 34-91 3941810; email:
16 frasan@ucm.es

17

18 **Título corto:** Cortisol, melatonina y cronodisrupción

19 **Short title.** Cortisol, melatonin and chronodisruption

20

21

22 **Resumen**

23 En la gran mayoría de seres vivos se han demostrados variaciones fisiológicas,
24 denominadas ritmos circadianos, que tiene lugar aproximadamente cada 24 horas. Su
25 estudio, así como el de los procesos de sincronización con el medio que los rodea recibe
26 el nombre de Cronobiología. En el ser humano el sistema circadiano se encuentra
27 formado por estructuras bien diferenciadas encargadas de generar estos ritmos y de su
28 sincronización con el medio, componiéndose principalmente por vías de entrada, relojes
29 (central y periféricos, situados, respectivamente, en el núcleo supraquiasmático y en
30 diversos órganos) y vías de salida. Mediante oscilaciones de 24 horas se modula la
31 expresión de determinados genes denominados genes “reloj” o genes *Clock*. No
32 obstante, pueden producirse alteraciones en el sistema circadiano llegando a provocar
33 una perturbación del orden temporal interno respecto al del orden externo, que se
34 conoce como cronodisrupción. Los ciudadanos de las sociedades modernas viven en
35 ambientes muy cronodisruptivos caracterizados por estrés elevado y continuo,
36 iluminación débil estable, termostatación constante y uniforme, tiempo de sueño
37 irregular, baja actividad física y frecuentes comidas o picoteo constante. En este trabajo
38 se expondrán de forma resumida la posible relación de las alteraciones de dos hormonas
39 –melatonina y cortisol- con la cronodisrupción y con el riesgo incrementado de sufrir
40 algunas de las enfermedades degenerativas más prevalentes: envejecimiento prematuro,
41 cáncer, enfermedad cardiovascular y obesidad. Se sugieren pautas de estudio futuro para
42 conocer los factores (p.ej genéticos) implicados en la cronodisrupción y su implicación
43 en la génesis y/o empeoramiento de enfermedades degenerativas ya presentes en el
44 individuo, así como conocer que factores hacen más susceptibles a unos individuos que
45 a otros. Por último, dado que otros ritmos (circalunares, periestacionales) parecen
46 afectar al sueño y a ciertas actividades de los seres humanos, se señala la importancia de
47 desarrollar estudios relacionados.

48

49 **Palabras clave.** *Cortisol; Cronobiología; Cronodisrupción; Enfermedades crónicas;*
50 *Melatonina; Ritmos circadianos*

51

52

53

54 **Abstract**

55 The existences of cyclic metabolic oscillations, taking place every 24 hours
56 approximately, have been demonstrated in most of living systems. These variations
57 have been called circadian rhythms. Their study as well as the synchronization
58 processes within the surrounding medium is called Chronobiology. In humans, the
59 circadian system is shaped by different structures as entry routes, clocks (central and
60 peripherals, located in the suprachiasmatic nucleus and various organs, respectively)
61 and way-out responsible for generating these rhythms and their synchronization with
62 the environment. Through 24-hour oscillations, the circadian system modulates the
63 expression of certain genes called *Clock* genes. However, some alterations have been
64 defined in the main components of the circadian system-giving rise to disturbance in
65 the internal temporal order of rhythms with respect to the external temporal order,
66 originating a process known as chronodisruption. In fact citizens of big and modern
67 cities live in very chronodisruptive environments characterized by high and continuous
68 stress, dim stable lightning, constant thermostatization, irregular sleeping time, low
69 physical activity, and frequent snaking. In this paper the possible relationship between
70 two hormones –cortisol and melatonin-, the chronodisruption and the increased risk of
71 major degenerative diseases as premature aging, cancer, cardiovascular disease and
72 obesity are briefly summarized. Further remarks and studies in order to identify
73 chronodisruptors and their implication on the genesis and impairment of degenerative
74 disease are suggested. The minireview recommends ascertaining major factors (e.g.
75 genetic) explaining differences in response among individuals. The convenience to
76 study in humans the influence of other biorhythm types (e.g. circalunar, seasonal) on
77 several physiological activities is also highlighted.

78

79 **Keywords.** *Cortisol; Chronic diseases; Chronobiology, Chronodisruption; Circadian*
80 *rhythms; melatonin; stress*

81

82 **INTRODUCCIÓN**

83 *Sistema Circadiano. Organización y Cronobiología*

84 Desde sus orígenes la Tierra ha girado en torno a su eje generando ciclos diarios que
85 han condicionado que los organismos que en ella viven desarrollaran sistemas que le
86 permitieran una más fácil adaptación y respuesta a los cambios que periódicamente se
87 pudieran producir ⁽¹⁾. En la totalidad de los animales y vegetales y en la mayoría de los

88 microorganismos se ha constatado la existencia de una serie de cambios rítmicos en sus
89 mecanismos de control fisio-metabólico, así como diversos procesos que tienen lugar de
90 manera periódica y previsible, que reciben el nombre de ritmos circadianos ⁽²⁾. El
91 término circadiano deriva del latín *circa*, que significa “alrededor de” y *dies* “día” y
92 hace mención a cambios cíclicos que se extienden durante periodos regulares de
93 aproximadamente un día de duración. El Instituto Karolinska de Estocolmo, hace solo
94 unos días, ha concedido el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a los
95 estadounidenses Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young por sus
96 descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano
97 ⁽³⁾. No obstante, la idea de ritmicidad es conocida desde la antigüedad, siendo desde
98 entonces ampliamente aceptada la idea de que si se quiere tener salud debe respetarse el
99 sueño y cesar las actividades de trabajo, debiendo esperar a que el día empiece para así
100 trabajar de forma productiva de sol a sol.

101 El astrónomo Jean Jaques d`Ortous DeMarian en 1729 proporcionó las
102 primeras evidencias científicas de la existencia de un ritmo biológico que regulaba los
103 movimientos foliulares de la planta *Mimosa púdica*, demostrando que tanto los
104 movimientos de apertura como los de cierre de sus hojas se mantenían en condiciones
105 de oscuridad durante días ⁽²⁾. Pasaron más de dos siglos cuando Colin S. Pittendrigh
106 estudiando los ritmos de la *Drosophila*, la mosca de la fruta, descubrió los principios en
107 los que se asienta la cronobiología moderna. El concepto cronobiología hace referencia
108 a tres términos griegos: *kronos*, “tiempo”; *bios*, “vida” y *logos* “estudio o tratado”; por
109 lo que se trataría de una ciencia que estudia los ritmos biológicos de los seres vivos y
110 aquellos procesos de sincronización que se producen en ellos a diferentes niveles de
111 organización ⁽²⁾.

112 En el ser humano el sistema circadiano se encuentra formado por una trama
113 estructural, ordenada de forma jerárquica, que se encarga de generar estos ritmos y de su
114 sincronización con el medio que le rodea. Se compone de tres elementos principales:
115 relojes circadianos, vías de entrada y vías de salida ^(4,5) (**Figura 1**).

116 A) Relojes circadianos: El reloj central se localiza en el núcleo supraquiasmático
117 (NSQ) del hipotálamo. Su existencia se conoce desde 1972, “reajustándose” diariamente
118 por señales de luz/oscuridad que le llegan desde la retina, a través de las vías ópticas. De
119 forma esquemática comentaremos que este reloj está formado por dos grupos de
120 neuronas (activadoras e inhibidoras), que funcionan de forma rítmica y coordinada, de
121 tal forma que cuando un grupo neuronal *funciona*, el otro *descansa* en virtud de la

122 existencia de interneuronas inhibitorias. Entre esos genes reloj o genes *CLOCK* se
123 encuentran aquellos elementos activadores, *CLOCK* y *BMALI*, y elementos inhibidores,
124 *PER* (Periodo 1, 2 y 3) y *CRY* (Genes Criptocromo 1 y 2) ^(1,4,5) (**Figura 2**).

125 Hay que señalar, que los componentes básicos de toda esta maquinaria
126 molecular actúan en prácticamente todas las células mediante una compleja red de
127 bucles de transcripción/traducción, modulando la expresión de genes y de sus productos
128 con oscilaciones de 24 horas ^(4,6). Así, desde el 2001 se conoce que el reloj central
129 armoniza la acción de relojes periféricos situados en órganos y tejidos como el pulmón,
130 corazón, hígado, páncreas, riñón y tejido adiposo, entre otros, a través de la actividad
131 del sistema nervioso vegetativo y de la secreción de hormonas ^(4,7).

132 B) Vías de entrada: Para que los ritmos circadianos se sincronicen con los
133 periodos ambientales, el “reloj” debe ajustarse periódicamente a través de
134 sincronizadores o *zeitgebers* (en alemán, “dador de tiempo”) los cuales fluctúan de
135 forma rítmica e integran conjuntamente estas vías ⁽⁴⁾. Los cambios en la relación
136 luz/oscuridad suponen la principal señal entrante al NSQ, pero existen otras
137 informaciones producto de la interacción del ser vivo con el medio que le rodea, que en
138 forma de señales propioceptivas, termoeceptivas, acústicas, etc. alcanzan al NSQ o a su
139 conexiones con otras áreas cerebrales contribuyendo al ajuste de este reloj central ⁽⁸⁾.
140 Además, el horario de las comidas y el ejercicio parecen influir principalmente en la
141 actividad de otros relojes situados en diversos órganos del cuerpo ^(2,9). A través de las
142 vías de entrada se pone en marcha el incremento en la expresión génica de ciertas
143 proteínas reguladoras. Estos aspectos han sido tratados en diferentes publicaciones, por
144 lo que debido a la extensión y enfoque del presente trabajo no discutiremos con más
145 detalle pero instamos a su consulta ^(1,2,4).

146 C) Vías de salida: Transmiten señales temporales al resto de los efectores
147 muchos de ellos implicados en la regulación de la temperatura corporal, de modelos de
148 conducta y de sueño-vigilia, a ejes neuroendocrinos y a órganos periféricos. De todos
149 los mediadores, el mejor diferenciado es la hormona melatonina, que participa en la
150 regulación del sueño y en la ritmicidad circadiana, estando sus síntesis sujeta al NSQ y
151 a la acción inhibitoria de la luz, detectándose niveles más bajos de ésta por el día y
152 máximos por la noche ⁽⁴⁾.

153

154 **Cronodisrupción**

155 En la sociedad actual debido a ciertas situaciones como trabajo por turnos, *jet-lag*,
156 contaminación nocturna lumínica, así como acciones lúdicas durante el periodo de
157 menor luminosidad y por tanto normal de descanso y (“*jetlag* social”) hacen que los
158 ritmos biológicos “normales” puedan verse afectados, aspecto que se conoce como
159 *Cronodisrupción*, es decir, la perturbación del orden temporal interno de los ritmos
160 desde el punto de vista bioquímico, fisiológico y del comportamiento⁽²⁾. Esta afectación
161 provoca la desincronización entre los ritmos internos y los ciclos ambientales externos
162 de 24 horas⁽²⁾. Entre las causas que pueden provocar cronodisrupción^(2, 5, 7) se
163 encuentran alteraciones en los diferentes sistemas de control integrantes, resumidos en
164 la **Figura 1**, y que comentamos a continuación:

165 A) Alteraciones en las entradas: La insuficiencia de luz, intensidades de luz por debajo
166 de niveles recomendables durante el día, el exceso de luz por la noche, así como
167 variaciones en los horarios de las comidas pueden favorecer la aparición de expresiones
168 patológicas⁽²⁾.

169 B) Modificaciones en el Oscilador central: Modificaciones en los genes “reloj” o la
170 pérdida de sincronización de este marcapasos central con otros osciladores o
171 marcapasos situados en órganos periféricos⁽²⁾.

172 C) Afectaciones en las salidas: Errores en la secreción de hormonas como melatonina la
173 cual participa en la comunicación del reloj central con los periféricos⁽²⁾.

174 De hecho los ciudadanos de las sociedades modernas pasan la mayor parte del
175 día en ambientes muy cronodisruptivos circunscritos a espacios interiores cerrados,
176 iluminados por luces indirectas normalmente suaves, a temperaturas templadas y
177 uniformes. Además estos individuos tienen una baja actividad física, realizan frecuentes
178 comidas y/o constantes picoteos y la calidad del sueño es deficiente con un número de
179 horas dedicadas a esta actividad muy irregular. Todo ello contribuye a hacer prevalente
180 la cronodisrupción, y que resultado de ello pueden originarse como señalan Rosmond
181 et al.⁽¹¹⁾ diversas patologías como afectaciones intestinales, síndrome metabólico (SM),
182 cáncer, enfermedad cardiovascular (ECV), trastornos del estado anímico y deterioro
183 cognitivo⁽¹²⁻¹⁹⁾.

184

185 **Regulación de las concentraciones y variaciones circadianas de melatonina y** 186 **cortisol.**

187 Aunque la cronodisrupción parece tener una base multifactorial⁽²⁾, algunas
188 investigaciones sugieren que este proceso afecta negativamente a los niveles de

189 melatonina y/o cortisol ⁽⁸⁾, induciendo modificaciones en muchos sistemas de control
190 (p.ej. niveles de insulina y glucosa) ^(13,20) y afectando negativamente a nuestro
191 fisiologismo ⁽¹²⁻¹⁹⁾.

192 En la **Figura 1** se observa que el NSQ conexas con la epífisis, órgano
193 neuroendocrino que produce melatonina, una hormona que presenta múltiples
194 propiedades (reguladora inductora del sueño, antiinflamatoria, antioxidante,
195 anticancerígena, etc.) ^(1,8). Dicha hormona actúa como un código químico durante la
196 noche: cuanto mayor la duración de la noche mayor la secreción de dicha hormona ⁽²¹⁾.
197 La falta de luz reduciría las entradas al sistema induciendo una mayor producción de
198 melatonina, la cual a su vez es un inductor de sueño, a través de poner en marcha circuitos
199 inhibidores modulados por genes *CLOCKS*. Al contrario, la presencia de energía
200 lumínica reduciría la producción de melatonina, lo cual retrasaría o inhibiría la
201 inducción de mecanismos implicados en el inicio y mantenimiento del sueño ^(1,4), pero
202 además reduciría la capacidad antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígena, etc.) ^(1,8).

203 Aunque muchos factores participan o son regulados por el marcapasos central,
204 no podemos dejar de pensar que por su proximidad, las neuronas del NSQ controlen al
205 eje hipotálamo-hipofisario que juega un papel central en la homeostasis. A este respecto
206 las neuronas del núcleo arcuato o arqueado producen diferentes hormonas llamadas
207 hormonas liberadoras entre las que destacaremos por el contenido de este trabajo a la
208 hormona liberadora de la hormona adrenocorticotropa (CRH por sus siglas del inglés
209 corticotropin-releasing hormone). Esta hormona es responsable de la liberación de la
210 hormona adrenocorticotropina (ACTH, de sus siglas en inglés adrenocorticotropic
211 hormone) por la adenohipófisis, hormona que a su vez controla la producción y
212 liberación de otra hormona central, el cortisol (**Figura 3**) ⁽¹⁰⁾.

213 El cortisol es una hormona que regula un amplio número de funciones en
214 respuesta al estrés. Ante una situación de alerta, las catecolaminas estimulan al
215 hipotálamo, liberando hormonas con el fin de garantizar niveles adecuados de glucosa
216 en plasma. Los niveles de estas hormonas se vuelven máximos a las 4 horas después de
217 dicha alerta ^(20,22). Por lo tanto, los glucocorticoides juegan un papel clave, junto con el
218 sistema nervioso en la reacción de alarma. Hoy en día, se acepta que la respuesta al
219 estrés se encuentra estrechamente asociada con la *alostasis*, un término creado por
220 Sterling y Eyer ⁽²³⁾ que significa textualmente “mantener la estabilidad a través del
221 cambio”, en la idea de que la situación de estrés se trata de una adaptación corporal a
222 una situación desconocida que debe ser transitoria y por tanto bloqueada o detenida.

223 No obstante, cuando la situación de estrés se hace permanente, los niveles de
224 glucocorticoides se elevan de forma importante durante largos periodos de tiempo, ya
225 que el sistema de control cortisol-ACTH-CRH se hace ineficaz, y en algunos casos
226 aparece resistencia a los glucocorticoides produciendo elevación de los niveles de CRH,
227 ACTH, cortisol y de otras hormonas relacionadas (**Figura 4**)⁽¹⁰⁾.

228 Cambios en el ambiente de forma permanente, llevan a disrupciones importantes
229 en los cronorritmos, aconteciendo alarma prolongada con inducción de cambios
230 deletéreos en el organismo. Así, la elevación de los niveles de cortisol de forma
231 permanente o casi permanente se ha asociado con incrementos en la prevalencia de
232 enfermedades degenerativas^(24, 25).

233 La **Figura 5** muestra la relación inversa entre los cronorritmos de las hormonas
234 melatonina y cortisol. De hecho, mientras que la concentración en plasma de la primera
235 se incrementa de forma marcada durante las horas de la tarde y principio de la noche, el
236 cortisol muestra sus concentraciones más bajas en dichas horas. Por el contrario, los
237 niveles de melatonina son muy bajos al amanecer o durante las primeras horas de la
238 mañana (p.ej. a las 8.00 horas), mientras que los de cortisol son los más elevados^(8, 26).
239 Es por tanto, relativamente fácil entender o prever, que un desplazamiento de la franja
240 horaria realizado de forma muy rápida (p.ej. viaje por avión), implicaría que los niveles
241 de melatonina y de cortisol circulantes no se correspondan a lo que debía esperarse por
242 las horas de luz/oscuridad.

243 Se sabe con certeza que los trabajadores de turno de noche presentan un alto
244 riesgo de interrupción circadiana y los efectos resultantes actúan sobre la regulación
245 hormonal. Por su parte, la melatonina actúa a modo de señal de salida del núcleo
246 supraquiasmático sincronizando el entorno hormonal interno con el ciclo luz-oscuridad
247 del entorno externo. Se produce y se segrega principalmente por la glándula pineal que
248 es estimulada por la oscuridad y suprimida por la luz al ser percibida por la retina⁽²⁷⁾.
249 Por lo tanto durante el período de vigilia-sueño típico del trabajador diurno, las
250 concentraciones de melatonina en circulación son bajas durante el día y más altas
251 durante la noche⁽²⁷⁾.

252 El estudio de Mirick *et al.*⁽⁸⁾ (**Figura 6**) muestra que trabajar en turno de noche
253 se asocia con bajos niveles de 6-sulfatoximelatonina urinaria además de con un patrón
254 de secreción de cortisol alterado mostrándose en trabajadores nocturnos niveles más
255 altos de esta sustancia. Todo ello sugiere claramente la existencia de un cierto
256 antagonismo entre ambas hormonas y que alteraciones en sus concentraciones, así como

257 en la sensibilidad de los tejidos y órganos diana y de los sistemas de control deben tener
258 una gran importancia en la salud.

259

260 **Relación entre Cronodisrupción y Enfermedades crónicas**

261 En la **Figura 7** se presenta un esquema en el que se sugiere que el agravamiento de
262 enfermedades ya presentes en el individuo y el aumento del riesgo de padecerlas estaría
263 íntimamente relacionado con la cronodisrupción. Según Garaulet ^(2, 25), entre estas
264 patologías podemos encontrarnos con:

265 - Envejecimiento prematuro. La edad afecta a la actividad del sistema circadiano
266 pues en edades avanzadas estos ritmos se definen por presentar amplitud reducida, fase
267 anticipada, falta de sincronización entre los ritmos y un deterioro de la habilidad para la
268 resincronización tras un cambio de hora ⁽⁷⁾. En el adulto, se ha observado que en ciertas
269 zonas del cerebro (p. ej. hipocampo) tiene lugar la formación de nuevas neuronas, la
270 cual puede ser regulada por múltiples mecanismos, factores moleculares y señales,
271 incluyendo, entre otros, factores de transcripción y regulación epigenética ⁽²⁸⁻³¹⁾.

272 - Durante la neurogénesis del adulto, neuronas quiescentes del hipocampo pueden
273 abandonar la fase de quiescencia G₀ y re-entrar en el ciclo celular con el fin de producir
274 nuevas neuronas, expresar componentes moleculares Clock (como PER2 y BMAL1) y
275 mostrar un comportamiento proliferativo rítmico durante periodos de oscuridad ⁽³²⁾.

276 El número de células dividiéndose en el hipocampo decrece exponencialmente en la
277 vida postnatal ⁽³³⁻³⁶⁾; no obstante aunque el balance puede ser netamente negativo entre
278 desaparición y neoformación de neuronas, este balance puede mejorarse netamente en la
279 tercera edad por estimulación sensorial, ejercicio físico y aprendizaje ⁽³⁷⁾. La evidencia
280 existente del papel del control circadiano sobre la actividad mitótica de los precursores
281 neuronales, sostiene que sea muy probable que si se produce cronodisrupción la
282 neurogénesis se vea afectada; siendo posible que el envejecimiento *per sé* sea un tipo de
283 cronodisrupción. De hecho, entre otros efectos, existe evidencia de una reducción de la
284 entrada de luz, recepción y transmisión de la luz azul ⁽³⁸⁾ y también reducción por
285 degeneración del número y funcionalidad de las neuronas y de sus sinapsis ⁽³⁹⁻⁴⁴⁾.

286 - Cáncer. Tanto el inicio como el desarrollo de esta enfermedad son el resultado,
287 al menos parcialmente, de la cronodisrupción. A su vez se ha observado en pacientes
288 con cáncer colorrectal asociación entre la existencia de ritmos bien reglados y mejor
289 calidad de vida y respuesta a la terapia, así como una mayor supervivencia ⁽⁷⁾.

290 Recientemente surge una gran preocupación dada la gran evidencia que existe acerca de

291 la relación que hay entre trabajo nocturno y riesgo de cáncer, como cáncer de colon, de
292 pulmón, de páncreas ^(19, 45) y de endometrio ⁽⁴⁶⁾, entre otros. En relación con lo
293 comentado previamente, los trabajadores que pasan al turno de noche podrían
294 incrementar el riesgo de cáncer al perderse las propiedades bien definidas inhibitorias
295 del crecimiento y oncostáticas de la melatonina, ya que esta hormona protege a las
296 células contra daño al DNA y promueve reparación del DNA dañado ⁽⁴⁷⁾. Por su parte,
297 el cortisol ejerce un efecto regulador relacionado con la inmunidad y la inflamación, y
298 la deficiencia de cortisol puede resultar en un sistema inmunológico que no responde,
299 mientras que un exceso del mismo suprime las respuestas inmunes ⁽⁴⁸⁾. Además los
300 ritmos atípicos del cortisol, como los bajos niveles matinales propios de trabajadores
301 nocturnos, se han asociado con una función metabólica deletérea ⁽⁴⁹⁾. Además, como se
302 ha señalado anteriormente, aquellos sujetos que trabajan de noche presentan mayores
303 niveles de cortisol, y una desregulación crónica en el ritmo circadiano del mismo, se
304 correlaciona con niveles más altos de inflamación, la cual presenta un papel crítico en la
305 carcinogénesis ^(50, 51).

306 - Enfermedad cardiovascular. El patrón circadiano normal de presión sanguínea se
307 caracteriza por presentar valores más bajos de presión arterial por la noche, y valores
308 máximo por la mañana, a la hora del despertar; pero hay casos en los que estos valores
309 por la noche no disminuyen todo lo que debieran y se parecen a los valores de por la
310 mañana y esto se ha observado por ejemplo en individuos que trabajan por turnos ⁽⁷⁾.
311 Este patrón diferencial de individuos que reducen sus niveles por la mañana o no lo
312 reducen ha dado lugar a la clasificación de individuos en *dipper* and *no-dipper*, siendo
313 por tanto el riesgo de lesión vascular mucho mayor en aquellos *no-dippers*. Igualmente,
314 puede especularse que los niveles modificados de ciertas hormonas como el cortisol
315 afectan a los niveles de lipoproteínas aterogénicas induciendo negativamente en el perfil
316 lipoproteico y la salud cardiovascular, ya desde etapas muy tempranas de la vida. El
317 estrés es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. Así, es conocido
318 que los glucocorticoides afectan de forma determinante no solo a la presión arterial sino
319 a los niveles circulantes de lípidos (colesterol y triglicéridos) y a las lipoproteínas (de
320 baja densidad o LDL y de alta densidad o HDL, conduciendo a un perfil lipídico y
321 lipoproteico más aterogénico ⁽⁵²⁾. Además tienen la capacidad de disminuir la
322 concentración de los receptores para LDL en células hepáticas lo que conlleva un
323 incremento de los niveles de colesterol LDL ⁽⁵³⁾. Por otra parte, se ha visto que al
324 administrarse glucocorticoides también se ven afectadas las lipoproteínas de muy baja

325 densidad (VLDL) en cuanto a su producción y secreción en hígado, viéndose ambas
326 incrementadas lo que deriva a una situación de hipertrigliceridemia ⁽⁵⁴⁾.

327 - Obesidad. Diversos estudios de carácter epidemiológico plantean que trabajos
328 por turnos, comer tarde por la noche, así como horas insuficientes de sueño se
329 relacionan con un aumento del riesgo de padecer obesidad. Ciertos mecanismos
330 metabólicos (regulación lipídica y de glucosa, y de la respuesta insulínica) se asocian
331 con funciones circadianas pudiendo ser afectadas por la cronodisrupción y por tanto
332 participar en el desarrollo de esta enfermedad crónica ⁽⁷⁾.

333

334 **Conclusiones y estudios futuros**

335 En la actualidad un gran porcentaje de personas toman melatonina como inductor de
336 sueño, pero no existe un criterio educacional preciso que aconseje a estos individuos a
337 reducir aquellos factores que hacen proclive la cronodisrupción y por tanto que hicieran
338 en cierto modo menos necesario la administración de melatonina. La existencia de
339 ciertos “horarios” que afectan en mayor cuantía la expresión génica que controla la
340 producción de hormonas y de receptores de hormonas (p.e. insulina, cortisol) ⁽⁵⁵⁾, parece
341 un aspecto clave a la hora de definir la cronodisrupción y poner en marcha las medidas
342 correctoras más apropiadas para evitarla o reducirla. Aunque en términos didácticos
343 podría aceptarse que ocurre una respuesta similar a un cambio determinado en el
344 ambiente en la mayoría de los individuos, la respuesta individual puede ser muy
345 diferente, existiendo sujetos muy sensibles mientras que otros son hiporrespondedores
346 ^(5,55).

347 No debe olvidarse el origen multifactorial de las enfermedades degenerativas que
348 posibilita hablar por ejemplo de tipos de obesidades (“metabólicamente sanas”,
349 “metabólicamente no sanas”, “inflamatorias”, “no inflamatorias”) ^(56,57) y que el riesgo
350 cardiometabólico asociado a las diferentes localizaciones del exceso de tejido adiposo
351 sea muy diferente (p.ej. obesidad de tipo ginoide vs. de tipo androide o central) ⁽⁵⁸⁾. A
352 este respecto la nutrición y muchos de sus aspectos relacionados con el acto de comer
353 (hora, volumen, frecuencia, lugar donde se desarrollan) y sus resultantes
354 fisiometabólicas (p.ej. concentración de sustratos) pueden considerarse un arma de
355 doble filo, ya que tanto contribuyen a paliar muchos aspectos negativos relacionados
356 con la cronodisrupción como a agravarlos. Urge por tanto investigar sobre qué
357 “biomarcadores” (p.ej. polimorfismos genéticos) explican que algunos individuos sean
358 más sensibles que otros a la cronodisrupción ^(5,25,55). Particularmente creemos que el

359 estudio detallado del papel de la nutrición sobre los genes *CLOCK* y su papel mediador
360 de algunos marcadores de obesidad y de otras enfermedades degenerativas será cuerpo
361 de doctrina en la planificación futura de dietas terapéuticas de precisión ⁽⁵⁹⁾ y requiere
362 de muchos más estudios y revisiones, debiendo analizarse las posibles interacciones de
363 la dieta y sus componentes con polimorfismos de genes asociados con el sistema
364 circadiano y con otros de reconocido papel en la obesidad y otras enfermedades
365 degenerativas ^(55, 60, 61, 62).

366 No cabe duda que el Premio Nobel de 2017 en Medicina ⁽³⁾ no ha hecho nada más
367 que reconocer la importancia de la existencia de los ritmos circadianos y su relación con
368 un sistema de genes *CLOCK* y que muchos estudios posteriores avalarán la importancia
369 de estos sistemas de control en la salud. No obstante, creemos que otros sistemas,
370 también sujetos a ritmos potencialmente menos potentes (ciclos estacionales,
371 circalunares) ^(63, 64) también deberán ser objeto de estudio en un futuro muy próximo con
372 la finalidad de conseguir marcadores precisos en el tratamiento de las patologías más
373 prevalentes.

374

375 **Agradecimientos.** Este estudio ha sido parcialmente subvencionado por el proyecto
376 AGL2014-53207-C2-2-R

377

378 **Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Terzibasi-Tozzini E, Martínez-Nicolas A, Lucas-Sánchez A. The clock is ticking. Ageing of the circadian system: From physiology to cell cycle. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 70: 164-176.
2. Garaulet Aza M. La cronobiología, la alimentación y la salud. *Nutrición y Salud*. 2015; 27(8): 101-121.
3. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vacas LV. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Medicine [En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Medicina de 2017]. *JONNPR* 2017; 2 (n): 000-000. DOI: 10.19230/jonnpr.1638.
4. Madrid JA, Rol MA. Ritmos, relojes y relojeros. Una introducción a la cronobiología. *Rev Eubact* 2015; 33: 1-7.
5. Sánchez Muniz FJ, Simón Martín C. Clock Genes, chronodisruption, nutrition and obesity. *Curr Res Diabetes Obes J* 2017; 3(2): CRDOJ.MS.ID.555607.
6. Aguilar-Roblero R, Guadarrama P, Mercado C, Chávez JL. El núcleo supraquiasmático y la glándula pineal en la regulación de los ritmos circadianos en roedores. Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México, 2004.
7. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(1): 50-61.
8. Mirick DK, Bhatti P, Chen C, Nordt F, Stanczyk FZ, Davis S. Night shift work and levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(6): 1079-1087.
9. Golombek DA. El ciclo sueño-vigilia. *Cronobiología humana*. Buenos Aires: Editorial Universidad de Quilmes, 2002.
10. Gesteiro Alejos E, Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Hypercortisolaemia and hyperinsulinaemia interaction and their impact upon insulin resistance/sensitivity markers at birth. En: *Umbilical cord blood banking for clinical application and regenerative medicine*. Mauricio AM (ed.) InTech. Rijeka, Croatia 2017; pp. 70-98. <http://dx.doi.org/10.57782/64946>.

11. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: Relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853–1859.
12. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 2006; 17(4): 539-545.
13. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology: influences on metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2010; 4(1): 15-23.
14. Gronfier C, Wright KP, Kronauer RE, Czeisler CA. Entrainment of the human Circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(21): 9081-9086.
15. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27.485 people. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58(11): 747–752.
16. Middleton B, Stone BM, Arendt J. Human circadian phase in 12:12 h, 200: <8 lux and 1000: <8 lux light dark cycles, without scheduled sleep or activity. *Neurosci Lett* 2002; 329(1): 41–44.
17. Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med Hypotheses* 2004; 63(4): 588–596.
18. Rodrigues Menezes MC, Nogueira Pires ML, Benedito-Silva AA, Tufik S. Sleep parameters among offshore workers: an initial assessment in the Campos Basin Rio de Janeiro, Brazil. *Chronobiol Int* 2004; 21(6): 889–897.
19. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willet WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health studies, *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(11): 825–828.
20. Pascual-Leone Pascual AM, Goya Suárez L. Metabolic syndrome and perinatal development: corticoadrenal alterations. In: perinatal development: origin of adult pathologies. Pascual-Leone AM, Medina JM, eds. Madrid: Fundación Ramón Areces, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia, 2008; 27–76.
21. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer W, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999; 284 (5423): 2177-2181.
22. Pascual-Leone Pascual AM. Brain effects of steroids: present knowledge of the stress response and its implication in behaviour. In: Pascual-Leone AM, Medina

- JM, eds. Brain effects of hormones. Madrid: Fundación Ramón Areces, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia. 2010; 33-85.
23. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Fisher S, Reason J, eds. Handbook of Life Stress, Cognition and Health. New York: Wiley. 1998; 629-649.
 24. Van de Werken M, Booji SH, Van der Zwan E, Simons MJP, Gordijn MCM, Beersma GM. The biological clock modulates the human cortisol response in a multiplicative fashion. *Chronobiol Int* 2014; 31(4): 572-580.
 25. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(12): 1667-1683.
 26. Touitou Y, Selmaoui B. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14(4): 381-399.
 27. Wurtman RJ, Axelrod J. The pineal gland. *Sci Am* 1965; 213: 50-60.
 28. Ma DK, Marchetto MC, Guo JU, Ming GL, Gage FH, Song H. Epigenetic choreographers of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1338–1344.
 29. Mu Y, Lee SW, Gage FH. Signaling in adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20(4): 416–423.
 30. Ninkovic J, Götz M. Signaling in adult neurogenesis: from stem cell niche to neuronal networks. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17(3): 338–344.
 31. Sun J, Sun J, Ming GL, Song H. Epigenetic regulation of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Eur J Neurosci* 2011; 33(6): 1087–1093.
 32. Bouchard-Cannon P, Mendoza-Viveros L, Yuen A, Kærn M, Cheng HY. The circadian molecular clock regulates adult hippocampal neurogenesis by controlling the timing of cell-cycle entry and exit. *Cell Rep* 2013; 5(4): 961–973.
 33. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153(6): 1219–1227.
 34. Pekcec A, Baumgärtner W, Bankstahl JP, Stein VM, Potschka H. Effect of aging on neurogenesis in the canine brain. *Aging Cell* 2008; 7(3): 368–374.
 35. Ben Abdallah NM, Slomianka L, Vyssotski AL, Lipp HP. Early age-related changes in adult hippocampal neurogenesis in C57 mice. *Neurobiol Aging* 2010; 31(1):

151–161.

36. Ziebell F, Martin-Villalba A, Marciniak-Czochra A. Mathematical modelling of adult hippocampal neurogenesis: effects of altered stem cell dynamics on cell counts and bromodeoxyuridine-labelled cells. *J R Soc Interface* 2014; 11(94): 20140144.
37. Kempermann G. *Adult Neurogenesis 2*. Oxford University press. 2011.
38. Turner PL, Mainster MA. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(11): 1439–1444.
39. Tsukahara S, Tanaka S, Ishida K, Hoshi N, Kitagawa H. Age-related change and its sex differences in histoarchitecture of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus of F344/N rats. *Exp Gerontol* 2005; 40(3): 147–155.
40. Bertini G, Colavito V, Tognoli C, Seke Etet PF, Bentivoglio M. The aging brain: neuroinflammatory signaling and sleep-wake regulation. *Ital J Anal. Embryol* 2010; 115(1-2): 31–38.
41. Nygard M, Hill RH, Wikstrom MA, Kristensson K. Age-related changes in electrophysiological properties of the mouse suprachiasmatic nucleus in vitro. *Brain Res Bull* 2005; 65(2): 149–154.
42. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, et al. Age-related decline in circadian output. *J Neurosci* 2011; 31(28): 10201–10205.
43. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2007; 8(6): 623–636.
44. Nakamura TJ, Nakamura W, Tokuda IT, Ishikawa T, Kudo T, Colwell CS, et al. Age-related changes in the circadian system unmasked by constant conditions. *eNeuro* 2015; 2(4): e0064-15.2015 1-10.
45. Parent M, El-Zein M. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012; 176(9): 751-759.
46. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007; 67(21): 10618–10622.
47. Blask DE, Sauder LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002; 2(2) 113-132.
48. Munck A, Naray-Fejes-Toth A. Glucocorticoid action. In: DeGroot L. (ed.). *Endocrinology*. 3rd. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1995; pp. 1642-1654.
49. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a

- predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000; 247(2): 188–197.
50. DeSantis AS, DiezRoux AV, Hajat A, Aiello AE, Golden SH, Jenny NS, et al. Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(7): 1009–1018.
 51. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860–867.
 52. Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovasc Res.* 2004; 64(2): 217-226.
 53. Rainey WE, Rodgers RJ, Mason JI. The role of bovine lipoproteins in the regulation of steroidogenesis and HMG-CoA reductase in bovine adrenocortical cells. *Steroids* 1992; 57(4): 167-173.
 54. Brindley DN. Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(Suppl. 1): S69-75.
 55. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Muñoz S, Oyarce S, Muñoz K, *et al.* Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies: a review of the literature. *Int J Endocrinol* 2016 ;2016:2746909. doi: 10.1155/2016/2746909.
 56. García-Quismondo A. Obesos “metabólicamente sanos” vs. obesos “metabólicamente enfermos”. En: IV Curso avanzado sobre obesidad y síndrome metabólico. Sánchez-Muniz FJ. (Coordinador). Monografía Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España. En prensa.
 57. Serranos-Ríos M, Cascales Angosto M, Martínez Larrad MT. La epidemia de obesidad. The obesity pandemic. The pathophysiological links: endocrine adipose cell dysfunction, inflammation and insulin resistance [El vínculo fisiopatológico: disfunción endocrina en el adipocito, inflamación y resistencia a la insulina]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 182-194.
 58. Sánchez-Muniz FJ. Obesity: a serious public health problem [La obesidad un grave problema de Salud Pública]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 6-26.
 59. Cuervo M, Goñi L, Martínez JA. Nutrición de precisión en el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico. En: IV Curso avanzado sobre obesidad y síndrome metabólico. Sánchez-Muniz FJ. (Coordinador). Monografía Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España. En prensa.

60. Corella D, Coltell O, Ordovás JM. Genetics and epigenetics of obesity [Genética y epigenética de la obesidad]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 129-136.
61. Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Castañer O, Arós F, Lapetra J, *et al.* CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15:4. doi: 10.1186/s12933-015-0327-8.
62. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, *et al.* Obesity. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34.
63. Pierre K, Schlesinger N, Androulakis IP. The hepato-hypothalamic-pituitary-adrenal-renal axis: Mathematical modeling of cortisol's production, metabolism, and seasonal variation. *J Biol Rhythms* 2017; 748730417729929. doi: 10.1177/0748730417729929.
64. Raible F, Takekata H, Tessmar-Raible K. An overview of monthly rhythms and clocks. *Front Neurol* 2017; 8:189. doi: 10.3389/fneur.2017.00189. eCollection 2017.

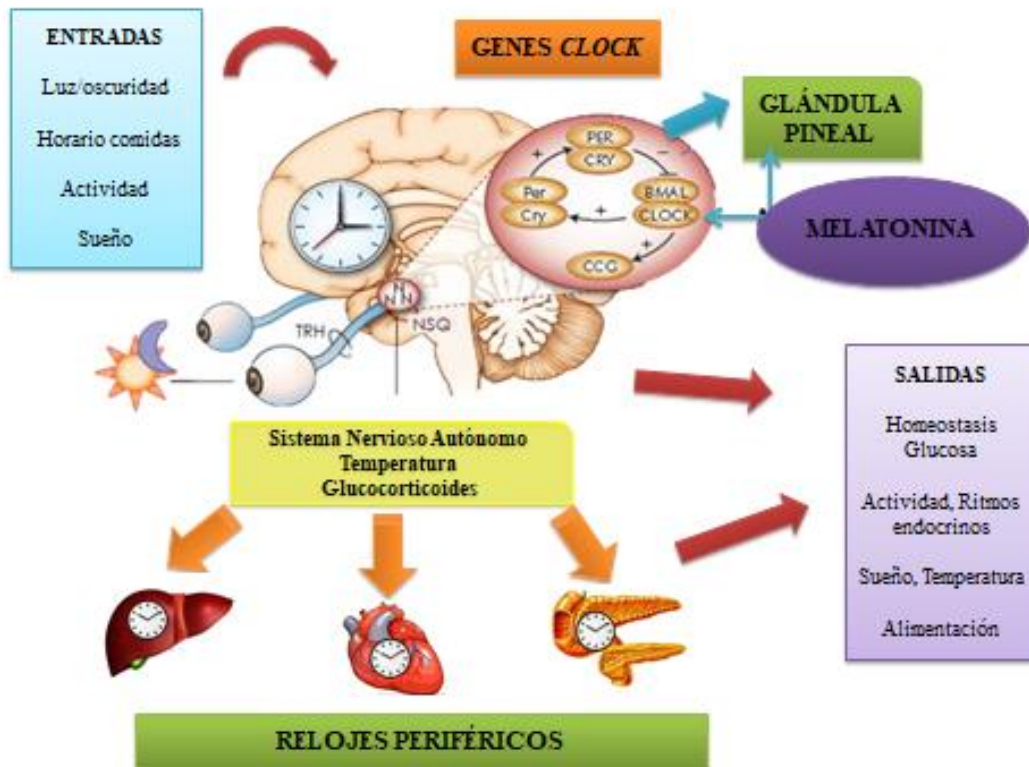


Figura 1. Organización general del sistema circadiano. Señales de entrada: los ciclos ambientales pueden sincronizar la actividad de los relojes circadianos. Relojes circadianos: la maquinaria del reloj está compuesta por un marcapasos central, localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo y por osciladores periféricos, localizados en tejidos y órganos fuera del sistema nervioso central. El NSQ envía señales sincronizadoras a los osciladores periféricos a través del sistema nervioso autónomo, señales físicas como el ritmo de temperatura y señales humorales como el cortisol y la melatonina. Salidas: los relojes circadianos son responsables de los ritmos observados en la mayoría de las variables comportamentales, fisiológicas y bioquímicas del organismo. NSQ, Núcleo supraquiasmático; TRH, Hormona liberadora de tirotrópina; *PER*, Periodo; *CRY*, Criptocromo; *BMAL*, Receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo; *CLOCK*, Circadian Locomotor Output Cycles Kaput; CCG, genes controlados por el reloj. Modificado de Madrid y Rol⁽⁴⁾

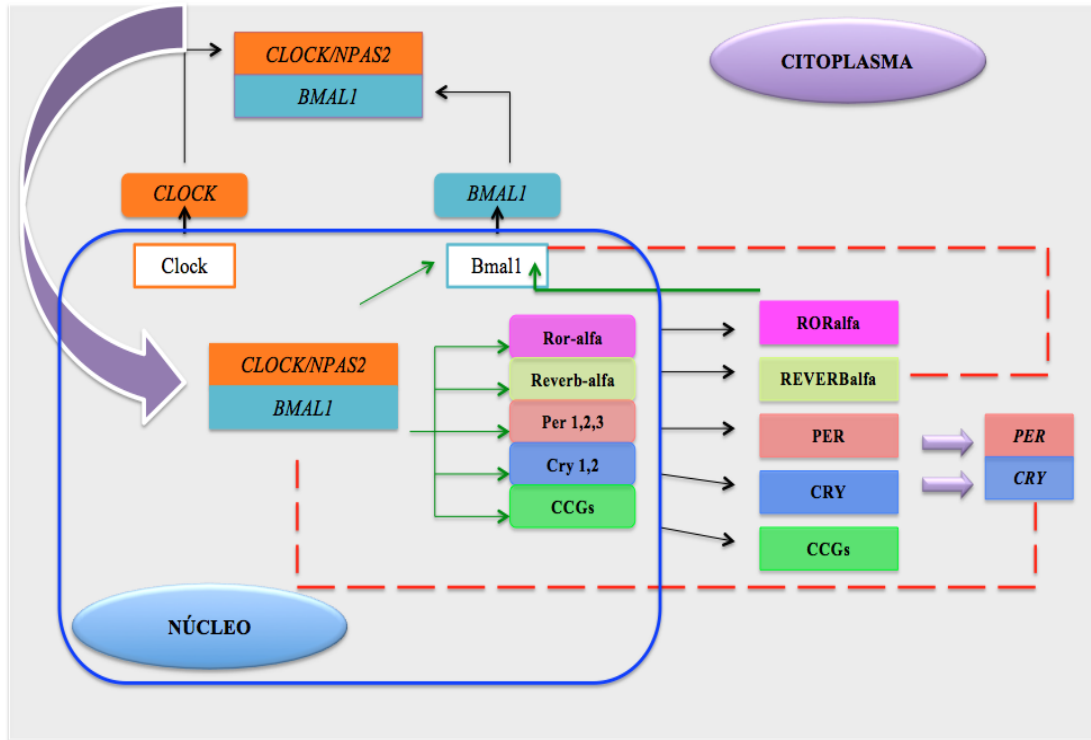


Figura 2. Maquinaria molecular del reloj circadiano. Los elementos positivos *CLOCK* y *BMAL1* heteromerizan en el citoplasma, formando un complejo proteico. El heterodímero se transloca al núcleo y se une sobre el promotor de determinados genes (*PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1*, *CRY2*, *REVERB- α* , *ROR- α* y muchos genes controlados por el reloj [*CCG*: *CLOCK Controlled Genes*]) controlando su expresión. El heterodímero *CLOCK/BMAL1* además estimula la expresión de *Bmal1*, formando un bucle de retroalimentación positivo. Alternativamente a *CLOCK*, existe un homólogo, *NPAS2* que podría compensar funcionalmente la falta de *CLOCK*. Por otro lado, el bucle de retroalimentación negativo está regulado principalmente por *PER* y *CRY*, que heterodimerizan en el citoplasma, translocándose al núcleo e inhibiendo la transcripción de *CLOCK/BMAL1*. La expresión de *Bmal1* también está controlada por *REVERB* (la inhibe) y *ROR* (la estimula). La regulación de la expresión de los *CCG* por el reloj circadiano confiere ritmicidad a los procesos moleculares y fisiológicos. Líneas sólidas: estimulación. Líneas punteadas: inhibición. Modificado de Sánchez-Muniz y Simón Martín ⁽⁵⁾.

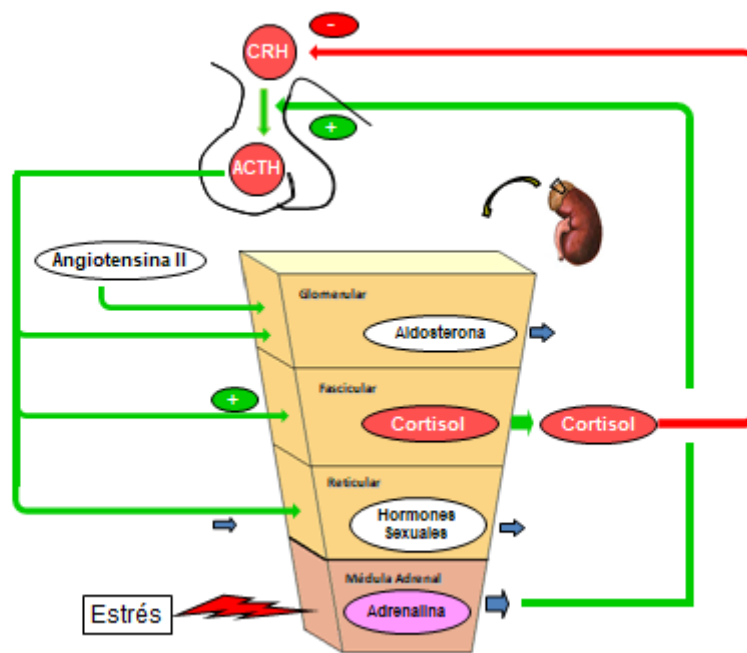


Figure 3. Localización de las hormonas esteroideas y la adrenalina en la glándula suprarrenal. Se muestran los mecanismos implícitos de activación y retroalimentación negativa. CRH, hormona liberadora de corticotropina, ACTH, hormona adrenocorticotrópica. Líneas rojas, inhibición; Líneas verdes, activación. Tomado de Gesteiro Alejos et al. ⁽¹⁰⁾

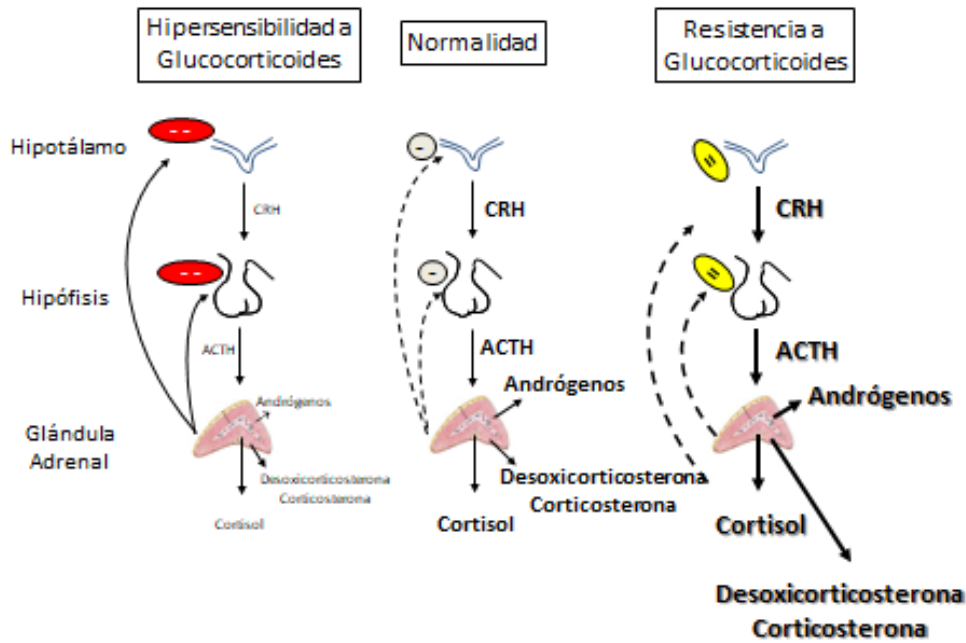


Figure 4. Mecanismos potenciales implicados en la regulación de los glucocorticoides. Se sugieren tres posibilidades. Obsérvese que la sensibilidad a los glucocorticoides en el eje HPA y los tejidos pueden estar regulada independientemente determinando los niveles de cortisol libre en suero. La combinación de sus direcciones influye en la acción periférica neta de esta hormona. La resistencia a los glucocorticoides sería una consecuencia de la saturación de los receptores para glucocorticoides. Modificado de Gesteiro Alejos et al. ⁽¹⁰⁾.

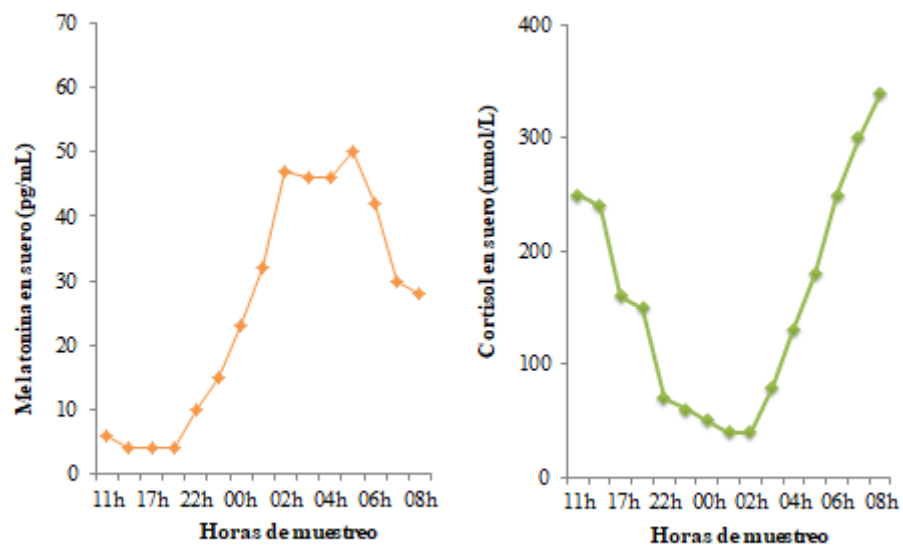


Figure 5. Reproducibilidad del patrón circadiano de la melatonina y del cortisol en plasma. Modificado de Touitou y Selmaoui ⁽²⁶⁾.

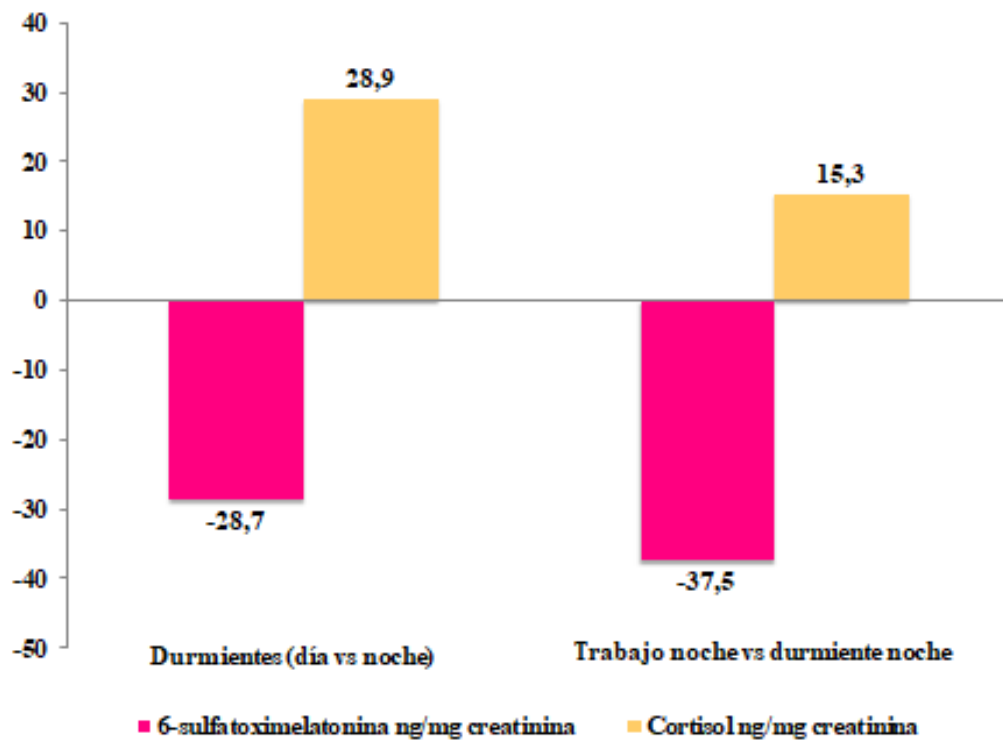


Figure 6. Resultados de análisis de regresión de niveles de melatonina y cortisol en individuos que pasan a trabajar en turnos de noche. Se valora en 185 individuos los valores de dormir durante el día vs a dormir por la noche o trabajar por la noche vs dormir por la noche. Modificado de Mirick *et al* ⁽⁸⁾.

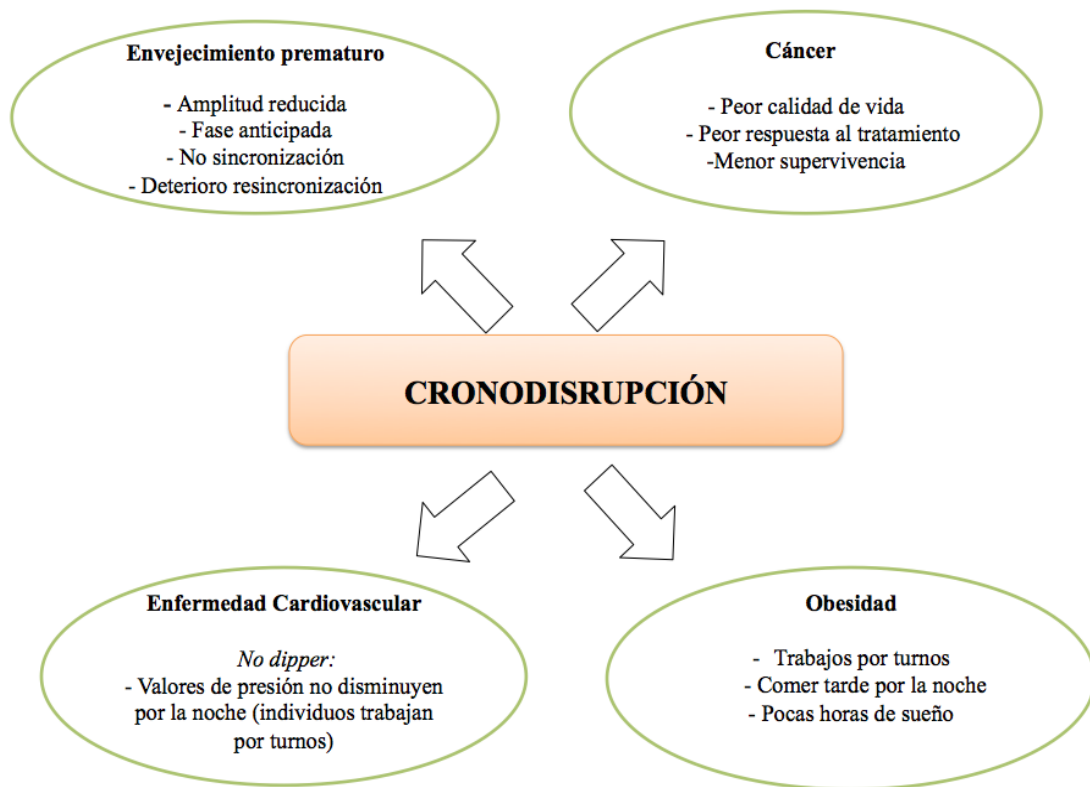


Figure 7. Mecanismos que relacionan la cronodisrupción con el envejecimiento y las patologías más prevalentes. El mecanismo inductor puede estar relacionado con las afectaciones de la duración y calidad del sueño, así como con la producción de melatonina y de otras hormonas (insulina, cortisol, etc.) que actúan modificando la expresión génica y actividad de otros relojes que intervienen en estos procesos.