



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Campus
de l'Alimentació
Universitat de Barcelona

CRONONUTRICIÓ: RITMES CIRCADIARIS I D'ALIMENTACIÓ EN EL METABOLISME

TREBALL DE FI DE GRAU

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

UNIVERSITAT DE BARCELONA

AUTORA: BLANCA BARRAU MARTÍNEZ

ÀMBIT DE TREBALL: REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

TEMÀTICA: NUTRICIÓ I FISIOLOGIA

CONVOCATÒRIA: GENER 2020



Aquesta obra està subjecta a una
llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

RESUM

El sistema circadiari és el conjunt d'oscil·lacions amb períodes de 24 hores aproximadament, controlat per rellotges circadiaris; un de central que es troba en el nucli supraquisamàtic (NSQ), i uns de perifèrics en altres òrgans, teixits i cèl·lules del cos. Tots treballen en sincronia donant lloc a una ritmicitat diària.

Existeixen factors externs, *Zeitgebers*, com la llum i l'hora de l'àpat, que posen en hora als ritmes circadiaris. Un sistema circadiari saludable associa el dia amb la ingesta, l'activitat i la llum; mentre que la nit l'associa amb el dejú, el repòs i la foscor. Quan aquests senyals ambientals es desincronitzen a causa de diverses situacions de vida, com és el treball a torns, menjar durant la nit, el *jet lag* i dormir poc; pot donar lloc a una pèrdua de la funcionalitat del sistema circadiari. Aquest fet s'anomena cronodisrupció.

Aquesta desincronització pot afectar al mecanisme molecular del sistema circadiari, basat en cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció dels gens rellotge. Afectant també a altres gens: els gens controlats pel rellotge (CCG), que són els que marquen la sortida rítmica cap a diferents processos cel·lulars i fisiològics, connectant així el sistema circadiari amb el metabolisme. Alteracions en aquests mecanismes poden influir en la patogènesi de malalties metabòliques, com és l'obesitat.

Des de l'àmbit de la nutrició podem influir en el *Zeitgeber* de l'hora de l'àpat, millorant així el funcionalment del rellotge molecular i donant lloc a un bon metabolisme i una vida saludable.

Paraules clau: [Crononutrició], [Gens rellotge], [Metabolisme], [Hora de l'àpat], [Cronodisrupció].

ABSTRACT

TITLE: *Chrononutrition: Circadian Rhythms and Timing of Food Intake on Metabolism*

The circadian system is a set of oscillations with periods of about 24 hours, controlled by circadian clocks; a central one located in the suprachiasmatic nucleus (SQN), and peripheral ones to other organs, tissues and cells in the body. They all work in synchrony, resulting in a daily rhythm.

There are external factors, called Zeitgebers, such as light-dark cycle and food timing, which put circadian rhythms on time. A healthy circadian system associates the day with intake food, activity, and light; night is associated with fast, rest and darkness. When these environmental signals are disrupted due to various life situations such as shift work, irregular eating, jet lag and sleep deprivation. It may result in a loss of functionality of the circadian system. In this case you can present chronodisruption.

Desynchronization may affect the molecular mechanism of the circadian system, based on a *transcriptional-translational feedback loop* of clock genes. It affects the Clock-Controlled Genes (GCC), which are the departure points of the rhythmic chapter to different cellular and physiological processes, thus connecting the circadian system with metabolism. Alterations in these mechanisms may influence the pathogenesis of metabolic diseases such as obesity.

From the field of nutrition, Zeitgeber can influence the food timing. It could improve the functionality of the molecular clock and lead to a healthy metabolism and a healthy life.

Keywords: [Chrononutrition], [Clock genes], [Metabolism], [Food timing], [Chronodisruption].

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	5
1.1. PAPER DE LA CRONONUTRICIÓ	5
1.2. RITMES CIRCADIARIS I SISTEMA CIRCADIARI.....	5
1.3. NUTRICIÓ I HÀBITS ALIMENTARIS.....	6
1.4. SALUT I METABOLISME	6
2. OBJECTIUS.....	8
3. MATERIAL I MÈTODES	8
4. DESCRIPCIÓ DETALLADA DE L'ESTAT ACTUAL DEL CONEIXEMENT	9
4.1. SISTEMA CIRCADIARI: ORGANITZACIÓ FUNCIONAL I BASES MOLECULARS.....	9
4.1.1. <i>RELOTGE CENTRAL: NUCLIS SUPRAQUIASMÀTICS.....</i>	<i>10</i>
4.1.2. <i>RELOTGES PERIFÈRICS</i>	<i>12</i>
4.1.3. <i>MECANISME MOLECULAR DEL SISTEMA CIRCADIARI: GENS RELLOTGE.....</i>	<i>12</i>
4.1.3.1. Xarxa de <i>feedback de transcripció-traducció (TTFL)</i>	<i>13</i>
4.1.3.2. Modificacions post-traduccionals (PTMs)	15
4.2. RELLOTGES PERIFÈRICS I ALIMENTACIÓ.....	15
4.2.1. <i>TRACTE GASTROINTESTINAL (TGI)</i>	<i>16</i>
4.2.2. <i>FETGE</i>	<i>17</i>
4.2.3. <i>PÀNCREES</i>	<i>19</i>
4.2.4. <i>TEIXIT ADIPÓS.....</i>	<i>19</i>
4.2.4.1. Leptina	20
4.3. RITME CIRCADIARI I METABOLISME	21
4.3.1. <i>REGULACIÓ CIRCADIÀRIA DEL METABOLISME</i>	<i>21</i>
4.3.1.1. Metabolisme de la glucosa.....	22
4.3.1.2. Metabolisme dels lípids.....	22
4.3.2. <i>COMUNICACIÓ RELLOTGE-METABOLISME.....</i>	<i>22</i>
4.3.3. <i>EFFECTES METABÒLICS DE LA DESINCRONITZACIÓ ENTRE RELLOTGES CENTRALS I PERIFÈRICS.....</i>	<i>24</i>
4.4. ALTERACIONS DE RITMES CIRCADIARIS I MALALTIES	25

4.4.1. OBESITAT	26
5. DISCUSSIÓ I VISIÓ CRÍTICA	28
5.1. CONSIDERACIONS PER A UN TRACTAMENT CRONOBOLÒGIC	28
5.1.1. ANÀLISIS DEL SISTEMA CIRCADIARI	28
6. CONCLUSIONS	31
7. APORTACIONS I SUGGERIMENTS	33
8. BIBLIOGRAFIA	34
ANNEX 1	38
ANNEX 2	40

1. INTRODUCCIÓ

1.1. PAPER DE LA CRONONUTRICIÓ

El comportament alimentari és un factor que juga un paper important en l'estat nutricional de l'organisme. Durant els últims anys l'evidència científica ha demostrat que l'hora dels àpats afecta a una àmplia varietat de processos fisiològics i metabòlics, com són les hores de son i vigília, la temperatura corporal central, els nivells hormonals, el rendiment i l'estat d'alerta. També s'ha vist, la relació entre l'hora de les ingestes i la salut, i com podem treballar per a prevenir l'obesitat i altres malalties metabòliques.

Se sap que els horaris d'alimentació estan dictats predominantment per un mecanisme de temps endogen, però a més, es veuen afectats per la disponibilitat d'aliments, la sensació de gana i sacietat i també per hàbits socials i la convivència.

La crononutrició és una branca de la cronobiologia, la ciència que estudia els ritmes i rellotges biològics des d'un punt de vista multidisciplinari, que relaciona l'efecte de la ingesta alimentaria en coordinació amb els ritmes diaris de l'organisme (1).

Els ritmes biològics són les variacions periòdiques que es manifesten en els éssers vius de forma endògena i/o que s'han generat com a conseqüència de l'adaptació a la vida sobre la Terra en resposta als canvis geofísics o canvis de l'ambient, per tal d'anar en sincronia amb l'ambient alhora que adquirir la capacitat d'anticipació al canvi. La cronobiologia s'ha centrat principalment en l'estudi dels ritmes que tenen períodes pròxims al de la rotació de la Terra – ritmes circadianis – i, en segon termini, a ritmes pròxims al de la translació – ritmes circanuals –; tots dos són ritmes que l'organisme genera sense la necessitat de cap cicle extern (2).

I és precisament a aquest aspecte de la biologia temporal relacionada amb l'alimentació on li dedicarem tota la nostra atenció a partir d'ara.

1.2. RITMES CIRCADIARIS I SISTEMA CIRCADIARI

El ritme circadiari és el conjunt d'oscil·lacions amb períodes de 24 hores aproximadament (entre 20 i 28h) que es produeixen d'una manera estable repetint-se a diari en els éssers vius. Aquest ritme està controlat per rellotges circadianis, estructures

amb la capacitat de mesurar el temps i fer que aquesta informació es transmeti a la resta del cos (3).

Entre els rellotges circadiaris trobem un central, localitzat a l'hipotàlem, i uns perifèrics, localitzats en altres òrgans, teixits i cèl·lules del cos. En conjunt treballen com una "orquestra", sent el rellotge central el que dirigeix els altres rellotges (1)(2).

No obstant, s'ha vist que els rellotges perifèrics poden desacoblar-se del NSQ comportant-se així com rellotges autònoms (4).

Parlarem del sistema circadiari quan ens referim al conjunt de rellotges circadiaris, entre altres estructures. El sistema circadiari genera, coordina i sincronitza els ritmes biològics.

1.3. NUTRICIÓ I HÀBITS ALIMENTARIS

Tenim una evidència força formada dels nutrients i l'energia que hem de consumir per tal de tenir una salut òptima, però respecte a l'hora dels àpats hi ha molta desinformació. La crononutrició, entre altres, té com a objectiu conèixer el repartiment calòric i de nutrients al llarg del dia relacionat amb la salut, i si és important o no fer-lo cada dia a la mateixa hora.

La ingesta d'aliments és un procés rítmic, regulat per senyals hormonals i neurals. A l'hipotàlem, hi ha un grup de nuclis que participen en la regulació de la sensació de gana i sacietat. Aquests nuclis estan interconnectats per una àmplia xarxa de neurones amb els nuclis referents amb la ritmicitat diària.

Cal mencionar que s'ha vist que el rellotge circadiari dels mamífers pot ser reajustat com a resposta de senyals a l'ambient. El rellotge central es posa en hora amb la llum, mentre que els rellotges perifèrics ho fan amb l'horari de l'alimentació, ja que es comporten com rellotges autònoms. És per això que el comportament alimentari és clau en el sistema circadiari (5).

1.4. SALUT I METABOLISME

La nutrició i la salut van de la mà. Avaluat l'estat del sistema circadiari d'un subjecte pot ser d'especial interès en la salut, com ho és en la nutrició. Tenir en compte l'hora del dia pot ajudar al diagnòstic i tractament de malalties, és per això que podem dir que la cronobiologia té múltiples aplicacions en el camp de la medicina.

Recents estudis epidemiològics han demostrat que certes situacions de vida, com és el treball a torns, menjar durant la nit, el *jet lag* i dormir poc, s'associen a una alteració dels ritmes circadianis, donant lloc al desenvolupament de patologies (6).

Algunes d'aquestes patologies on les alteracions dels ritmes circadianis contribueixen al seu desenvolupament són patologies on el metabolisme n'és protagonista. Com per exemple, l'obesitat, el síndrome metabòlic, la diabetis mellitus II, entre d'altres (7). Per tant, un bon funcionament del rellotge molecular és essencial per a un bon metabolisme i una vida saludable.

És per això que jo com a professional de la salut vull saber quant pot influir en la salut els ritmes circadianis de l'alimentació.

2. OBJECTIUS

Per aquest motiu, en el present treball es realitza una recerca bibliogràfica amb el propòsit d'aconseguir uns objectius:

- Objectius generals
 - Estudiar la influència en la salut i metabolisme dels ritmes circadianis i de l'alimentació
- Objectius específics
 - Estudiar el funcionament del sistema circadiari
 - Conèixer els diferents efectes de l'ambient exterior sobre la regulació del sistema circadiari, com és la llum i l'horari dels àpats
 - Conèixer amb més aprofundiment la relació entre l'horari de l'alimentació i l'estat de salut i malaltia, amb èmfasi especial en l'obesitat
 - Conscienciar de la importància sobre el manteniment d'un sistema circadiari saludable
 - Establir pautes cronobiològiques

3. MATERIAL I MÈTODES

S'ha realitzat una revisió sistemàtica d'articles científics dedicats als ritmes circadianis, la crononutrició, el metabolisme i la salut.

En primer lloc es va realitzar una cerca al PubMed d'articles de tipus *Review* (revisions sistemàtiques) sobre la definició de ritmes circadianis, sistema circadiari, i sobre els horaris d'alimentació i el metabolisme. Per informar-me més a fons sobre el tema, es va buscar les referències bibliogràfiques d'aquestes revisions. També es va consultar alguns llibres i pàgines web sobre cronobiologia en general. A més dels coneixements adquirits durant el grau de Nutrició Humana i Dietètica, i concretament en les assignatures: *Nutrició Molecular, Regulació del Metabolisme, Ampliació de Fisiologia Humana i Patologia Cardiovascular i Dietoteràpia*.

En segon lloc es va aprofundir buscant a PubMed i a SCOPUS articles sobre crononutrició. Les paraules clau utilitzades van ser: *Chrononutrition, Chronobiology, Clock genes, Circadian Rhythms, Metabolism, Chronodisruption, Meal timing, Food intake* i *Obesity*. La cerca la vaig realitzar en anglès.

4. DESCRIPCIÓ DETALLADA DE L'ESTAT ACTUAL DEL CONEIXEMENT

4.1. SISTEMA CIRCADIARI: ORGANITZACIÓ FUNCIONAL I BASES MOLECULARS

El sistema circadiari dels mamífers es compon de bàsicament tres elements principals: rellotges circadiaris, vies d'entrada o aferents i vies de sortida o eferents (Figura 1).

La maquinària dels rellotges circadiaris està composta per un oscil·lador central, localitzat en el nucli supraquiasmàtic (NSQ) del cervell, i per rellotges perifèrics localitzats en teixits i òrgans fora del sistema nerviós central, organitzats jeràrquicament.

A més, certs òrgans i teixits del nostre organisme són encarregats de ser una via d'entrada que inclou receptors per a senyals ambientals que posteriorment els transmet a l'oscil·lador central. Seguidament, el NSQ envia senyals sincronitzadors als rellotges perifèrics mitjançant el sistema nerviós autònom, senyals físiques com el ritme de temperatura i senyals hormonals com el cortisol i la melatonina; és per on es transmeten els ritmes i es controlen diversos processos metabòlics, fisiològics i conductuals. Aquestes vies de sortida transmeten els senyals temporals a la resta dels efectors (5)(8).

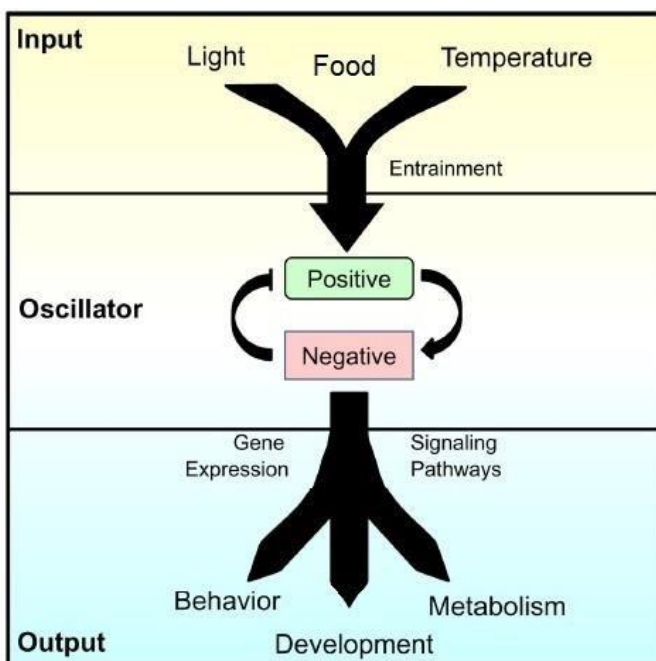


Figura 1. Representació esquemàtica dels elements funcionals del sistema circadiari. La llum i temperatura exterior junt amb l'hora dels àpats actua sobre els receptors, els quals a través de les vies nervioses corresponents (vies aferents), donen senyals a l'oscil·lador central (NSQ). L'oscil·lador central (rellotges circadiaris) envia senyals nerviosos, físiques o hormonals (vies eferents) fins a arribar a tot l'organisme (sistema efector), observant-se ritmes a la majoria de les variables. (9)

4.1.1. RELLOTGE CENTRAL: NUCLIS SUPRAQUIASMÀTICS

L'encarregat principal de regular els ritmes circadianis és el NSQ, dos nuclis bilaterals composts per un grup d'unes 20.000 neurones que es troben exactament a l'hipotàlem anterior (10) sobre el quiasma òptic (11) (Figura 2). Al quiasma òptic és on es troba part dels nervis òptics, els encarregats de transmetre la informació visual des de la retina fins al cervell; no obstant, de forma paral·lela i independent, també es transmet la informació no visual, la informació fòtica. Per a la sincronització del rellotge central la informació fòtica del cicle de llum-foscó n'és clau (12). És per això que la relació entre el NSQ i la retina és un fet destacable en el sistema circadiani.

Aquesta informació fòtica sobre el nivell de radiació ambiental es transmet fins al NSQ a través del tracte retinohipotalàmic (RHT) (Figura 2), format pels àxons de les cèl·lules ganglionars de la retina de tipus fotosensibles, en anglès *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells* (ipRGCs). Aquestes cèl·lules contenen un pigment anomenat melanopsina que capta aquesta informació. Cal saber, que en mamífers només entre un 3-5% de cèl·lules ganglionars expressen melanopsina (13)(14). Per tant, entenem que les ipRGCs són cèl·lules fotoreceptores sensibles a l'absorció de la llum visible de longitud d'ona curta, d'entre 460-482 nm (llum blava) (15)(16) que projecten a zones del cervell de manera independent de les vies visuals.

El NSQ rep aquesta informació fòtica sobre el cicle llum-foscó de l'exterior interpretant-la, i l'envia al gangli cervical superior, des d'on es redirigeix el senyal cap a la glàndula pineal. És a la glàndula pineal on s'allibera la melatonina, una de les hormones que ajusta el ritme circadiani. Altres respostes fòtiques no visuals són el manteniment del ritme circadiani al voltant d'un període de 24 hores, la secreció de cortisol, la regulació de gens rellotge, entre d'altres.

Com hem vist, l'activitat del NSQ es veu influenciada per factors externs: *Zeitgebers*. S'anomena *Zeitgeber* a tot allò exogen que és capaç de sincronitzar un ritme endogen, en aquest cas el ritme circadiani endogen. El *Zeitgeber* més important és la llum, tot i que també hi ha evidències que suggereixen que hi ha altres vies d'entrada que afecten el rellotge central, com és la ingesta nutricional: l'hora dels àpats (4) (Veure secció 4.2.).

Sabem que les neurones del NSQ són capaces de mantenir un ritme circadiani fins i tot davant de l'absència d'estímuls ambientals externs o d'entrades d'altres parts del sistema nerviós central (17). Però el ritme es pot perdre, produint cronodisrupció. És per

això que de vegades és necessària una connexió amb el medi extern per tal de corregir el ritme endogen.

Tot i que la causa principal de que el NSQ mantingui aquest ritme endogen, sent relativament estable, és gràcies a cicles de retroalimentació positiva i negativa de proteïnes traduïdes de gens rellotge (18).

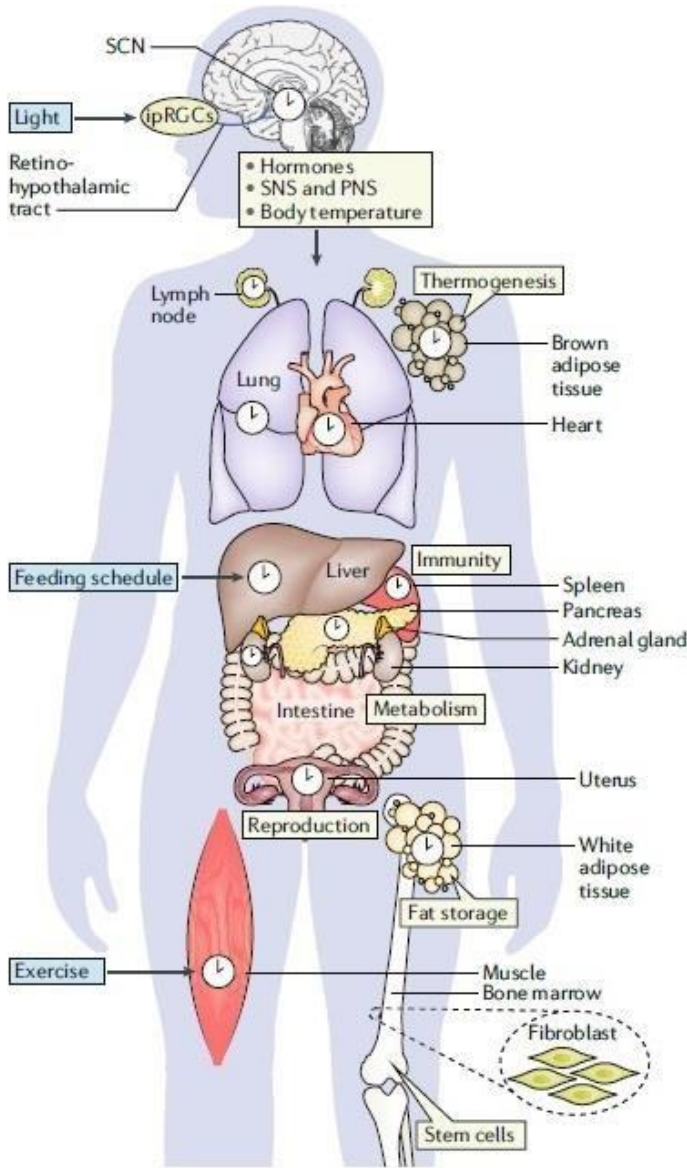


Figura 2. Organització del sistema circadiari. El sistema circadiari està format per tot el conjunt de rellotges moleculars que optimitzen la fisiologia als canvis del nostre entorn.

La llum la reben les cèl·lules ganglionars de la retina de tipus fotosensibles (ipRGCs) projectant a través del tracte retinohipotalàmic al NSQ (en anglès SCN), entre altres regions cerebrals.

Els senyals humorals i el sistema nerviós perifèric (SNS i SNP, en anglès SNS and PNS) transmeten informació del NSQ per orquestrar els rellotges perifèrics.

Els horaris d'alimentació i l'exercici també poden sincronitzar els rellotges centrals i perifèrics.

Els ritmes circadianis són reguladors clau de la termogènesis, la funció immune, el metabolisme, la reproducció i el desenvolupament de les cèl·lules mare (19).

4.1.2. RELLOTGES PERIFÈRICS

Com hem vist, la maquinaria dels rellotges circadiaris està composta per l'oscil·lador central i per rellotges perifèrics, presents en tots els òrgans i teixits (Figura 2) (19).

Els rellotges perifèrics estan sincronitzats pel central en condicions fisiològiques. No obstant, s'ha vist que els rellotges perifèrics poden desacoblar-se del NSQ comportant-se així com rellotges autònoms. Aquesta característica permet que certs teixits i òrgans responguin de forma diferent a els senyals generades pel NSQ i reaccionin selectivament a alguns senyals ambientals com és l'hora de l'àpat. Per això direm que un *Zeitgeber* (sincronitzador) molt important en els rellotges perifèrics és el cicle d'alimentació-dejú, especialment en aquells teixits connectats amb la digestió i el metabolisme (4).

Per tant, el tracte gastrointestinal, el fetge, el pàncrees i el teixit adipós poden funcionar independentment del rellotge central (NSQ), sent estimulats per la traducció de senyals que influencien a l'oscil·lador molecular de les cèl·lules perifèriques.

L'oscil·lador central coordina tots els oscil·ladors perifèrics a través de la conducta, per vies neuroendocrines i a través del Sistema Nerviós Autònom (SNA) (20). La via principal és el SNA, ja que el NSQ pot influenciar en les neurones pre-autonòmiques hipotalàmiques que estimulen al sistema nerviós simpàtic (SNS) durant el dia, i al parasimpàtic (SNP) durant la nit. Aquests senyals arribaran als oscil·ladors perifèrics (Figura 2) (21).

Com veiem, els òrgans perifèrics estan regulats tant pel rellotge central com per *Zeitgebers*, en el cas que aquests dos reguladors no estiguin sincronitzats, com per exemple l'horari dels àpats amb l'horari de dormir, pot donar-se una desincronització entre el rellotge central i els perifèrics, amb un possible desplaçament de fase, comportant problemes de salut a l'organisme. Fenomen que veurem més endavant.

4.1.3. MECANISME MOLECULAR DEL SISTEMA CIRCADIARI: GENS RELLOTGE

Fins ara hem vist que tant en el NSQ com en els rellotges perifèrics trobem rellotges circadiaris autònoms. Aquests rellotges mantenen un ritme endogen, i és gràcies als processos que actuen modificant el sistema circadiari a nivell cel·lular. Aquests mecanismes es donen a totes les cèl·lules de mamífers (22).

Són els cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció (*transcriptional-translational feedback loop* en anglès, amb les sigles TTFL) dels gens rellotge i les proteïnes conseqüents. Els gens rellotge (*Clock, Bmal, Per, Cry, Rev-erb* i *Ror*) són els que permeten enviar senyals amb una oscil·lació de 24h aproximadament a la resta d'òrgans i teixits, obtenint així un funcionament cíclic (23).

Un segon procés molecular principal en aquestes modificacions del ritme circadiari són les modificacions oscil·latòries post-traduccionals de les proteïnes presents en el cicle TTFL (24)(25). En anglès *Posttranslational modifications* (PTMs).

4.1.3.1. Xarxa de *feedback* de transcripció-traducció (TTFL)

El mecanisme TTFL en mamífers incorpora nombrosos elements transcripcionals. Els podem explicar per dues branques en funció del sentit de la retroalimentació: la branca positiva i la negativa.

Per una banda, a la branca positiva trobem principalment els factors de transcripció CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) i BMAL1 (*Brain and Muscle ARNT-Like 1*). Per altra, a la branca negativa, els factors de transcripció CRY i PER. A més, trobem altres gens que no són components del mecanisme circadiari però que la seva expressió està regulada per gens rellotge, per tant, oscil·len amb una periodicitat corresponent amb el ritme circadiari, de 24 hores aproximadament, donant lloc a l'hora biològica; aquests gens s'anomenen CCG (*Clock-Controlled Genes*), i representen el 10% del genoma, depenent del teixit (23).

D'una banda, durant el dia biològic, les proteïnes CLOCK i BMAL1 formen un heterodímer –gràcies al domini proteic PAS (*PER ARNT Single minded protein*)– que s'uneix als elements promotors E-box activant la transcripció dels gens *Per* (en ratolins, *Per1, Per2* i *Per3*) i *Cry* (*Cry1* i *Cry2*), els quals donen lloc a dues proteïnes (PER i CRY).

Per altra, durant la nit biològica, PER i CRY reprimeixen l'activitat de CLOCK:BMAL1; formant així el mencionat circuit de retroalimentació transcripcional autoregulat (25), ja que a mesura que cauen els nivells de PER i CRY la repressió negativa s'eleva i es torna a produir la transcripció impulsada per CLOCK:BMAL1.

També s'han descrit circuits addicionals impulsats per CLOCK:BMAL1, com és l'activació de la transcripció de receptors nuclears orfes relacionats amb l'àcid retinoic, a *Rev-Erba* i *Rora* a través de potenciadors E-box (26). L'activació dels CCG també és a causa de

l'heterodímer CLOCK:BMAL1, donant lloc així a la sortida rítmica del rellotge, ja que els CCG poden afectar diversos processos cel·lulars i fisiològics (27).

A continuació, REV-ERB α i ROR α competeixen per unir als receptors RREs (elements de resposta dels receptors orfes) presents al promotor *Bmal1*. S'ha vist que ROR i REB-ERB són capaços de regular *Bmal1* mitjançant RREs; donant lloc a la inhibició de la transcripció de *Bmal1* per part de REV-ERB α , i l'activació de *Bmal1* per part de ROR α . (Figura 3) (27)(28).

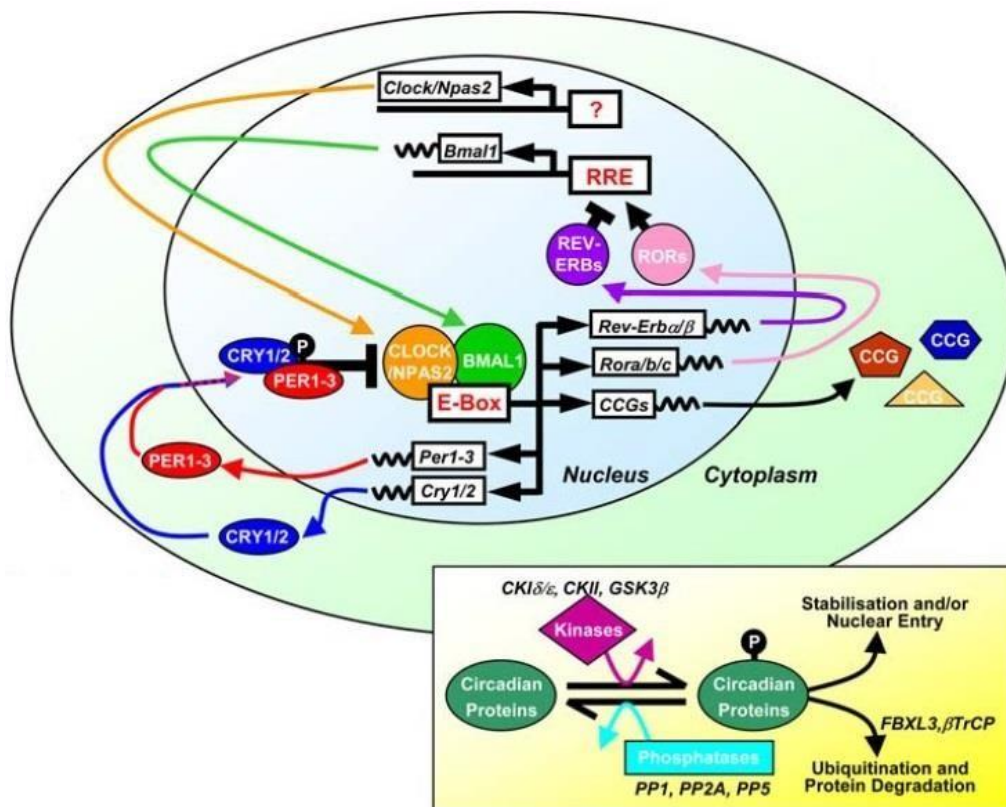


Figura 3. Representació del cicle de retroalimentació circadiana principal dels mamífers. Es representa la xarxa de feedback de transcripció-traducció (TTFL) amb els gens rellotge *Bmal1*, *Clock*, *Npas2* (*Clock* al cervell), *Per1-3*, *Cry1/2*, *Rev-Erb α* i *Rora*, les seves proteïnes corresponents; a més dels gens CCG. Representat si es troben dins del nucli o en el citoplasma al llarg del mecanisme. També es representa una modificació post-traduccionals a les proteïnes del sistema circadian (PTM): la fosforilació per part de les Caseïnes cinases, i la respectiva desfosforilació. Seguidament de una degradació de la proteïna fosforilada pel mecanisme d'ubiquitinació (27).

Tota aquesta regulació per laços de retroalimentació té un període de 24h aproximadament, que com hem vist, és el que representa un cicle complet; constituint així el rellotge circadian molecular.

4.1.3.2. Modificacions post-traduccionals (PTMs)

La transcripció i la traducció dels components del rellotge central (TTFL) tenen un paper crític en la generació de ritmes, tot i que els retards imposats per les modificacions post-traduccionals (PTMs) són importants per a determinar el període, és a dir, el temps que tarda en donar-se a terme un cicle complet, dels ritmes circadianis. Aquí estem parlant del control epigenètic (25).

Les PTMs tenen un paper essencial en la regulació de la localització nuclear, l'estabilitat de les proteïnes i la seva degradació. Aquestes modificacions es duen a terme per enzims que no només responen a estímuls ambientals com és la disponibilitat de nutrients, sinó que també controlen una àmplia gamma de processos cel·lulars fora del rellotge molecular (29)(30).

D'una banda, això implica que el període del rellotge molecular pot ser potencialment influenciat per l'entorn, tal com està modulada en part per les accions dels enzims PTM.

D'altra banda, mentre que l'entorn pot estar modulada pel període, el solapament en el sistema de PTMs, és un indicador de que funcionen diversos mecanismes per assegurar la fidelitat del rellotge molecular, i que es necessiten múltiples senyals per alterar la funció del rellotge molecular.

Algunes de les modificacions post-traduccionals a les proteïnes del rellotge central són: La fosforilació (Figura 3), l'acetilació i desacetilació i la ubiquitinització (25).

4.2. RELLOTGES PERIFÈRICS I ALIMENTACIÓ

Els agents externs poden modificar els sistemes de l'organisme de dues formes: directament, com a resposta a l'estímul; o bé a través del rellotge, donant lloc a la sincronització del rellotge circadiani amb els cicles externs.

Quan és a través del rellotge, com ja hem dit, anomenem a aquests factors externs *Zeitgebers* (sincronitzador). També es coneixen com entrades al rellotge. Com hem vist abans, el *Zeitgeber* més important és la llum, ja que afecta directament al rellotge central (NSQ). Tot i que també hi ha evidències que suggereixen que hi ha altres *Zeitgebers* que afecten als rellotges perifèrics, com és la ingesta nutricional: l'hora dels àpats (4). A més, també hi ha evidències d'altres factors externs, com són els cicles d'activitat-repos (horari marcat per l'individu), temperatura ambiental, entre altres (6).

La combinació dels horaris que rebem de l'exterior fa que els rellotges dedueixin l'hora, sincronitzant l'hora biològica amb l'hora universal. I s'ha vist que un sistema circadiari saludable associa el dia amb la ingesta, l'activitat i la llum; mentre que la nit l'associa amb el dejú, el repòs i la foscor (Figura 7).

Els rellotges que es veuen més afectats pel factor extern de l'alimentació, l'hora dels àpats, són els rellotges perifèrics que es comporten com rellotges autònoms, desacoblats del NSQ. Estem parlant dels que trobem connectats amb el sistema digestiu i el metabolisme. En són exemples el tracte gastrointestinal, el fetge, el pàncrees i el teixit adipós.

A continuació parlarem dels aspectes claus d'alguns d'aquests òrgans i teixits que estan relacionats amb el metabolisme i on clarament l'hora de l'alimentació n'és un sincronitzador:

4.2.1. TRACTE GASTROINTESTINAL (TGI)

Els ritmes circadianis regulen gran part de la fisiologia i metabolisme gastrointestinal per tal d'adaptar-se al ritme de la ingesta. S'inclouen, entre d'altres mecanismes, la proliferació cel·lular de l'epiteli, la motilitat, la digestió, l'absorció i l'equilibri d'electròlits.

Aquest fet es deu, en part, a les proteïnes que contenen el domini PAS (*PER ARNT Single minded protein*). Un domini utilitzat com a sensor de senyal i es troba, entre d'altres, a proteïnes de senyalització que trobem en el control del cicle circadiari. Per exemple, el receptor d'hidrocarbur d'aril (AhR) –factor de transcripció (FT) amb domini PAS– pot afectar directament al cicle TTFL comentat abans, ja que el AhR activat inhibeix part del cicle (31). Per tant, veiem que la presència en l'organisme de AhRs comporta alteracions en el sistema circadiari. Fet interessant nutricionalment ja que s'ha vist que certs aliments poden contenir diferents lligands on s'uneixen AhRs, relacionant així l'alimentació i el rellotge circadiari del TGI (32).

La digestió també es veu afectada per ritmes, estudis mostren que el TGI conté gens rellotge funcionals, a més d'estímuls com són els aliments que també provoquen una resposta al TGI. Per una banda, el buidament gàstric segueix una corba diferent en funció de l'hora del dia; donant lloc a un buidament gàstric més ràpid durant el matí (Figura 4) (33). La motilitat intestinal també és més alta al matí, just després de llevar-nos i després dels àpats (Figura 4) (34).

Per altra banda, les secrecions gàstriques d'espècies diürnes, inclosos els humans, són màximes a la nit i mínimes al matí (34). Un exemple és la secreció d'àcid clorhídric gàstric, que és més alta a la tarda-nit (33).

S'hi afegeixen els transportadors de l'intestí prim que absorbeixen monosacàrids SGLT1, GLUT2 i GLUT5, que tenen un pic d'expressió a la nit en rosegadors (34).

Per altra banda, dins del TGI, cal destacar la microbiota gastrointestinal (GI); essencial per a funcions metabòliques, immunològiques i protectores per a l'hoste. Sabem que la dieta habitual, els canvis en la composició de macronutrients i el consum de fibres dietètiques insolubles poden afectar al microbioma GI humà.

Però, a més, hi ha una relació bidireccional entre el rellotge del TGI i la microbiota. Les hormones regulades del sistema circadiari afecten a la microbiota –així com alteracions en el sistema circadiari poden alterar la composició de la microbiota–, i la microbiota afecta als cicles de son (35). Cada cop més, les investigacions pre-clíniques suggereix que els bacteris del TGI varien al llarg del dia, presentant ritmes circadianis diürns (36,37).

4.2.2. FETGE

Sabem que el fetge juga un paper important en els processos metabòlics. Processos que s'han d'adaptar a un sistèmic canviant rítmicament, anticipant-se al canvi.

Per una banda, el rellotge molecular del fetge s'ha relacionat amb el metabolisme cel·lular redox (38). Per altra, també s'han observat ritmes en aquells gens implicats en processos vitals específics del fetge, com són en el metabolisme de la urea, el sucre, l'alcohol i la bilis.

La formació de la urea és central per a la funció del fetge, i les proteïnes que controlen diversos passos en el cicle de la urea varien a través del cicle circadiari (Figura 4). En rosegadors, la majoria d'aquestes proteïnes augmenten durant la nit. El mateix passa amb els enzims implicats en el metabolisme de la fructosa, en la glicòlisi i els alguns passos del cicle de Krebs, que també van presentar nivells d'expressió augmentats durant la primera part de la nit (Figura 4) (34).

Sabem que els rosegadors són animals nocturns, que s'alimenten activament durant la nit. Els nivells alts dels enzims que s'expressen a la nit és degut a l'inici de l'alimentació nocturna i la digestió conseqüent.

En humans, en canvi, és difícil avaluar directament el sistema circadiari al fetge, per aquest motiu s'utilitzen els nivells de glucosa plasmàtica i la producció d'insulina, entre d'altres, ja que són representatius dels ritmes circadianis en aquest òrgan. I s'ha vist que també presenten ritmes (34).

Un fet curiós és que, tot i que els humans són actius durant la fase de llum, i els rosegadors estan actius durant la fase fosca; tots dos mostren variacions similars en les concentracions de glucosa i insulina en la fase fosca del cicle (34). Per tant, veiem una sincronia en l'activació d'una gran quantitat de gens i les seves proteïnes. Aquest fet implica la regulació circadiana dirigida pels aliments per a la majoria dels gens del fetge rosegador.

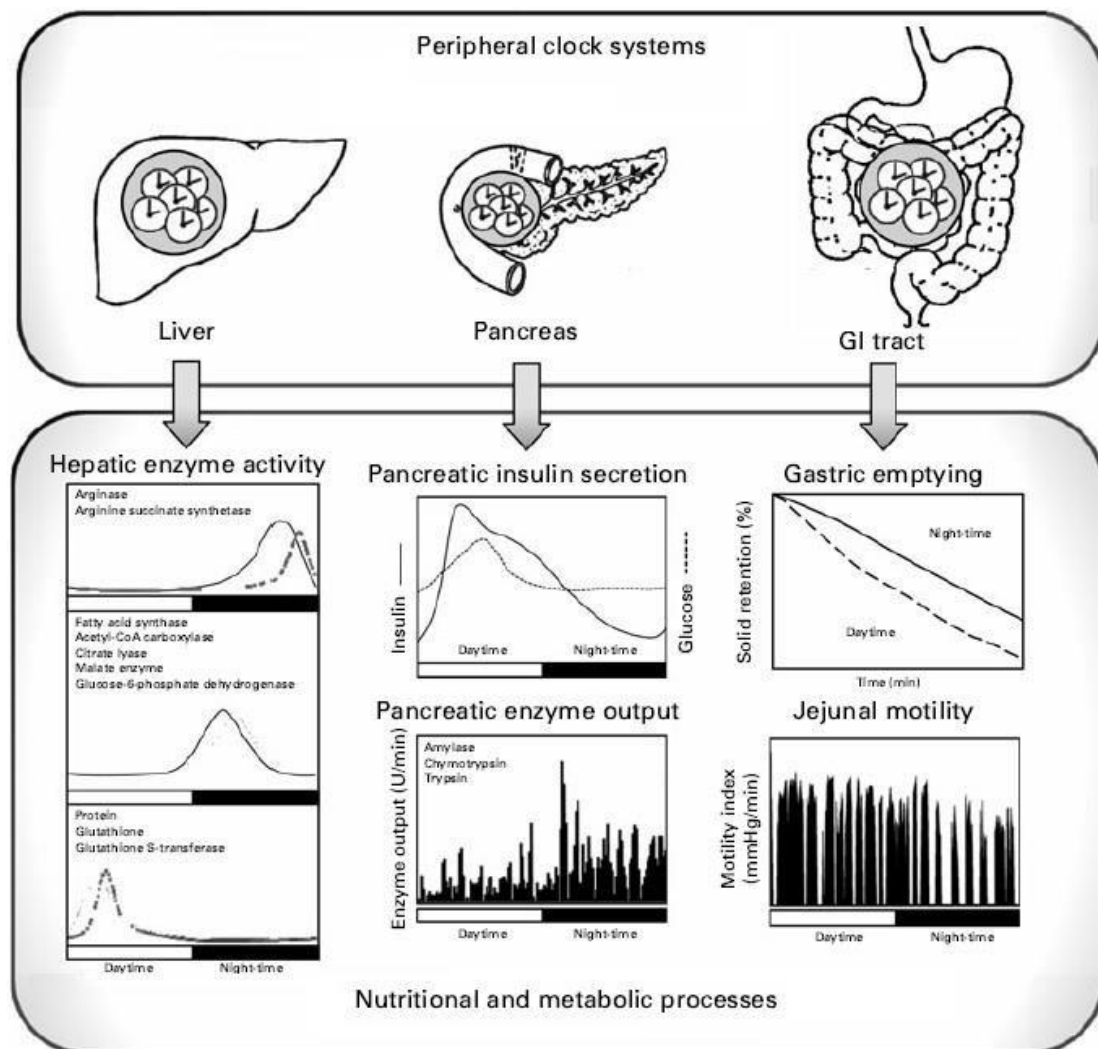


Figura 4. Processos metabòlics i nutricionals en el fetge, pàncrees i tracte gastrointestinal influenciats pels rellotges perifèrics. Al fetge veiem canvis en l'activitat enzimàtica en funció de l'hora del dia, al pàncrees canvis en a secreció d'insulina i la quantitat d'enzims, i en el TGI canvis en el buidament gàstric i en la motilitat jejunal (34).

4.2.3. PÀNCREES

Sabem que el pàncrees s'encarrega de la regulació del metabolisme de sucres i greixos a través de la producció d'enzims digestius i hormones com a resposta de la disponibilitat d'aliments i les necessitats fisiològiques.

Per una banda, en la secreció d'enzims pancreàtics en rosegadors es mostra un increment a la nit en l'amilasa pancreàtica (Figura 4), entre d'altres enzims. Per altra, pel que fa a les hormones, s'ha vist un increment de la insulina després dels àpats, també a primera hora del matí, assolint un pic a la tarda, i disminuint durant la nit (Figura 4).

Aquest increment de la insulina després dels àpats no és només com a resposta a l'estímul de la glucosa, ja que s'ha vist que les cèl·lules que secreten insulina –les cèl·lules β dels illots de Langerhans del pàncrees– aïllades alliberen també insulina, degut als gens rellotge que es troben en les mateixes cèl·lules (34).

4.2.4. TEIXIT ADIPÓS

S'ha vist que en teixit adipós d'humans s'expressen gens rellotge, tant en el teixit adipós blanc com en el marró (5), relacionant així els ritmes circadianis amb processos metabòlics i fisiològics dels teixits, com és la homeòstasis de lípids.

Ens centrarem en el teixit adipós blanc, que és el que s'encarrega principalment de l'emmagatzematge dels lípids en forma de triacilglicèrids (TAG) en els adipòcits. A més, de la funció de la síntesi de substàncies bioactives, com hormones (adiponectina, leptina, entre d'altres) (39).

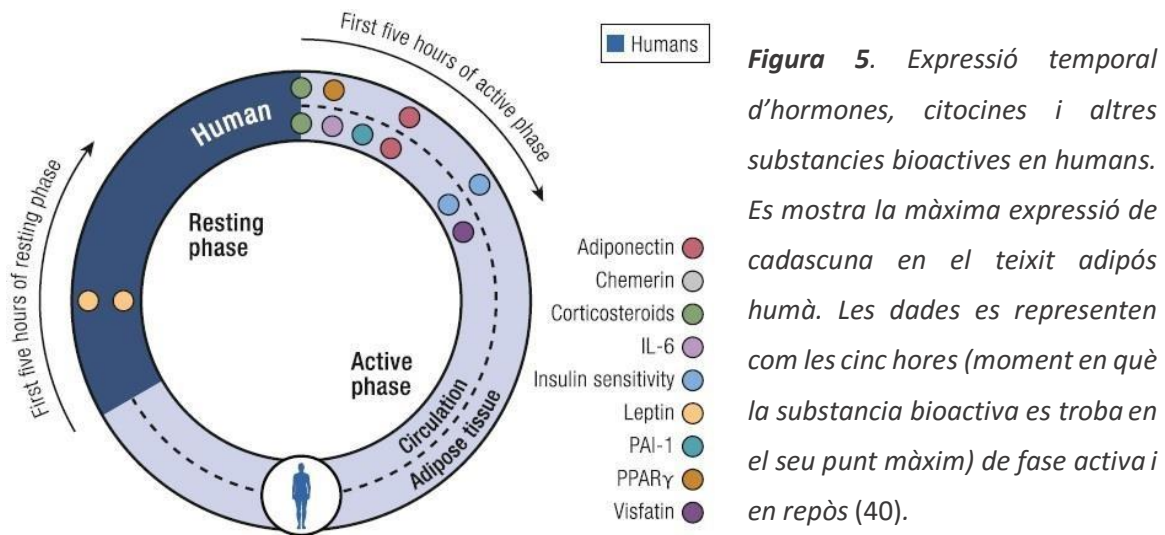
Aquest teixit, com altres, s'ajusta al ritme d'alimentació i dejú, alliberant gradualment durant el dejú els TAG en forma d'àcids grassos lliures (lipòlisi), ja que els àcids grassos lliures són una font important d'energia per a altres teixits. I alhora, ajusta l'emmagatzematge de lípids en el teixit (lipogènesis) durant l'alimentació (40). Mantinent així un equilibri dels lípids en l'organisme.

El teixit adipós blanc està regulat per hormones i factors, molts d'ells relacionats amb el ritme circadiani. En són exemple la insulina –incrementant l'emmagatzematge de greixos a curt termini– i el gen del receptor nuclear PPAR γ .

PPAR γ regula l'emmagatzematge dels àcids grassos i el metabolisme de la glucosa. Els gens activats per PPAR γ estimulen l'entrada dels àcids grassos a les cèl·lules del teixit

adipós així com l'adipogènesi. El gen de PPAR γ s'ha relacionat amb l'expressió de gens rellotge al teixit adipós.

Veiem que hi ha moltes hormones i factors relacionats amb el teixit adipós i la ritmicitat en humans (Figura 5). Pel que fa a la crononutrició, la més rellevant és la leptina.



4.2.4.1. Leptina

La leptina és important per a l'aplicació de la crononutrició ja que és un senyal de sacietat a llarg termini. Actua específicament en els receptors de l'hipotàlem per suprimir la gana, per aquest motiu és clau en el desenvolupament de l'obesitat.

La leptina és una hormona anorexigènica que actua inhibint les neurones NPY/AgRP i activant les POMC/CART en els nuclis arquejats de l'hipotàlem, donant lloc així a la sensació de sacietat.

L'expressió de leptina és regulada pel rellotge circadiari central, sent l'expressió màxima en humans al principi de la fase fosca, és a dir, la nit (Figura 5), sent quant l'individu presenta menys apetit (40).

Cal mencionar que el receptor de leptina és tant important com la leptina, ja que en ratolins *db/db* on el receptor de leptina s'ha eliminat però sí que hi ha leptina, el ratolí segueix tenint sensació de gana tot i tenir nivells alts de leptina, una gana que comporta obesitat (41).

4.3. RITME CIRCADIARI I METABOLISME

Com hem vist, els CCG –gens controlats pel rellotge circadiari– poden afectar a diversos processos cel·lulars i fisiològics, entre ells al metabolisme. Per això veiem una estreta relació entre el rellotge circadiari i el metabolisme (42).

Estudis sobre animals demostren que el sistema circadiari té un paper general en la regulació del metabolisme; informació que es tradueix en humans, tot i que no està clar com, i fins a quin punt (43).

Com ja hem vist, el sistema circadiari és molt important per als ritmes circadianis de la glucosa, insulina, tolerància a la glucosa, nivells de lípids, despesa energètica i la sensació de gana i sacietat. És important, doncs, destacar que les alteracions d'aquests ritmes circadianis afecten al metabolisme, i poden influir en la patogènesi de malalties metabòliques (43).

A més, els oscil·ladors perifèrics també tenen un paper important sobre els ritmes d'aquesta paràmetres, independentment del NSQ.

4.3.1. REGULACIÓ CIRCADIÀRIA DEL METABOLISME

Fins ara hem vist que quan la cèl·lula es sincronitza amb l'entorn, els rellotges modulen una sèrie de processos metabòlics en funció de l'hora biològica. Tant l'oferta energètica com la demanda oscil·len en funció del moment del dia, coincidint amb els cicles de son i vigília i de dejú i alimentació.

Per tant, els paràmetres metabòlics que van des de la circulació dels nivells de nutrients i la utilització de substrat, fins a la despesa energètica i la termogènesi fluctuen al llarg del dia. En el cas de l'humà en el món civilitzat dels països desenvolupats són previsible aquestes fluctuacions, ja que ens trobem seguint un horari establert per la societat i tenim disponibilitat d'aliments (42).

Per això, els factors endocrins juguen un paper clau, com també els rellotges circadianis autònoms de cada cèl·lula, ja que permeten anticipar estímuls diaris previsibles abans de l'aparició. Actuen de dues formes, directament, com per exemple l'heterodímer CLOCK:BMAL1 regula transcripcionalment enzims metabòlics; o bé, indirectament, com és el cas d'alliberacions de factors endocrins que influeixen en teixits metabòlicament actius en funció del temps per la regulació dels rellotges (42), com hem vist abans, en el teixit adipós.

El rellotge circadiari regula el metabolisme i l'homeòstasi energètica en els teixits perifèrics mitjançant la regulació de l'activitat i/o expressió d'enzims metabòlics clau i sistemes de transport.

A més, les mutacions en els gens rellotge poden conduir a una interrupció de la ritmicitat cel·lular, donant demostracions així de l'estret vincle entre el rellotge circadiari i el metabolisme (40).

Per tant, podem dir que els ritmes que es troben en els processos metabòlics són impulsats, en part, pels rellotges circadianis autònoms cel·lulars.

4.3.1.1. Metabolisme de la glucosa

Respecte la glucosa, s'ha vist un ritme diürn en la tolerància oral a la glucosa, que s'aconsegueix de manera màxima al matí, amb deficiències de toleràncies a la glucosa a la tarda i a la nit. Similar a la tolerància a la glucosa intravenosa. Donant lloc a uns nivells en sang més alts.

Alhora, certs reguladors metabòlics poden afectar a altres receptors i modificar variables metabòliques, com fa CRY afectant a l'homeòstasi de la glucosa a través de la repressió dels receptors de glucocorticoides (GR) que indueixen enzims glucogènics al fetge (Figura 6) (44).

Tan mateix, CRY està directament regulat per AMPK –influenciat per els sensors de relació AMP/ATP– suggerint així també una estreta relació entre el metabolisme i els ritmes circadianis (Figura 6) (45).

4.3.1.2. Metabolisme dels lípids

Per altra banda, respecte al metabolisme dels lípids, la transcripció de *Bmal1* és inhibida per REV-ERB α , un factor de transcripció regulat per l'adipogènesi, i és activada per un receptor nuclear involucrat en l'homeòstasi de lípids, el ROR α ; entre altres activadors i inhibidors de gens rellotge, que alhora són sensors de nutrients (Figura 6) (44).

4.3.2. COMUNICACIÓ RELLOTGE-METABOLISME

Hem vist que hi ha reguladors metabòlics amb la capacitat d'afectar a altres receptors modificant així variables metabòliques, aquests reguladors metabòlics comporten una comunicació entre el rellotge i el metabolisme.

Per establir la comunicació, existeixen uns sensors que afecten als dos sistemes. Aquests sensors són els sensors redox, sensors de relació AMP/ATP, sensors de glucosa i sensors d'àcids grassos; en general els podem anomenar sensors de nutrients o reguladors metabòlics (24).

A continuació veurem alguns exemples de com la homeòstasi de lípids i de glucosa, entre altres mecanismes metabòlics són afectats per aquests sensors, passant pel rellotge circadiari (Figura 6).

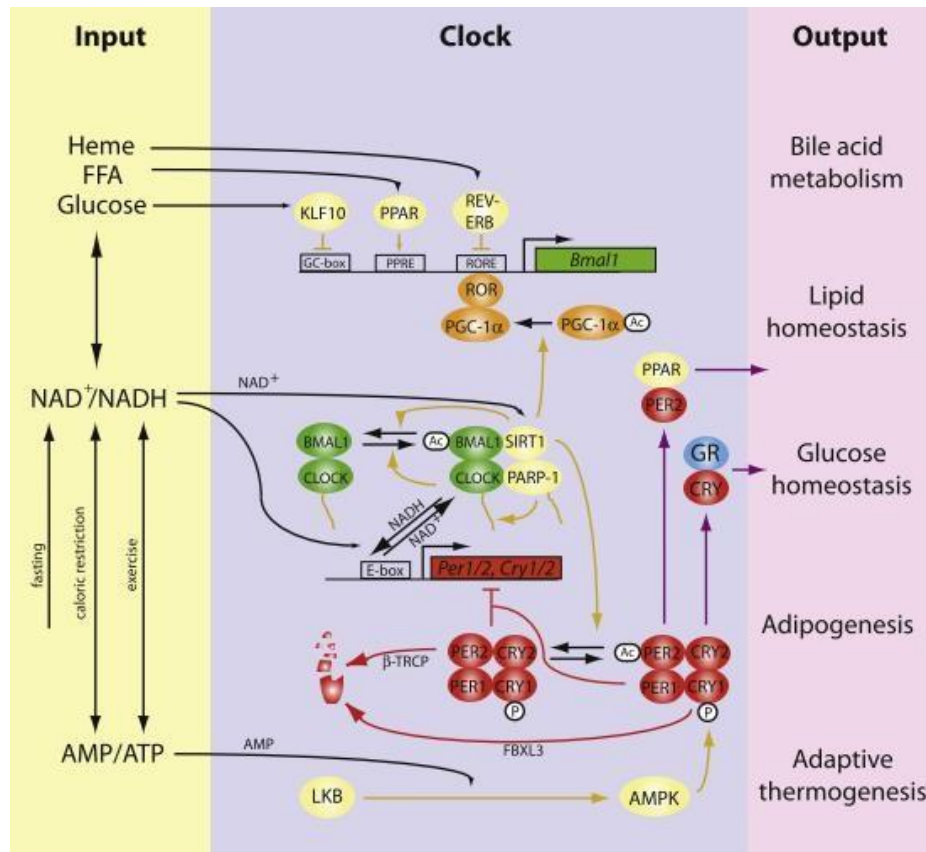


Figura 6. Reguladors metabòlics i components del rellotge circadiari. Una representació esquemàtica de les interaccions entre els senyals d'entrada metabòlica (caixa groga) i els reguladors metabòlics (groc, taronja) amb els components del rellotge (caixa blava) de la branca positiva (verd) i la branca negativa (vermell) del mecanisme del rellotge circadiari al fetge. La sortida metabòlica està indicada pels complexos PER2:PPAR i CRY:Glucocorticoides (fletxes liles) (24).

Per tant veiem que un bon funcionalment del rellotge molecular és essencial per a un bon metabolisme. Una alteració al ritme generat pel NSQ pot causar una forta reducció del ritme circadiari en el metabolisme energètic i la sensibilitat a la insulina, fet que

contribuirà possiblement al desenvolupament de malalties com l'obesitat i la diabetis mellitus II (44).

Així doncs, l'existència de rellotges en òrgans perifèrics, el coneixement que el seu calendari s'estableix mitjançant indicis metabòlics i el fet que molts gens estan sota el control transcripcional circadiari, fa que sigui espectacular veure com el rellotge està implicat en l'adaptació de l'organisme al canvi de necessitats metabòliques (44).

A més, de com els rellotges perifèrics s'entrenen principalment mitjançant senyals d'alimentació i dejuni, alteracions en el temps la quantitat o la composició de la ingesta d'aliments, podent afectar així –i possiblement, alterar– la funció normal del rellotge.

4.3.3. EFECTES METABÒLICS DE LA DESINCRONITZACIÓ ENTRE RELLOTGES CENTRALS I PERIFÈRICS

En la situació més òptima, les oscil·lacions del rellotge central i les dels perifèrics es sincronitzen, a través dels *Zeitgebers*: llum i hora de l'àpat, entre d'altres. Tot i això, hi ha casos on l'estil de vida i el calendari actual de la societat actual no sempre permet que aquests ritmes actuïn de forma concertada. És a causa dels diferents senyals d'entrada als rellotges centrals i perifèrics, senyals que no segueixen l'ordre i horari saludable per al sistema circadiari. Aquest canvis, com per exemple una desincronització entre el temps d'alimentació i les hores de dormir, poden provocar un desacoblament d'oscil·ladors perifèrics del marcapassos central (44).

Aquest desacoblament del sistema circadiari pot fer que deixi de funcionar correctament, podent causar cronodisrupció.

La cronodisrupció (CD) és l'alteració de l'ordre temporal intern dels ritmes circadianis fisiològics i conductuals. La CD podria ser freqüent en diversos trastorns com el *jet lag*, el treball a torns, la llum nocturna o el *jet lag* social, entre d'altres. A més, els polimorfismes dels gens rellotge i l'envelliment també podrien tenir efectes de cronodisrupció (46).

La desincronització o alteració més important és la d'entre el ritme del rellotge central i el ritme dels rellotges perifèrics. Per exemple, una desincronització entre els horaris de son amb els horaris dels àpats; o bé entre els horaris de llum ambiental i els horaris de son. Aquestes pèrdues de la sincronia entre els rellotges perifèrics i el central pot produir un desplaçament de fase, comportant així CD (Figura 7).

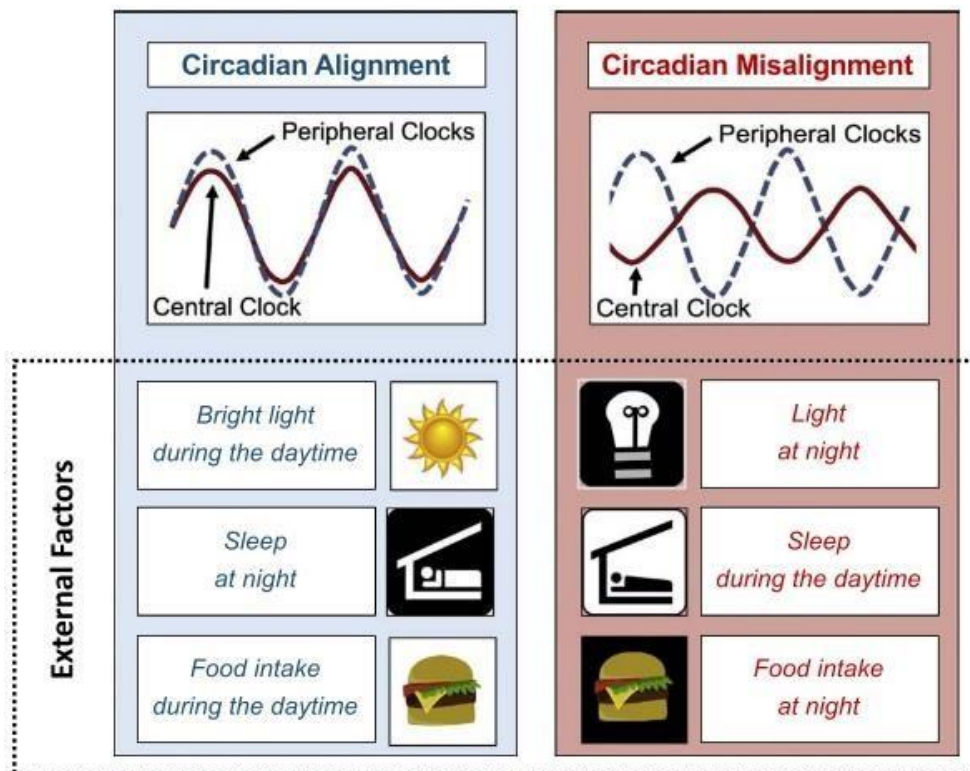


Figura 7. Sincronització circadiària (Circadian Alignment) vers Desincronització circadiària (Circadian Misalignment). Es mostra una representació esquemàtica del ritme circadiari sincronitzat entre rellotges centrals i rellotges perifèrics (quadre a l'esquerra) enfront el ritme circadiari desincronitzat (quadre a la dreta). L'exposició a la llum durant el dia, la ingesta d'aliments durant el dia i dormir durant la nit biològica afavoreixen la sincronització circadiària entre els rellotges centrals i els perifèrics. Per contra, l'exposició a la llum o la ingesta d'aliments al vespre o a la nit, o bé dormir durant el dia, desincronitzen els dos sistemes de rellotge i condueixen a la cronodisrupció (43).

Des de la nutrició, ens interessa mantenir sobretot, uns ritmes d'alimentació en sincronia amb el dia i la nit, i les hores de son.

4.4. ALTERACIONS DE RITMES CIRCADIARIS I MALALTIES

Fins ara podem deduir que un sistema circadiari saludable associa el dia amb la ingesta, l'activitat i la llum; mentre que la nit l'associa amb el dejú, el repòs i la foscor (Figura 7). Quan hi ha errades en aquestes entrades rellotge, el sistema circadiari pot deixar de funcionar correctament, podent causar cronodisrupció –concepte mencionat– relacionat amb la malaltia.

Hi ha evidències sobre l'obesitat i la cronodisrupció (46), entre altres patologies on el metabolisme es veu alterat (7).

Per exemple, la desorganització dels rellotges circadianis al fetge agreuja malalties hepàtiques, incloses el fetge gras, l'hepatitis, la cirrosi i el càncer de fetge, entre d'altres. Alhora, aquestes malalties poden, al seu torn, alterar el sistema del rellotge circadiani (47). Al pàncrees, la pèrdua de funció del rellotge també pot provocar malalties metabòliques, com és la diabetis mellitus II en relació al funcionament de la insulina (34).

S'ha vist, a més, que subjectes amb estils de vida nocturns, caracteritzats per sopar tard i picar durant la nit, presenten hiperglucèmia i valors baixos de leptina i melatonina durant la nit (39).

També, estudis sobre rosegadors han relacionat les interrupcions del ritme diari de la ingesta d'aliment amb l'augment de pes (48).

Veient les múltiples complicacions que comporten les alteracions al sistema circadiani, des de la nutrició clínica, amb l'ajuda de la cronobiologia podem conèixer "quins" són els factors implicats en algunes patologies com també "quan" es produeixen aquests factors.

4.4.1. OBESITAT

En estudis s'ha vist que hi ha una relació entre el cronotip i l'obesitat. Com també la cronodisrupció i l'obesitat. Per exemple, s'associa una major obesitat amb el cronotip vespertí, entre altres exemples (49).

Entenem com a cronotip la manifestació del comportament dels ritmes circadianis relacionats amb altres variables tant físiques com psicològiques. El cronotip d'una persona és la propensió de l'individu a dormir en un moment determinat o altre durant un període de 24 hores; els dos extrems de cronotip són el de tipus matutí, on el període de son és avançat; i el vespertí, quan és retardat. Tot i això, hi ha un gran espectre entre ells: els indefinits (50). La causa de les diferències entre els tipus de cronotips es deuen a variants genètiques del gen *Per*.

En definitiva, el cronotip matutí es troba en aquells individus que prefereixen realitzar les activitats durant el matí, en canvi els vespertins és al contrari, tenen més comoditat al realitzar-ho per la nit.

Pel que fa el pes corporal, s'ha vist relació entre algun SNP (Polimorfisme de nucleòtids simples, en anglès *Single Nucleotide Polymorphisms*) dels gens rellotge i el pes.

Aquesta relació s'observa en estudis que mostren que hi ha una interacció entre un SNP del gen *Clock* (*CLOCK 3111T/C*) i el cronotip per al pes corporal. Concretament, entre els portadors de l'al·lel C de risc: els de cronotip vespertí van mostrar un pes corporal superior als de tipus matutí. A més, el cronotip vespertí està associat a una menor efectivitat de pèrdua de pes després de la cirurgia bariàtrica.

El SNP *CLOCK 3111T/C* també es va associar significativament amb l'obesitat i la durada de la son en els subjectes majors (49).

Aquestes diferències entre els cronotips individuals i els polimorfismes genètics, ens podrien proporcionar recomanacions personalitzades de pèrdua de pes a mida, en aquells subjectes que per exemple, s'han de sotmetre a una cirurgia bariàtrica. L'avaluació genètica circadiana podria facilitar-ho.

Altres estudis relacionen l'hora de la ingesta d'aliments amb l'obesitat, i amb l'èxit a l'hora de perdre pes (51).

5. DISCUSSIÓ I VISIÓ CRÍTICA

Al llarg del treball hem vist la importància de mantenir un sistema circadiari saludable, en sincronia amb les necessitats diàries requerides. Ho hem vist des del punt de vista metabòlic, com el metabolisme pot arribar a influir en el sistema circadiari.

Des del meu punt de vista crec que caldria considerar com es pot aconseguir l'avaluació objectiva el sistema circadiari per tal de dur a terme un tractament cronobiològic en la clínica nutricional, ja que d'aquesta manera es podria portar tota l'evidència a la pràctica.

5.1. CONSIDERACIONS PER A UN TRACTAMENT CRONBIOLÒGIC

Per una banda, cal saber com es pot analitzar el ritme circadiari. Per altra, amb els resultats de l'estat del sistema circadiari caldrà aplicar un tractament, en aquest cas teràpia d'horaris i hàbits.

5.1.1. ANÀLISIS DEL SISTEMA CIRCADIARI

S'ha vist que un bon mètode per a monitoritzar l'estat funcional del sistema circadiari és mesurar els sincronitzadors externs del rellotge intern (entrades) i els marcadors del ritme circadiari (sortides del rellotge intern). Aquests dos mètodes es poden dur a terme de forma no invasiva i amb tècniques fàcilment aplicables (Taula 1) (6).

	Variable a mesurar	Mètode d'avaluació
Sincronitzadors externs (ENTRADES)	Nivell d'activitat física	<i>Qüestionari Internacional d'Activitat Física (IPAQ) (52)</i>
	Cicles d'activitat-repòs (horari d'exercici marcat per l'individu)	Actímetre o Actígraf que mesura l'exercici físic
	Horari marcat de repòs (dormir)	Diari de son
	Canvis d'ingesta i dejú (horari dels àpats)	Registre dietètic 7 dies de la ingesta i l'hora d'inici i fi (regularitat horària)
	Exposició a llum ambiental	Intensitat de llum
	Temperatura ambiental	Sensor de temperatura ambiental

	Variable a mesurar	Mètode d'avaluació
Marcadors del rellotge (SORTIDES)	Termometria central i perifèrica (ritme circadiari de la temperatura corporal)	Sensor de temperatura cutània (al canell)
	Patrons de son i vigília. Qualitat de son	Índex de la Qualitat de la Son de Pittsburg (53)
	Expressió dels gens rellotge	Nutrigenètica dels gens rellotge

Taula 1. Mètodes per a mesurar els sincronitzadors externs (en taronja) i els marcadors del rellotge circadiari (en blau) (6).

A més, s'utilitzen diferents procediments per a avaluar diferents cronotips de persones humanes, com alguns qüestionaris; per exemple, el test de matutinitat – vesprinitat (*Qüestionari de matutinitat – vesprinitat de Horne y Östgeberg* (54)).

Des del punt de vista nutricional, aquestes variables que mesuren els ritmes circadiaris (Taula 1) s'hauran de correlacionar amb l'antropometria de l'individu, per analitzar el pes, el IMC i el percentatge de greix corporal, utilitzant una bàscula de bioimpedància.

La variabilitat genètica és també un factor a tenir en compte per a la anàlisi; les noves tècniques en nutrigenètica ens donen la oportunitat de mesurar l'associació entre diferents variables dels gens rellotge i diferents malalties com l'obesitat, malalties cardiovasculars, la diabetis o el càncer (6).

Per a més informació des de l'àmbit nutricional caldria, també, passar els qüestionaris per a l'adherència a la dieta mediterrània (*Test de qualitat de la dieta mediterrània en la infància i l'adolescència* (55)), junt amb qüestionaris sobre la conducta alimentària (*Three Factor Eating Questionnaire – R21* (56)).

S'ha vist que combinar l'avaluació antropomètrica i el nivell d'activitat física amb el cronotip i el ritme circadiari de temperatura és una bona practica senzilla en l'àmbit de nutrició clínica. Per exemple, en l'*annex 1* podem veure com a model una mesura i anàlisi de resultats dels ritmes circadiaris, elaborat per mi en una pràctica de l'assignatura de *Nutrició Molecular* del grau. En l'informe s'avalua el ritme circadiari de temperatura perifèrica junt amb l'antropometria i el nivell de l'activitat física meva en aquell moment,

també l'avaluació del cronotip, la qualitat de la son, la dieta i la conducta alimentària. S'utilitzen diferents mètodes per a avaluar aquestes característiques de l'individu (Annex 1). Tot i que des del meu punt de vista aquest anàlisi i mesura es queda curt per a suggerir un tractament cronobiològic. Seria interessant repetir la pràctica afegint el registre de l'horari dels àpats. A més, que per a una avaluació completa és necessari recopilar més sincronitzadors externs.

Un altre bon mètode per a avaluar el sistema circadiari és la combinació de l'actígraf i el sensor de temperatura cutània (al canell) ja que mesura de forma no invasiva dos variables que podem relacionar amb el sistema circadiari. A més, el control per l'actígraf evita que el pacient pugui ocultar la veritat respecte a l'activitat física i repòs davant d'un nutricionista.

6. CONCLUSIONS

- El sistema circadiari està format per tres elements principals: rellotges circadiaris, vies d'entrada i vies de sortida.
- El rellotge circadiari central el trobem a l'hipotàlem (NSQ), mentre que els perifèrics en altres òrgans, teixits i cèl·lules del cos, treballant en sincronia i seguint una ritmicitat diària, de 24 hores aproximadament.
- La llum ambiental posa en hora al NSQ; la llum és el *Zeitgeber* més important a nivell circadiari. Mentre que en alguns teixits i òrgans amb oscil·ladors perifèrics, els rellotges cel·lulars responen de forma diferent a els senyals generats pel NSQ, comportant-se així com rellotges autònoms i reaccionen selectivament a alguns senyals ambientals, com és l'hora de l'àpat.
- El mecanisme molecular del sistema circadiari es basa en cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció dels gens rellotge, afectant també a altres gens: els gens controlats pel rellotge (CCG). I són els CCG els que marquen la sortida rítmica cap a diferents processos cel·lulars i fisiològics, connectant així el sistema circadiari amb el metabolisme.
- Diferents mecanismes al TGI, fetge, pàncrees i teixit adipós segueixen una ritmicitat associada als rellotges circadiaris. Ajustant-se, alhora, al ritme d'alimentació i dejú. Així com ho fan biomolècules com la glucosa i els lípids.
- Un sistema circadiari saludable associa el dia amb la ingesta, l'activitat i la llum; mentre que la nit l'associa amb el dejú, el repòs i la foscor. S'ajusta mitjançant la sincronització de les oscil·lacions del rellotge central i de les dels perifèrics a través d'aquests *Zeitgebers*: llum, hora de l'àpat i activitat.
- Quan hi ha un desacoblament del sistema circadiari, és a dir, una desincronització entre els oscil·ladors perifèrics el central, pot donar lloc a una pèrdua de la funcionalitat del sistema circadiari, causant cronodisrupció. Això es deu a errades en les entrades al rellotge (*Zeitgebers*).
- La cronodisrupció podria ser freqüent en diverses situacions de vida, com és el treball a torns, menjar durant la nit, el *jet lag* i dormir poc; A més, els polimorfismes dels gens rellotge i l'envelliment també podrien tenir efectes de cronodisrupció.

- Les alteracions d'aquests ritmes afecten al metabolisme i influeixen en la patogènesi de malalties metabòliques, com per exemple, l'obesitat.
- Les vies d'entrada i les vies de sortida del rellotge ens permeten monitoritzar l'estat funcional del sistema circadiari amb mètodes fàcilment aplicables que es poden dur a terme de forma no invasiva.
- Des de l'àmbit de la nutrició podem influir en el *Zeitgeber* de l'hora de l'àpat, millorant així el funcionament del rellotge molecular i donant lloc a un bon metabolisme i una vida saludable.

7. APORTACIONS I SUGGERIMENTS

Un cop realitzat el treball hem vist que per a una correcta aplicació de la nutrició clínica cal un enfoc multidisciplinari, on es tingui en compte, no només la qualitat i quantitat del que es menja, sinó també l'hora en que es fa, a més dels hàbits diaris de vida (51,57).

Per aquest motiu en aquest apartat he volgut afegir algunes recomanacions del dia a dia, per a evitar el risc de la cronodisrupció:

- Estabilitat diària respecte totes les activitats, és a dir, repetir cada dia horaris similars, completant així els ritmes de 24 hores.
- Despertar al cos pel matí amb llum, activitat i ingesta:
 - Obre les finestres i les llums
 - Surt al carrer si és possible a donar un passeig o realitzar activitat física
 - Esmorza, no et saltis el primer àpat del dia
- Prepara al cos per a la son amb foscor, repòs i dejú:
 - Evita abusar de les llums les hores prèvies a la son (aparells electrònics, llum artificial, etc.)
 - Evita realitzar activitat física abans d'anar a dormir
 - Sopar aviat i lleuger, dues o tres hores abans d'anar a dormir.
- Dinar abans de les tres de la tarda.
- Evitar conductes obesogèniques: com picar a deshores, abusar del dolç a la nit.
- Procura dormir quan sigui de nit, seria ideal que el teu horari de son s'ajusti a l'horari segons les estacions.
- Realitzar l'activitat física a la mateixa hora cada dia aproximadament.

Aquests consells ajuden al manteniment d'un pes saludable junt amb un metabolisme funcional i una estabilitat en els ritmes circadianis.

Pel que fa a l'aplicació d'un tractament per a la millora de l'estat del sistema circadiari, caldria recomanar una pauta cronobiològica personalitzada, que contribueixi a la regularitat dels horaris. Però hem de tenir en compte la nutrigenètica, ja que no són les mateixes recomanacions nutricionals per a tothom; com també el cronotip de l'individu.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: The intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. Vol. 161, Cell. Cell Press; 2015. p. 84-92.
2. Cambras i Riu T. Los ritmos de la vida: cómo la cronobiología nos ayuda a vivir mejor. - (Catálisi). Universita. Barcelona; 2015. 192 p.
3. Halberg F, Carandente F, Cornelissen G, Katinas G. Glossary of chronobiology (author's transl). Chronobiologia. 1977. p. 1-189.
4. Johnston JD. Physiological responses to food intake throughout the day. Nutr Res Rev. 2014;27:107-18.
5. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. Curr Opin Lipidol. 2009;20:127-34.
6. Garaulet M, Gómez-abellán P, Madrid JA. Métodos cronobiológicos en las encuestas alimentarias: criterios de aplicación e interpretación de resultados. Rev Esp Nutr Comunitaria. 2015;21:277-87.
7. Garaulet M, Gómez-abellán P. Timing of food intake and obesity: A novel association. Physiol Behav. 2014;134:44-50.
8. Brown TM, Piggins HD. Electrophysiology of the suprachiasmatic circadian clock. Prog Neurobiol. 2007;82:229-55.
9. Goldsmith CS, Bell-pedersen D. Diverse Roles for MAPK Signaling in Circadian Clocks. Adv Genet. 2013;(84):1-35.
10. Stephan FK, Zucker I. Circadian Rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1972;69(6):1583-6.
11. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. Nat Rev Neurosci. 2001;2(July):521-6.
12. Pocock G, Richards CD. Fisiología Humana: La base de la Medicina. 2a ed. España: Elsevier; 2005. 133 p.
13. Feigl B, Zele AJ. Melanopsin-Expressing Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in Retinal Disease. 2014;91(8):894-903.
14. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. Mol Vis. 2016;(22):61-72.
15. Hattar S, Liao H-W, Takao M, Berson DM, Yau K-W. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science (80-). 2002;295:1065-70.
16. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. Circ Res. 2010;106(3):447-62.
17. Shibata S, Moore R. Neuropeptide Y and vasopressin effects on rat suprachiasmatic nucleus neurons in vitro. J Biol Rhythms. 1988;3(3):265-76.

18. Maury E, Hong HK, Bass J. Circadian disruption in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2014;40(5):338-46.
19. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20:49-65.
20. Kumar P, Challet E, Kalsbeek A. Molecular and Cellular Endocrinology Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418:74-88.
21. Logan R, Arjona A, Sarkar DK. Role of sympathetic nervous system in the entrainment of circadian natural killer cell function. *Brain Behav Immun.* 2011;25(1):101-9.
22. Yoo S, Yamazaki S, Lowrey PL, Shimomura K, Ko CH, Buhr ED, et al. PERIOD2 :: LUCIFERASE real-time reporting of circadian dynamics reveals persistent circadian oscillations in mouse peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(15):5339-46.
23. Albrecht U. Molecular mechanisms in mood regulation involving the circadian clock. *Front Neurol.* 2017;8(30):1-6.
24. Albrecht U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks. *Neuron.* 2012;74(2):246-60.
25. Lefta M, Wolff G, Karyn A E. Circadian Rhythms, the Molecular Clock, and Skeletal Muscle. *Curr Top Dev Biol.* 2011;96:231-71.
26. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet.* 2006;15(2):271-7.
27. Barnard AR, Nolan PM. When clocks go bad: Neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. *PLoS Genet.* 2008;4(5):1-8.
28. Guillaumond F, Dardente H, Giguère V, Cermakian N. Differential Control of Bmal1 Circadian Transcription by REV-ERB and ROR Nuclear Receptors. *J Biol Rhythms.* 2005;20(5):391-403.
29. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nat Publ Gr.* 2002;418:935-41.
30. Takahashi JS. Molecular components of the circadian clock in mammals. *Diabetes, Obes Andm.* 2015;17:6-11.
31. Bishehsari F, Levi F, Turek FW, Keshavarzian A. Circadian Rhythms in Gastrointestinal Health and Diseases. *Gastroenterology.* 2016;151(3):e1-5.
32. Jaeger C, Tischkau SA. Role of Aryl Hydrocarbon Receptor in Circadian Clock Disruption and Metabolic Dysfunction. *Environ Health Insights.* 2016;(10):133-41.
33. Lemmer B, Refdern P. *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms.* 1997. 184 p.
34. Cagampang FR, Bruce KD. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism. *Br J Nutr.* 2012;108:381-92.
35. Kaczmarek JL, Thompson S V, Holscher HD. Complex interactions of circadian

- rhythms , eating behaviors, and the gastrointestinal microbiota and their potential impact on health. *Nutr Rev.* 2017;75(9):673-82.
36. Thaiss CA, Levy M, Korem T, Amit I, Segal E, Shapiro H, et al. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell.* 2016;167:1495-510.
 37. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and Feeding Pattern Affect the Diurnal Dynamics of the Gut Microbiome. *Cell Metab.* 2015;20(6):1006-17.
 38. Reinke H, Asher G. Circadian Clock Control of Liver Metabolic Functions. *Gastroenterology.* 2016;150:574-80.
 39. Gómez-abellán P, Antonio J, María J. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol y Nutr.* 2012;59(1):50-61.
 40. Froy O, Garaulet M. The Circadian Clock in White and Brown Adipose Tissue: Mechanistic, Endocrine, and Clinical Aspects. *Endocr Rev.* 2018;39(3):261-73.
 41. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and Expression of a Leptin Receptor, OB-R. *Cell.* 1995;83:1263-71.
 42. Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian Regulation of Metabolism. *J Endocrinol.* 2014;222(2):R75–R96.
 43. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Elsevier Inc Metab Clin Exp.* 1 juliol 2017;84:11-27.
 44. Oosterman JE, Kalsbeek A, Fleur SE, Belsham DD. Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *AJP Regul Integr Comp Physiol.* 2014;17.
 45. Lamia KA, Sachdeva UM, Ditacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan DF, et al. AMPK Regulates the Circadian Clock by Cryptochrome Phosphorylation and Degradation. 2010;326(5951):437-40.
 46. Garaulet M, Gómez-abellán P. Chronobiology and obesity. *Nutr Hosp.* 2013;28(5):114-20.
 47. Tahara Y, Shibata S. Circadian rhythms of liver physiology and disease: experimental and clinical evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:217-26.
 48. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity.* 2009;17(11):2100-2.
 49. Vidal J, Hollanda A De, Canteras M, Garaulet M. Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects: interaction with CLOCK 3111T/C. *Int J Obes.* 2016;40:1550-7.
 50. Samson DR, Crittenden AN, Mabulla IA, Mabulla AZP, Nunn CL, Samson DR. Chronotype variation drives night-time sentinel-like behaviour in hunter – gatherers. *Proc R Soc B.* 2017;284(20170967).
 51. Lopez-minguez J, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients.* 2019;11(2624):1-15.
 52. Román et al. Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ). 2013;

53. Macías J, Royuela. Versión española del Índice de la Calidad de Sueño de Pittsburg. 1996;
54. Rol de Lama et al. Versión castellana del cuestionario de matutinidad- vespertinidad de Horne y Östgeberg. 2008;97-100.
55. Serra Majem L, Ribas Barba L, Ngo de la Cruz J, Ortega Anta R, Pérez Rodrigo C, Aranceta Bartrina J. Índice de calidad de la dieta mediterránea en la infancia y la adolescencia. :2004.
56. Martin-García et al. Three Factor Eating Questionnaire – R21. 2016;
57. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Albuquerque-Béjar JJ, Lee Y-C, Ordovás JM, Schee FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. Int J Obes. 2013;37(4):604-11.

ANNEX 1

REPORTE DE PRÁCTICA

CRONOBIOLOGÍA Y NUTRICIÓN: NUEVAS HERRAMIENTAS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Nombre del alumno: BLANCA BARRAU MARTÍNEZ

A. Evaluación antropométrica y actividad física

	Actual	Valor de referencia (InBody)	Interpretación
Peso (kg)	61,2	51,6 – 69,8	Normal
IMC (kg/m ²)	21,7	18,5 – 25,0	Normal
Grasa corporal (%)	27,7	18,0 – 28,0	Normal
<u>Nivel de actividad física (METs)</u> <i>Cuestionario internacional de actividad física</i>	1660	> 1500	Alto

B. Evaluación de cronotipo, sueño, dieta y conducta alimentaria

	Resultado	Interpretación
<u>Cronotipo</u> <i>Cuestionario de matutinidad y vespertinidad</i>	41	Vespertino → Alcanzo mi máximo bienestar durante la tarde
<u>Calidad de sueño</u> <i>Índice de calidad de sueño de Pittsburg</i>	6	Ligeramente mala → Presento una ligera dificultad para dormir.
<u>Adherencia a la Dieta Mediterránea</u> <i>Índice KIDMED</i>	9	Alta → Dieta mediterránea óptima.
<u>Grado de emocionalidad</u> <i>Cuestionario Tri-Factor</i>	1,17	Comedor no emocional.
<u>Grado de desinhibición</u> Cuestionario Tri-Factor	1,83	Comedor no restrictivo.
<u>Grado de restricción</u> <i>Cuestionario Tri-Factor</i>	1,22	Comedor no compulsivo.

C. Ritmo circadiano de temperatura.

En la gráfica 1 se representa el ritmo circadiano de la temperatura cutánea media de cinco días: jueves, viernes, sábado, domingo y lunes. Medidas cogidas cada 10 minutos.

Como vemos, la línea roja corresponde a la media de temperatura calculada, siendo 32,83°C. Y la línea azul representa el ritmo circadiano de temperatura, que varía según la fase nocturna y la diurna.

La temperatura mínima es de aproximadamente 26°C y se alcanza aproximadamente a las 22h, mientras que la temperatura máxima es aproximadamente de 36,5°C y es alcanzada a las 1:30h.

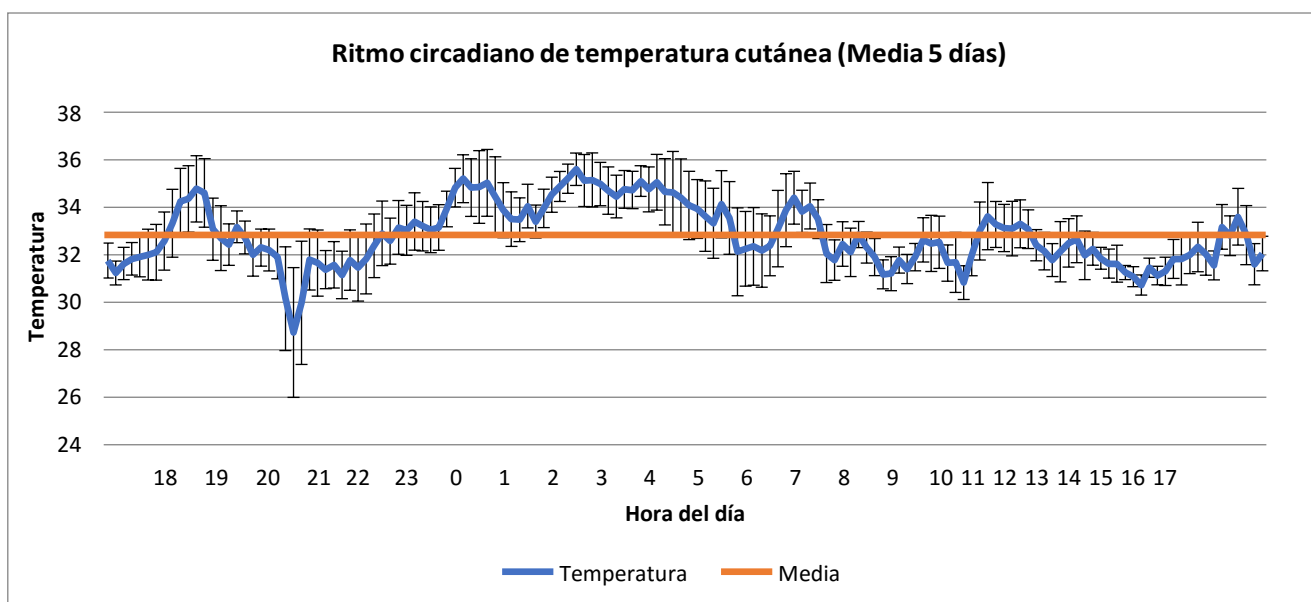
Vemos que la fase nocturna empieza cuando la temperatura se eleva por arriba de la media, que es aproximadamente a las 0h y culmina a las 7h, aunque luego vuelve a subir superando la media a las 8h, y a las 9h baja otra vez por debajo de la media. Tendremos

en cuenta la bajada de las 7h ya que es el primer descenso de temperatura importante por debajo de la media. Por lo tanto, la duración de la fase nocturna es de 7 horas aproximadamente.

En cambio, la fase diurna comienza con el descenso de la temperatura y coincide con el final de la fase nocturna. En este caso se inicia a las 7:01h y se termina a las 23:59h. Siendo la duración de la fase diurna de 17 horas aproximadamente.

Se observa que durante la fase diurna la temperatura permanece por debajo de la media y suele haber algunos picos de temperaturas a las 8h, 12:30h, 17h y a las 19:30 que se deben a siestas o a momentos de actividad física.

Las medias de temperaturas tanto nocturna como diurna se han calculado con el Excel.



Gráfica 1. Ritmo circadiano de temperatura cutánea (Media 5 días)

Análisis del ritmo circadiano de temperatura.	
Temperatura mínima.	26°C
Temperatura máxima.	36,5°C
Media de temperatura.	32,83°C
FASE NOCTURNA	
Media de temperatura nocturna (°C)	34,23°C
Inicio de la fase nocturna (en horas)	0 horas
Final de la fase nocturna (en horas)	7 horas
Duración de la fase nocturna (en horas)	7 horas
FASE DIURNA	
Media de temperatura diurna (°C)	32,24°C
Inicio de la fase diurna (en horas)	7:01 horas
Final de la fase diurna (en horas)	23:59 horas
Duración de la fase diurna (en horas)	17 horas

ANNEX 2

GLOSSARI

DICCIONARI DE TERMES ESPECÍFICS

En tots els àmbits d'estudis determinats s'utilitzen termes els quals designen una noció precisa que va més enllà de les definicions del diccionari. La següent llista d'equivalències en altres llengües, com és el castellà i l'anglès, i de definicions es proporciona per a promocionar la llengua catalana i millorar la seva qualitat. Permetent estructurar el coneixement del camp específic que s'ha treballat en aquest treball de fi de grau i fomentant la comunicació científica i l'intercanvi.

Referències

- Cercaterm. TERMCAT, Centre de Terminologia 2020 [en línia]. <<https://www.termcat.cat/ca/cercaterm/>> [Consulta: 10 juliol 2020].
- Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: The intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. Vol. 161, Cell. Cell Press; 2015. p. 84-92.
- Garaulet M, Gómez-abellán P, Madrid JA. Métodos cronobiológicos en las encuestas alimentarias: criterios de aplicación e interpretación de resultados. Rev Esp Nutr Comunitaria. 2015;21:277-87.
- Albrecht U. Molecular mechanisms in mood regulation involving the circadian clock. Front Neurol. 2017;8(30):1-6.
- Albrecht U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks. Neuron. 2012;74(2):246-60.
- Barnard AR, Nolan PM. When clocks go bad: Neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. PLoS Genet. 2008;4(5):1-8.
- Garaulet M, Gómez-abellán P. Chronobiology and obesity. Nutr Hosp. 2013;28(5):114-20.
- Samson DR, Crittenden AN, Mabulla IA, Mabulla AZP, Nunn CL, Samson DR. Chronotype variation drives night-time sentinel-like behaviour in hunter – gatherers. Proc R Soc B. 2017;284(20170967).

A

actígraf / actímetre · *actígrafo, actigraph*

Aparell que s'utilitza en l'anàlisi del sistema circadiari

antropometria · *antropometría, anthropometry*

Branca de l'antropologia que té per objecte mesurar les diferents parts del cos humà i determinar-ne les proporcions mútues, prenent com a referència diversos punts somàtics i craniomètrics amb els quals s'estableixen índexs.

C

cicle circadiari · *ciclo circadiano, circadian cycle*

Ritme circadiari amb un període de 24 hores aproximadament.

cicle de retroalimentació circadiària ·

Veure: *Cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció dels gens rellotge*

cicle TTFL ·

Veure: *Cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció dels gens rellotge*

cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció dels gens rellotge · *ciclos de retroalimentación positiva y negativa de los genes reloj, transcriptional-translational feedback loop* • TTFL

Mecanisme que en mamífers incorpora nombrosos elements transcripcionals, podent-se explicar per dues branques en funció del sentit de la retroalimentació: la branca positiva i la negativa. A cadascuna de les dues branques es troben factors de transcripció (proteïnes sintetitzades a partir dels gens rellotge). A més, trobem altres gens que no són components del mecanisme circadiari però que la seva expressió està regulada per gens rellotge. Aquest mecanisme té un període de 24h aproximadament, que és el que representa un cicle complet.

cortisol · *cortisol, cortisol*

Hormona glicocorticoide secretada per les zones fascicular i reticular del suprarenal de molts mamífers.

cronobiologia · *cronobiología, chronobiology*

Ciència que estudia els ritmes i rellotges biològics des d'un punt de vista multidisciplinari.

cronodisrupció · *cronodisrupción, chronodisruption* • CD

Alteració de l'ordre temporal intern dels ritmes circadiaris fisiològics i conductuals.

crononutrició · *crononutrición, chrononutrition*

Branca de la cronobiologia que relaciona l'efecte de la ingesta alimentaria en coordinació amb els ritmes diaris de l'organisme

cronotip · *cronotipo, chronotype*

Manifestació del comportament dels ritmes circadiaris relacionats amb altres variables tant físiques com psicològiques. El cronotip d'una persona és la propensió de l'individu a dormir en un moment determinat o altre durant un període de 24 hores; els dos extrems de cronotip són el de tipus matutí, on el període de son és avançat; i el vespertí, quan és retardat. Tot i això, hi ha un gran espectre entre ells: els indefinits

D

desincronització · *desincronización, desynchronization*

Fenomen que es dona quan dos reguladors no estan sincronitzats, pot donar-se una desincronització entre el rellotge central i els perifèrics, amb un possible desplaçament de fase.

desincronitzar · *desincronizar*

Acció de desincronització.

G

gens controlats pel rellotge · *genes controlados por el reloj, clock-controlled genes* • CCG

Gens l'expressió dels quals està regulada per gens rellotge, per tant, oscil·len amb una periodicitat corresponent amb el ritme circadiari, de 24 hores aproximadament.

gens rellotge · *genes reloj, clock gens*

Gens que permeten enviar senyals amb una oscil·lació de 24h aproximadament a la resta d'òrgans i teixits, obtenint així un funcionament cíclic.

glàndula pineal · *glándula pineal, pineal gland*

Glàndula endocrina de l'epitàlem, de localització mediana, que rep innervació simpàtica, és sensible a les variacions de llum i al ritme circadiari i secreta diverses molècules. La glàndula pineal segrega, entre altres substàncies, la melatonina.

H

hipotàlem · *hipotálamo, hypothalamus*

Part del diencèfal que forma el sòl i la part de la paret lateral del tercer ventricle. Comprèn el quiasma òptic, els cossos mamil·lars, el tubercle gris, l'infundíbul i la neurohipòfisi; en conjunt té forma cònica, amb vèrtex inferior. És format per diversos nuclis. És el centre d'integració i exteriorització dels impulsos motors que produeixen l'expressió emocional; intervé en la regulació de diverses funcions vegetatives: termoregulació, metabolisme hidrosalí i dels principis immediats, activitat sexual, sensació de fam. A l'hipotàlem se secreten els diversos factors d'alliberament de les hormones adenohipofítiques.

hora biològica · *hora biológica, biological time*

Resultat de les oscil·lacions amb una periodicitat corresponent amb el ritme circadiari, de 24 hores aproximadament.

hora dels àpats · *hora de las ingestas, food time*

Zeitgeber (sincronitzador biològic) que ajusta o reajusta el ritme biològic dels òrgans perifèrics.

J

jet lag · en català trastorn d'horari, *jet lag*

Trastorn psíquic i físic causat per la desincronització dels ritmes circadianis associada a les variacions de la llum que es produeixen després d'un desplaçament de llarga durada a través de diversos fusos horaris.

L

leptina · *leptina, leptin*

Hormona sintetitzada al teixit adipós que té un important paper en la regulació de la ingesta i de la despesa energètica.

M

marcapassos central ·

Veure: *rellotge central*

mecanisme TTFL ·

Veure: *Cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció dels gens rellotge*

melatonina · *melatonina, melatonin*

Hormona derivada del triptòfan secretada per l'epífisi, que té múltiples funcions, entre les quals destaca la regulació de les funcions endocrines i l'adaptació als canvis estacionals.

modificacions post-traduccionals · *modificaciones post-traduccionales, posttranslational modifications* • PTMs

Procés molecular on es donen modificacions oscil·latòries post-traduccionals de les proteïnes presents en el cicle TTFL

N

nucli supraquiasmàtic · *núcleo supraquiasmático, suprachiasmatic nucleus* • NSQ

Nucli bilateral de la regió quiasmàtica de la zona medial de l'hipotàlem que recobreix el quiasma òptic, que participa en la regulació del cicle son/vigília, en la temperatura corporal i en el ritme circadiari, i que rep aferències de les cèl·lules ganglionars de la retina.

nutrigenètica · *nutrigenética, nutrigenetics*

Estudi dels efectes de les variacions genètiques entre individus com a resposta als nutrients de la dieta.

O

òrgan perifèric · *órgano periférico, peripheral organ*

Tot aquell òrgan que estan regulats tant pel rellotge central com per Zeitgebers.

oscil·lador central · *oscilador central, central oscillator*

Veure: *rellotge central*

oscil·lador perifèric · *oscilador periférico, peripheral oscillator*

Veure: *rellotge perifèric*

P

polimorfisme de nucleòtids simples · *polimorfismo de nucleótido simple, single nucleotide polymorphism* • SNP

En genètica, polimorfismes d'un gen que ocorren per variació en un sol nucleòtid de la seqüència d'ADN.

R

regulació circadiana · *regulación circadiana, circadian regulation*

Regulació del sistema circadiari.

regulador metabòlic · *regulador metabólico*

Sensors que afecten al rellotge i al metabolisme, establint així la comunicació entre ells. Aquests sensors són els sensors redox, sensors de relació AMP/ATP, sensors de glucosa i sensors d'àcids grassos; en general els podem anomenar sensors de nutrients o reguladors metabòlics

rellotge autònom · *reloj autónomo*

Rellotges perifèrics que s'han desacoblat del NSQ i funcionen independentment del rellotge central, seguint un ritme endogen.

rellotge central · *reloj central, central clock*

Rellotge circadiari localitzat en el nucli supraquisamàtic, que es posa en hora amb la llum.

rellotge circadiari · *reloj circadiano, circadian clock*

Rellotges que segueixen un ritme circadiari i es troben en el sistema circadiari.

rellotge perifèric · *reloj periférico, peripheral clock*

Rellotge circadiari localitzat en altres òrgans, teixits i cèl·lules del cos, fora del sistema nervios central. Es posa en hora amb diferents *zeitgebers*, dels quals es destaca l'hora dels àpats.

retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció ·

Veure: *Cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció dels gens rellotge*

ritme circadiari · *ritmo circadiano, circadian rhythm*

Ritme biològic intern dels paràmetres fisiològics, bioquímics i emocionals que presenta una periodicitat d'aproximadament 24 hores.

S

sensor de nutrients · *sensor de nutrientes*

Veure: *Regulador de nutrient*

sincronització · *sincronización, synchronization*

Fenomen que es dona quan dos reguladors estan sincronitzats, una saludable sincronització és entre el rellotge central i els perifèrics.

sincronitzador · *sincronizador, synchronizer*

Veure: *zeitgeber*

sincronitzador extern · *sincronizador externo, external synchronizer*

Veure: *zeitgeber*

sistema circadiari · *sistema circadiano, circadian system*

Conjunt de rellotges circadiaris i d'òrgans que interactuen

sistema de PTMs ·

Veure: *modificacions post-traduccionals*

T

tractament cronobiològic · *tratamiento cronobiológico*

Teràpia d'horaris i hàbits

X

xarxa de *feedback* de transcripció-traducció ·

Veure: *Cicles de retroalimentació positiva i negativa de transcripció i traducció dels gens rellotge*

Z

zeitgeber · sincronitzador biològic en català, *sincronizador biológico*

Factor ambiental que ajusta o reajusta el ritme biològic d'un ésser viu. El principal sincronitzador biològic és la llum.