



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



FACULTAT DE  
FARMÀCIA

## TREBALL FINAL DE GRAU

Facultat de Farmàcia

Universitat de Barcelona

# Afecta la llum al metabolisme?

*Àmbit principal: Fisiologia i Fisiopatologia*

*Àmbits secundaris: Nutrició i Bromatologia i Salut Pública*

**Clara Oliva i Mussarra**

**Juny 2016**



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

# Índex

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Resum.....                                                                                | 1  |
| II. Abstract .....                                                                           | 2  |
| III. Introducció .....                                                                       | 3  |
| IV. Integració dels tres àmbits.....                                                         | 5  |
| V. Objectius.....                                                                            | 6  |
| VI. Materials i mètodes .....                                                                | 6  |
| VII. Resultats i discussió .....                                                             | 7  |
| 1. La llum com a reguladora del sistema circadiari .....                                     | 7  |
| 2. Sistema circadiari.....                                                                   | 8  |
| 2.1. Nuclis supraquiasmàtics.....                                                            | 8  |
| 2.2. Oscil·ladors perifèrics .....                                                           | 10 |
| 2.3. Mecanisme molecular del rellotge circadiari .....                                       | 12 |
| 3. Sistema circadiari i metabolisme .....                                                    | 13 |
| 3.1. Evidències del <i>link</i> molecular entre el sistema circadiari i el metabolisme ..... | 13 |
| 3.2. Variacions circadiàries del metabolisme.....                                            | 15 |
| 3.2.1. Oscil·ladors perifèrics.....                                                          | 15 |
| 3.2.2 Hormones implicades en el metabolisme .....                                            | 19 |
| 3.3. Oscil·lacions en les biomolècules .....                                                 | 22 |
| 3.3.1. Glucosa .....                                                                         | 22 |
| 3.3.2. Lípids .....                                                                          | 23 |
| 4. Implicacions de les alteracions horàries en la nutrició .....                             | 25 |
| 4.1. Cronodisrupció .....                                                                    | 25 |
| 4.1.1. Efecte de la llum constant.....                                                       | 25 |
| 4.1.2. Efecte de l'alteració dels horaris i restriccions de les hores de son.....            | 26 |
| 4.2. Relació entre els horaris de l'alimentació i la llum.....                               | 28 |
| 4.2.1. Menjar a la nit vs dia .....                                                          | 29 |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.2. Importància dels horaris d'esmorzar, dinar i sopar .....                 | 29 |
| 4.2.3. Restriccions en el menjar.....                                           | 30 |
| 4.2.4. Dietes hipocalòriques i hipercalòriques.....                             | 30 |
| 5. Recomanacions per a la prevenció de l'obesitat i la síndrome metabòlica..... | 31 |
| VIII.Conclusions .....                                                          | 34 |
| IX. Bibliografia.....                                                           | 36 |

## **I. Resum**

Les cèl·lules ganglionars fotosensibles de la retina transmeten la informació de la intensitat lumínica cap als nuclis supraquiasmàtics, que sincronitzats per la llum, marcaran un ritme de 24 hores al nostre cos. Així, diferents òrgans metabòlics i la secreció de diferents hormones implicades en el metabolisme mostren un ritme circadiari en la seva funció i secreció. Per exemple, com a anticipació al període d'activitat, el fetge fa un pic en la secreció de cortisol i la síntesi de glucosa. A més, s'han relacionat elements del rellotge molecular amb el metabolisme. És per això que en casos de cronodisrupció (que pot ser causada per presència de llum a la nit, una restricció de les hores de son o una alteració dels horaris) el metabolisme es veurà afectat, i s'afavoreix l'aparició d'alteracions metabòliques. També s'ha relacionat el saltar-se àpats o fer-los a hores no adequades amb un major risc de patir obesitat, diabetis i síndrome metabòlica. El coneixement de la relació entre els ritmes circadianis i el metabolisme ens permet fer recomanacions a la població i destacar la importància de dormir sense llum a la nit, seguir horaris regulars, i no saltar-se l'esmorzar, el dinar ni el sopar. En aquest treball s'estudia el sistema circadiari, les implicacions que té aquest sobre el metabolisme, la relació entre la cronodisrupció i les alteracions metabòliques, i es proposen una sèrie de recomanacions per millorar la salut en base als resultats obtinguts.

## **II. Abstract**

The level of environmental illumination is projected through the photosensitive retinal ganglion cells to the suprachiasmatic nucleus, which synchronized by the light, orchestrates the 24 hours rhythms by regulating different variables such as those related with metabolism. Interactions between the molecular circadian clock and the metabolism have been demonstrated. Furthermore, the organs and hormones involved in metabolism show a circadian rhythm in their function and secretion. An example is the increase of the hepatic glucose production and cortisol and insulin secretion as anticipation to the activity phase. Therefore, chronodisruption -as it occurs due to light at night, sleep restriction or irregular schedules-, can lead to metabolic dysfunctions. Furthermore, the feeding schedule is also important. For example, there is a relationship between skipping breakfast, lunch or dinner, or eating them in wrong hours and an increased risk of developing obesity, diabetes and metabolic syndrome. The study of the relationship between circadian system and metabolism allows us to suggest some recommendations to the population and to highlight the importance of having regular schedules, sleeping without light at night and not skipping breakfast, lunch or dinner. The present work studies the circadian system and its effects on metabolism homeostasis as well as the relationship between chronodisruption and metabolic alterations. Finally, based on the results obtained, some recommendations are proposed to improve the health.

### III. Introducció

En els últims 100 anys ha augmentat molt el percentatge a nivell mundial de població obesa, amb diabetis i síndrome metabòlica. En afrontar aquest problema, les recomanacions que es fan sobre la població són sobretot en referència al tipus de dieta adequada a seguir i la importància de l'exercici. Tanmateix, no es té tan en compte el fet de que l'organització de la societat al llarg de les 24 hores del dia pot influir en aquest increment en la incidència d'aquestes patologies.

Gran part de les funcions del nostre cos estan regulades pel sistema circadiari, un sistema que gràcies a un mecanisme molecular que genera un ritme d'unes 24 hores espontàniament, s'adapta a les 24 hores del dia i regula les necessitats del nostre organisme segons el moment del dia, com és el cas del metabolisme. Com que el ritme intern no és exactament de 24 hores, cal que estigui sincronitzat amb l'exterior, i necessita rebre senyals del nivell lumínic extern. Actualment vivim en una societat que té la necessitat d'estar activa les 24 hores del dia, i ho aconsegueix gràcies a la llum artificial, que ens permet tenir llum quan vulguem, i ja no depenem de les condicions ambientals. Això farà que el sistema circadiari rebi llum de l'exterior quan en realitat és de nit, i això alterarà el mecanisme.

Com a conseqüència, la llum artificial i l'organització de la societat ha contribuït a que disminueixin la quantitat d'hores que es dormen al dia i que un elevat percentatge de la població tingui llum mentre dorm o que hagi de treballar a torns. S'han relacionat aquests casos amb un augment d'incidència d'obesitat, diabetis i síndrome metabòlica. A més, cada cop la tendència és de donar menys importància als horaris d'anar a dormir i de menjar. Tendim a passar per davant qualsevol feina que s'hagi de fer o activitat que ens vingui de gust en un moment concret i no tenim en compte que hi ha uns moments del dia concrets en que el nostre cos necessita dormir o menjar, i com a conseqüència, mengem ràpid en algun moment que tenim lliure al llarg del dia, independentment de l'hora que sigui, i també anem a dormir quan ja hem acabat tot allò que volíem fer, de manera que els horaris de son són en alguns casos molt irregulars.

Aquesta desorganització horària provoca que els àpats siguin, en molts casos, de pitjor qualitat nutricional, i també que el cos en aquell moment no estigui preparat per a la ingesta. A més, farà que sopem més tard del que hauríem o que no esmorzem, i això altera les hores de dejú entre el sopar i l'esmorzar, un dejú que s'ha vist que és molt important

per a la sincronització dels rellotges circadiaris i per tant, que tot el metabolisme actui en sincronia per a una màxima eficiència. El sistema circadiari sincronitza les funcions metabòliques de l'organisme, de manera que el metabolisme està regulat per actuar diferent segons el moment del dia, i no respondrà igual si una ingesta s'ha fet al matí o a la nit, ja que l'activitat dels òrgans implicats en el metabolisme no és la mateixa segons l'hora del dia, ni tampoc les hormones que se secreten.

Per tant, sembla que poder tenir disponibilitat de llum les 24 hores del dia té avantatges però també té certs inconvenients, ja que enganya al nostre cos fent certes activitats a hores que no hauria. En reflexionar sobre aquestes relacions, en aquest treball hem volgut estudiar quin efecte té la llum sobre el sistema circadiari, quina relació té el sistema circadiari amb el metabolisme i quines són les causes sobre la salut de que es produeixin aquestes alteracions en l'organisme quan hi ha variacions en els horaris de llum i en els horaris dels àpats, així com estudiar quina seria un bona conducta a seguir.

## IV. Integració dels tres àmbits

En aquest treball s'hi integren tres àmbits docents del Grau de Farmàcia, Fisiologia i Fisiopatologia, Nutrició i Bromatologia i Salut Pública.

D'aquests tres, l'àmbit principal és la **fisiologia i fisiopatologia**, ja que gran part del treball es basa en la descripció de les vies fisiològiques per les quals la llum és captada pel nostre cos i es fa una descripció de l'organització del sistema circadiari. A més, es parla de les diferents funcions al llarg del dia dels diferents òrgans implicats en el metabolisme i també de diferents hormones, com els glucocorticoides, la insulina, el glucagó, la leptina, la grelina o la melatonina. Així mateix, també es discuteixen possibles alteracions en la fisiologia de l'organisme en casos de cronodisrupció o de menjar a hores inadequades, centrat en l'obesitat i la síndrome metabòlica que en resulta.

D'altra banda, també hi té molta importància la part de **nutrició i bromatologia**, ja que es parla diferents aspectes del metabolisme com la funció de diferents òrgans en la regulació del metabolisme o la presència d'enzims i hormones implicades en aquest. A més, s'analitza la resposta metabòlica segons l'hora del dia en que s'ingereixi, com per exemple, si es tolera millor la glucosa al matí o al vespre, o l'emmagatzematge o circulació d'àcids grassos segons el moment del dia. També s'han estudiat i possibles afectacions d'alteracions en els horaris dels àpats o en els horaris de son-vigília sobre el pes corporal, el desenvolupament de diabetis i de síndrome metabòlica. Cal destacar que al llarg del treball tant l'àmbit de fisiologia com el de nutrició es troben estretament relacionats i hi ha molts apartats del treball que els inclouen als dos.

Per últim, s'ha integrat l'àmbit de **salut pública**, especialment a la part final del treball, ja que és quan es parla més de l'obesitat, la diabetis i la síndrome metabòlica, patologies que preocupen molt a nivell de salut mundial degut al gran augment de la seva incidència en els últims anys, i concretament la obesitat, és considerada una epidèmia a nivell mundial per la OMS. A més, es proposen possibles recomanacions a la població per tal de millorar la conducta alimentària així com circadiària des d'un punt de vista crononutricional, per així prevenir l'increment en la incidència d'aquestes patologies.

## V. Objectius

1. Estudiar els diferents efectes de la llum sobre la regulació del sistema circadiari.
2. Analitzar les implicacions que tindrà el sistema circadiari sobre el metabolisme, a través d'estudiar el mecanisme molecular, els òrgans i les hormones implicades sobre el metabolisme.
3. Determinar com afecten variacions en el cicle de llum-fosc i l'horari de l'alimentació sobre el metabolisme.
4. Proposar recomanacions a la població per prevenir l'obesitat i la síndrome metabòlica en base als resultats dels apartats anteriors.

## VI. Materials i mètodes

Per tal de poder complir els objectius proposats, s'ha fet una cerca exhaustiva a nivell bibliogràfic de fonts primàries i secundàries de la bibliografia present a diferents bases de dades i sempre s'ha intentat que fossin el màxim recents possible. Les bases de dades utilitzades han estat *PubMed* i *Scopus*.

Primer es va fer una cerca general per fer un cribratge de la informació actual sobre la relació coneguda entre el sistema circadiari i el metabolisme, i així veure cap a on podia ser interessant orientar el treball, basant la cerca sobretot en articles de revisió i llibres (fonts secundàries). Després, un cop assolits els coneixements generals sobre aquest àmbit, ja es va poder començar a fer una cerca sobre temes més concrets i així anar redactant el cos del treball. Aquest s'ha fet sobretot a partir d'informació d'articles científics (fonts primàries), tot i que també s'han consultat revisions i llibres, especialment en casos en que s'havien de descriure mecanismes fisiològics. Per acabar, amb tots els coneixements adquirits al llarg del treball i reflexionant sobre l'organització de la societat, s'han fet una sèrie de recomanacions per a la població per prevenir l'obesitat, la diabetis tipus 2 i la síndrome metabòlica.

Les paraules clau utilitzades en la cerca han estat: *retinal ganglion cells*, *suprachiasmatic nucleus*, *clock genes*, *chrononutrition*, *meal timing*, *chronodisruption*, *glucose metabolism*, *lipid metabolism*.

## VII. Resultats i discussió

### 1. La llum com a reguladora del sistema circadiari

Com a conseqüència de la rotació de la Terra, tots els organismes estan exposats a canvis diaris en la llum solar, cosa que produeix canvis cíclics al llarg del dia. És per això que molts organismes han desenvolupat també cicles intrínsecs d'unes 24 hores que permeten l'expressió d'activitats al moment adequat, i així es poden anticipar als canvis i anar-hi en sincronia [1]. Perquè això sigui possible, els cal percebre la llum exterior. En els mamífers, quan la llum arriba a la retina afecta a diferents tipus de cèl·lules fotoreceptores com són els cons i els bastons, responsables de la visió; i a les cèl·lules ganglionars amb melanopsina com a fotopigment (ipRGC), relacionades amb les respostes no visuals [2].

Els cons i els bastons són els fotoreceptors principals per la visió dels mamífers. Aquestes neurones formen el nervi òptic i transmeten els senyals visuals a través de projeccions cap a l'escorça occipital, el que permet la interpretació i seguiment d'objectes visuals i patrons. Per altra banda, hi ha un circuit paral·lel i independent d'aquest que codifica el nivell d'il·luminació ambiental i condueix a respostes fòtiques no visuals, com són la sincronització del rellotge biològic amb el cicle llum-fosc, el control no visual de la mida de la pupil·la, la supressió de l'activitat locomotora o la secreció de melatonina, i són les cèl·lules ganglionars les responsables d'aquestes respostes [2]. Per una banda, les cèl·lules ganglionars envien informació a través del tracte retinohipotalàmic cap al rellotge central, localitzat al nucli supraquiasmàtic (NSQ), sobre el nivell de radiació ambiental, i permeten mantenir el ritme circadiari al voltant d'un període de 24 hores, i per altra banda, regulen el reflex pupil·lar a través del nucli olivar [3].

En els mamífers, només un petit percentatge (3-5%) de cèl·lules ganglionars expressen melanopsina, un pigment fotosensible que detecta la llum de 480 nm (llum blava) especialment. Aquestes cèl·lules expressen PACAP i formen el tracte retinohipotalàmic, responsable d'enviar la informació a la zona del cervell que controla els ritmes circadianis. Les cèl·lules ganglionars que expressen melanopsina es diu que són intrínsecament fotosensibles, i s'escriuen amb les inicials ipRGCs (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*) [4].

De manera que a través de la via que comença a les cèl·lules ganglionars, va pel tracte retino-hipotalàmic i cap al NSQ, la llum tindrà diferents efectes, com són la modulació

de secreció de melatonina (*figura 2*), la temperatura corporal, la secreció de cortisol, el ritme cardíac, l'estat d'alerta, la capacitat cognitiva i psicomotora, el reg sanguini del cervell i expressió de gens rellotge, que a llarg termini, portaran a una regulació circadiària [5].

## **2. Sistema circadiari**

### **2.1. Nuclis supraquiasmàtics**

Com hem vist, gràcies a la detecció de la llum exterior, el nostre organisme és capaç d'adaptar-se als canvis externs de 24 hores. Aquesta capacitat li proporciona el sistema circadiari, format per rellotges circadiaris i les seves vies aferents i eferents.

Els rellotges circadiaris són els responsables de la generació i manteniment dels ritmes circadiaris a l'organisme. Estan organitzats jeràrquicament, amb el rellotge central al nucli supraquiasmàtic (NSQ) de l'hipotàlem i els rellotges perifèrics a altres regions del cervell i teixits perifèrics [6]. Els NSQs són dos nuclis bilaterals localitzats a la zona anterior de l'hipotàlem sobre el quiasme òptic que dirigeixen la ritmicitat circadiària, per una banda, a altres nuclis del cervell, probablement a través de connexions simpàtiques i molècules difusores, i, per altra banda, als rellotges perifèrics, a través d'innervacions del sistema nerviós autònom, senyals endocrins i per la conducta [7].

El NSQ genera un ritme d'aproximadament 24 hores gràcies a un mecanisme de *feedback* de transcripció-traducció de gens que dura unes 24 hores. Com que aquest ritme no és exactament de 24 hores, necessita tenir connexió amb l'exterior per adaptar-se millor al medi extern, un *Zeitgeber*, que corregirà el ritme endogen en funció del ritme exterior. El *Zeitgeber* més important és la llum. El NSQ rep informació de la intensitat de llum de l'ambient gràcies a les ipRGC, a través del tracte retinohipotalàmic (RHT), i així el NSQs sabrà quan és de dia i quan és de nit al medi extern [8].

Podem considerar el NSQ com un element d'una xarxa neuronal en què es reben senyals i aquests seran emesos a altres parts del cervell com ara el còrtex límbic, el telencèfal basal, l'hipotàlem, el tronc de l'encèfal o el tàlem [9]. Les projeccions aferents li venen de diferents àrees del cervell, i són diferents segons la subdivisió del NSQ a la que vagin, la regió *core* o la regió *shell* (*figura 1*).

- La regió *core*: conté neurones que produeixen el pèptid vasoactiu intestinal (VIP) i el pèptid alliberador de gastrina (GRP). Aquesta regió rep projeccions aferents visuals i no visuals provinents de la retina, tractes geniculats, l'àrea pretectal, del rafe i del tàlem mitjà [10].
- La regió *shell*: envolta la *core* i conté neurones que produeixen vasopressina (AVP) com a neurotransmissor i calretinina. Rep inputs de fonts no visuals, de l'àrea límbica, del prosencèfal basal, l'hipotàlem, el tronc encefàlic i el tàlem mitjà [11].

Aquestes dues regions estan connectades, la regió *core* projecta informació cap a la *shell* amb una escassa innervació recíproca. Per tant, la regió *core*, que és la que rep els estímuls visuals i serotoninèrgics, és la que modifica la *shell* [10], i la *shell* modularà el rellotge central, amb inputs de diferents àrees del cervell, com els del sistema límbic i de l'hipotàlem [12]. D'aquestes regions en sortiran tot de vies eferents, principalment cap a zones de l'hipotàlem i algun nucli del tàlem. A part de la comunicació per vies nervioses, també hi ha una comunicació hormonal, per substàncies que allibera el NSQ, que poden regular ritmes i influenciar altres estructures.

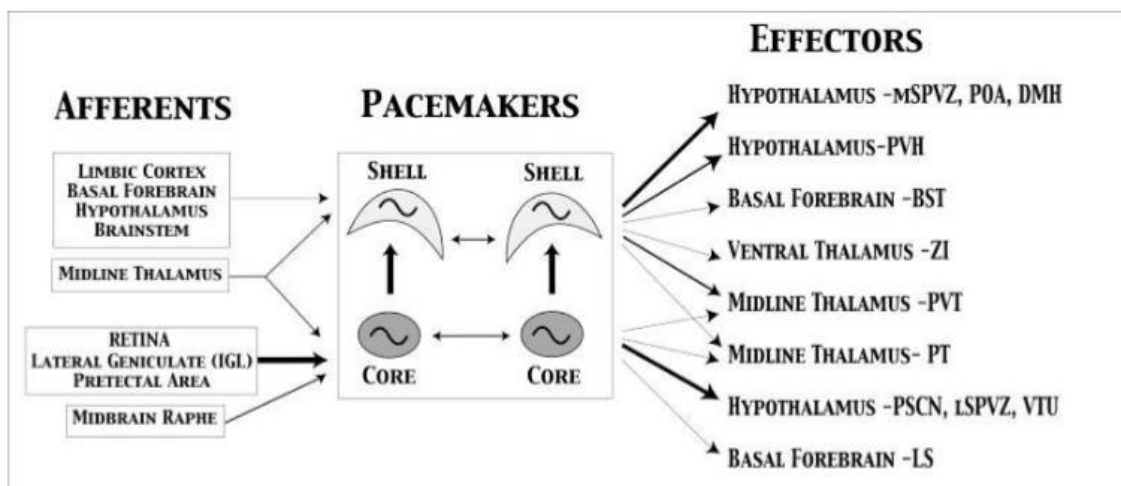


Figura 1.- Esquema de l'organització del sistema cicariadi amb les vies aferents i eferents [11].

Així, el NSQ funciona com un rellotge que sincronitza amb el ritme de llum-fosc i permet una fisiologia i un comportament adequats al moment del dia, un fet molt avantatjós i important per la supervivència de l'individu [13]. El ritme que regula de

forma més evident en els humans és el ritme de son-vigília, però pràcticament totes les variables fisiològiques, bioquímiques i de comportament també són regides pel NSQ, com el control de la temperatura corporal, la pressió arterial i la secreció de melatonina, cortisol, prolactina i hormona de creixement entre altres hormones [14].

Com hem dit, el NSQ té un paper clau en la sincronització endògena dels ritmes hormonals, dels quals cal destacar la via de sortida del NSQ cap a la glàndula pineal, on regula la secreció de melatonina (*figura 2*), de manera que quan el NSQ rep llum, la secreció de melatonina està inhibida, i viceversa. Així, la melatonina serà l'hormona que indicarà a l'organisme que a l'exterior hi ha fosc quan els nivells en plasma siguin alts i viceversa [15].

Entre les múltiples funcions regulades pel sistema circadiari, s'ha vist que la nutrició és una d'elles, ja que els NSQs estan relacionats amb nuclis hipotalàmics que controlen la ingesta d'aliments i el pes corporal. La part ventral del nucli arquejat (ARC) envia informació perifèrica relacionada amb l'alimentació al NSQ [16]. Aquesta relació suggereix que el nucli hipotalàmic relacionat amb el comportament alimentari actua en sincronia amb el NSQ per generar ritmes en l'alimentació relacionats amb el senyal fòtic. A més, s'han observat variacions circadiàries en la preferència de determinats tipus de menjar segons l'hora del dia, com la preferència d'hidrats de carboni al matí i de greixos a la nit [17]. A part, el NSQ està connectat amb el sistema límbic del cervell, involucrat amb la motivació i la recompensa [18]. El DMH també rep inputs directes del NSQ i està implicat en molts ritmes circadianis, com el de la vigília, l'alimentació, l'activitat motora, els nivells de corticosteroides i de glucosa [19].

Malgrat que la llum és el *Zeitgeber* principal del rellotge central, hi ha evidències que suggereixen que també podria ser influenciat per inputs no fòtics com el comportament, la ingesta nutricional, la restricció d'exercici o el contacte social. Aquests *Zeitgebers* no fòtics sobretot tenen importància en els oscil·ladors perifèrics [20].

## **2.2. Oscil·ladors perifèrics**

Com hem vist, el sistema circadiari està organitzat en el marcapassos central, situat al NSQ, l'organització del qual ja hem vist anteriorment, però també està format pels rellotges perifèrics, presents a tots els teixits dels mamífers, ja que es creu que tots tenen la maquinària molecular que ho permet [13]. Tots aquests rellotges perifèrics reben senyals sincronitzadors del rellotge central, però també poden influir sobre la seva fase

altres factors. En aquest cas, té molta importància com a *Zeitgeber* el cicle alimentació-dejú, especialment en aquells teixits connectats amb la digestió i el metabolisme, com el tracte gastrointestinal, el fetge, el pàncrees i el teixit adipós [1]. Aquests *Zeitgebers* són capaços d'estimular la traducció de senyals que influencien l'oscil·lador molecular a 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 SNA (figura 2). Aquesta última és la via principal. El NSQ pot influenciar en les neurones pre-autonòmiques hipotalàmiques que afecten al sistema nerviós simpàtic, que predomina durant el dia, i al parasimpàtic, que predomina a la nit [21], i aquests senyals arribaran als oscil·ladors perifèrics. A part, als òrgans perifèrics, la informació metabòlica fa *feed back* a l'hipotàlem mitjançant hormones i/o axons del nucli del tracte solitari i el nucli parabraquial. Així, el rellotge central i els perifèrics envien informació a l'hipotàlem per ajustar l'homeòstasi energètica [7,13].

Com que els òrgans perifèrics estan regulats tant pel rellotge central com per *Zeitgebers*, si el rellotge central i els *Zeitgebers* no van en sincronia, com per exemple l'horari dels àpats amb l'horari de dormir, pot arribar a haver-hi una desincronització entre els rellotges perifèrics i el central, amb un possible desplaçament de fase, i això pot comportar conseqüències negatives per a la salut de l'individu.

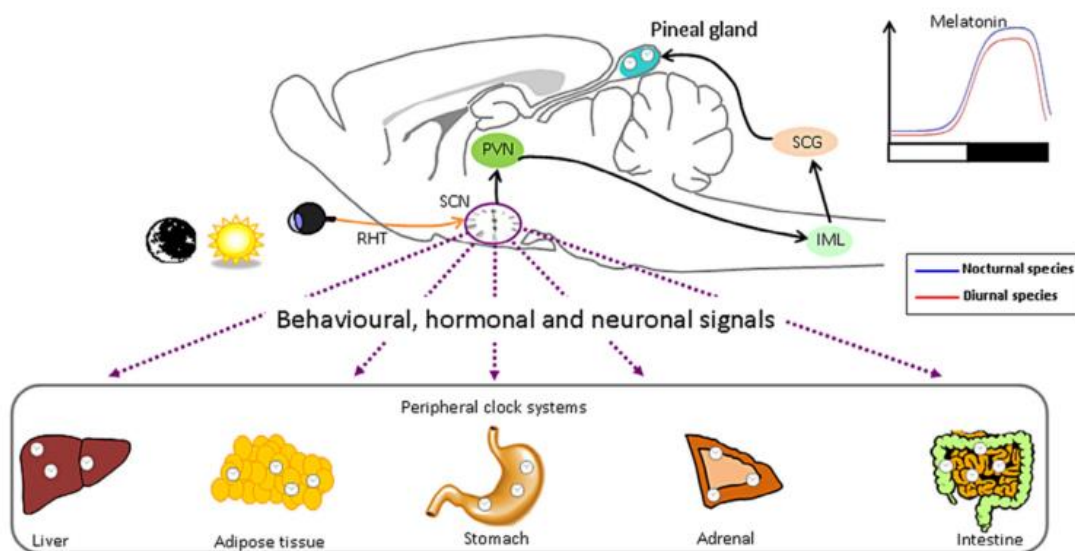


Figura 2.- La retina dels mamífers rep la informació fòtica i a través del tracte retino-hipotalàmic, passa al NSQ. Aleshores aquest transmet la informació a altres regions del cervell i als teixits perifèrics a través de la conducta, les hormones i sistema nerviós autònom. A part, el NSQ regula l'alliberació nocturna de melatonina a través d'enviar informació de l'estat lumínic via PVN, IML, la medul·la espinal, el gangli cervical superior i fins la glàndula pineal. Als teixits perifèrics el sistema circadiari serà el responsable de l'oscil·lació circadiària observada en la glucosa i les hormones [22].

### 2.3. Mecanisme molecular del rellotge circadiari

El mecanisme molecular del rellotge al NSQ i els oscil·ladors perifèrics és molt similar. Consisteix en una xarxa de *feedback* de transcripció-traducció de manera rítmica, i així s'expressen els components del rellotge *core* amb un cicle d'unes 24 hores. A partir dels gens del rellotge *core* es produeixen les proteïnes necessàries per la generació i regulació dels ritmes circadianis, des del de cèl·lules individuals fins al de tot l'organisme [23]. En aquest feed-back de transcripció-traducció, la branca positiva està formada pels factors de transcripció CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) i BMAL1 (*Brain and Muscle ARNT-Like 1*), i la negativa pels CRY i PER. A més d'aquests gens rellotge, hi ha uns altres gens que no són components del mecanisme circadiari però que la seva expressió està regulada per gens rellotge, de manera que oscil·len amb una periodicitat d'unes 24 hores. Aquests gens s'anomenen CCG (*clock-controlled genes*) (figura 3).

El mecanisme molecular és el següent: al centre de la maquinària del rellotge hi ha les proteïnes CLOCK i BMAL1, factors de transcripció que dimeritzen gràcies al domini proteic PAS (PER ARNT Single minded protein), s'uneixen al promotor E-box i activen la transcripció dels gens Period 1-3 (*Per1*, *Per2* i *Per3*) i Cryptochrome 1-2 (*Cry1* i *Cry2*), de *Rev-erba* i *Rora* i de CCGs. Les proteïnes PER i CRY formades s'uneixen formant un heterodímer que transloca cap al nucli i inhibeix la seva pròpia transcripció, ja que actuen sobre el complex CLOCK:BMAL1, formant una anella de retroalimentació negativa autoreguladora [24,25].

L'heterodímer CLOCK:BMAL1, com hem dit, també activa la transcripció dels receptors nuclears orfes relacionats amb l'àcid retinoic, *Rev-erba* i *Rora*. Aleshores, REV-ERB $\alpha$  i ROR $\alpha$  s'uneixen als receptors ROREs presents al promotor *Bmal1*. Per una banda, RORs activen la transcripció de *Bmal1* i per altra banda, REV-ERBs reprimeixen aquest procés de transcripció. Tota aquesta regulació per llaços de retroalimentació tarda unes 24 hores a completar el cicle i constitueix el rellotge circadiari molecular [26].

A part, les CCGs codifiquen per diferents factors de transcripció que asseguraran variacions circadianes en l'expressió d'altres gens. S'estima que la maquinària circadiana controla l'expressió cíclica d'un 10-20% dels gens de la cèl·lula. És per això que el control epigenètic juga un paper molt important en l'organització harmònica de la transcripció circadiana [27].

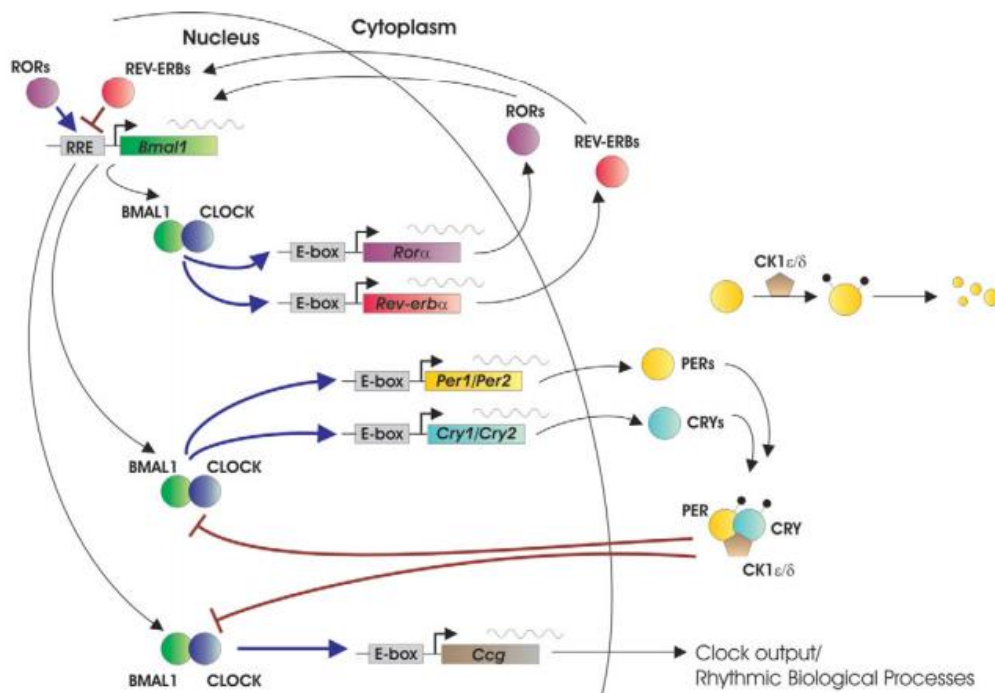


Figura 3.- Xarxa del feedback loop de transcripció-traducció que constitueix el rellotge circadiari dels mamífers [23].

### 3. Sistema circadiari i metabolisme

#### 3.1. Evidències del *link* molecular entre el sistema circadiari i el metabolisme

Hi ha una relació complexa entre el rellotge circadiari i el metabolisme. S'ha vist que el NSQ és important pel ritme circadiari de la ingesta, ja que animals amb el NSQ lesionat perden aquest ritme. A més, un NSQ funcional és important per les variacions circadianes en el metabolisme. Per exemple, el sistema circadiari és molt important per les variacions en la tolerància a la glucosa, ja que el NSQ contribueix a les variacions en la ingesta de glucosa i la secreció d'insulina. A més, els oscil·ladors perifèrics també tenen un paper important sobre l'oscil·lació d'aquests paràmetres, independentment del NSQ. Un altre cas de manifestació circadiana en el metabolisme és l'oxidació temporal d'àcids grassos de cadena curta o mitjana durant la ingesta nocturna i l'emmagatzematge dels àcids grassos de cadena llarga durant el període de descans durant el dia, mecanisme regulat pels oscil·ladors perifèrics del fetge. També a nivell molecular s'ha vist una relació entre gens involucrats en el metabolisme i el rellotge circadiari, ja que hi ha molts gens

involucrats en el cicle metabòlic de la glucosa i els lípids que tenen un període circadiari [28,29].

A part, hi ha elements del rellotge molecular que estan regulats per factors de transcripció metabòlics. Per exemple, la transcripció de *Bmal1* és inhibida per REV-ERB $\alpha$ , un factor de transcripció regulat per l'adipogènesi, i és activada per ROR $\alpha$ , un receptor nuclear involucrat en l'homeòstasi de lípids. Com també CRY està regulat directament pel sensor de nutrients AMPK. Per altra banda, els factors de transcripció també poden afectar altres receptors i modificar variables metabòliques, com fan els CRY, que poden afectar l'homeòstasi de la glucosa a través de la repressió dels receptors de glucocorticoides que indueixen els enzims glucogènics al fetge, i d'aquesta manera, limiten l'hiperglucèmia induïda pels glucocorticoides. Tot això suggereix que hi ha una relació estreta entre el metabolisme i el ritme circadiari [13].

A més, estudis moleculars han mostrat un paper crític dels gens rellotge *Bmal1* i *Clock* en la regulació del metabolisme. Per exemple, en el cas d'una inactivació de *Bmal1*, desapareixen les variacions dels nivells de glucosa plasmàtica i la concentració de triglicèrids durant les 24 hores del dia, el que pot portar a resistència a la insulina i intolerància a la glucosa. S'ha vist que una delecció de *Bmal1* específica al fetge resulta amb una pèrdua d'expressió rítmica dels gens reguladors de la glucosa hepàtica, com el PECK, responsable de la disminució comentada en la oscil·lació dels nivells de glucosa [30]. A part, la delecció del *Bmal1* pancreàtic causa un augment dels nivells de glucosa al llarg del dia, amb disminució de la tolerància a la glucosa i disminució de la secreció d'insulina. Això mostra la importància dels oscil·ladors perifèrics en l'homeòstasi de la glucosa [13]. També s'ha vist que BMAL1 està involucrada en l'adipogènesi, ja que si està inactivada no hi ha diferenciació dels adipòcits i disminueix l'adipogènesi mentre que si està sobreexpressada, augmenta molt la síntesi de lípids [31].

Per altra banda, ratolins amb el gen *Clock* mutat amb manca d'un dels elements *core* del rellotge circadiari molecular mostren un ràpid augment de pes comparat amb els que no tenien mutació, i a més, desenvolupen signes de síndrome metabòlica amb hiperleptinèmia, hiperglucèmia i hiperinsulinèmia [13]. També s'ha vist que en ratolins amb mutació a *Clock* els disminueix la oscil·lació en els nivells de glucogen hepàtic. A més, els disminueix l'activitat i l'expressió de la glicogen sintasa [32], i també els disminueixen les variacions diàries en l'absorció de lípids [33]. D'altra banda, si s'inhibeix *Clock* i *Per2*, augmenta la hiperpermeabilitat intestinal induïda per alcohol, el

que mostra que els gens circadiaris també tenen influència en la permeabilitat intestinal [34].

Així doncs, un bon funcionament del rellotge molecular és essencial per a un bon metabolisme. Una alteració al ritme generat pel NSQ que podria ser induïda, per exemple, per una exposició a llum constant, pot causar una forta reducció del ritme circadiari en el metabolisme energètic i sensibilitat a la insulina, fet que possiblement contribuirà al desenvolupament d'obesitat i diabetis tipus 2 [13].

### **3.2. Variacions circadiàries del metabolisme**

Com que els requeriments energètics de l'organisme fluctuen al llarg del dia, també el metabolisme haurà de ser diferent per adaptar-s'hi. Per aconseguir-ho, els diferents òrgans i hormones implicats en el metabolisme mostraran variacions circadiàries, i així poden potenciar algunes accions durant el dia i altres durant la nit, segons el que interressi en cada moment del dia (*figura 5*).

#### **3.2.1. Oscil·ladors perifèrics**

##### **- Rellotge circadiari al tracte gastrointestinal**

Com que mengem a unes hores concretes, el nostre tracte gastrointestinal presenta variacions al llarg del dia per adaptar-se al ritme de la ingesta. Això serà possible gràcies als gens rellotge del tracte gastrointestinal, responsables del ritme circadiari en el buidament gàstric, les secrecions gàstriques, la producció i secreció de metabòlits clau, la motilitat del còlon, la secreció enzimàtica, el manteniment i la reparació de la barrera mucosa, el transport de nutrients a l'intestí i la proliferació epitelial. L'expressió rítmica d'aquests rellotges pot variar segons la regió del tracte gastrointestinal. Per exemple, s'ha vist que els ritmes dels gens rellotge del duodè estan avançats de fase respecte els del còlon, i paral·lels a la direcció del pas dels aliments per l'intestí [17].

Respecte al ritme en les secrecions gàstriques, s'ha vist que en les espècies diürnes, inclosos els humans, les secrecions gàstriques en dejú són màximes a la nit i mínimes al matí. D'altra banda, el rellotge circadiari a l'intestí també pot jugar un paper important en l'absorció de nutrients. Així, l'expressió dels transportadors de membrana dels greixos, els hidrats de carboni i les proteïnes presenta un ritme circadiari. Per exemple, s'ha vist en rosegadors que el transportador SGLT1, GLUT 2, GLUT 5 i el transportador oligopèptid acoblat a protons 1 (POT1) tenen un pic d'expressió a la nit. És possible que

el sentit del rellotge circadiari a l'intestí prim sigui per anticipar l'exposició al menjar, i així permet a l'epiteli intestinal i als seus transportadors estar preparats per l'absorció de nutrients quan aquests arriben. A part dels transportadors, a l'intestí també s'observa un ritme circadiari en la motilitat colònica, que és menor al vespre i incrementa durant el dia, especialment després de llevar-nos i després dels àpats. Així doncs, en animals diürns, el buidament gàstric i l'absorció intestinal seran més lents després d'un àpat fet al vespre comparat amb un àpat fet al matí [17].

Com que els gens rellotge del tracte gastrointestinal estan expressats de manera circadiària, i són importants reguladors de la seva activitat, una disrupció dels ritmes circadianis com seria una feina de torns o el *jet lag* de viatjar pot alterar les funcions del tracte gastrointestinal i causar inflor abdominal, disminució de l'absorció de nutrients, diarrea o estrenyiment [17].

#### **- Rellotge circadiari al fetge**

El fetge té una funció important ajustant els processos metabòlics al ritme d'alimentació. Aquesta funció es manifesta per un gran nombre de gens i proteïnes del fetge que s'expressen de manera circadiària. Això suggereix que el rellotge circadiari és vital per la fisiologia del fetge. S'han observat ritmes en aquells gens involucrats en els processos específics del fetge, com ara en reaccions limitants del metabolisme de la urea, de sucres, de l'alcohol i de la bilis [35].

En el cas de la formació d'urea, una funció central del fetge, i hi ha moltes proteïnes que controlen aquest cicle que s'expressen de manera circadiària. En rosegadors, la majoria d'aquestes proteïnes tenen un pic màxim en la fase de fosc, la fase durant la qual s'alimenten i la digestió aporta aminoàcids als hepatòcits. D'altra banda, la síntesi de colesterol duta a terme al fetge també té un ritme marcat, presentant uns nivells màxims durant el període de fosc en animals diürns. Això és possible gràcies al ritme que presenten enzims claus involucrats en el metabolisme del colesterol [36]. En canvi, els enzims del metabolisme de la fructosa i els involucrats en la glucòlisi i en el cicle de l'àcid cítric tenen més expressió a la fase d'ingesta [35]. A més, la transcripció de gens que codifiquen per a aquests enzims metabòlics és més elevada durant el principi de la fase d'ingesta, com a anticipació del començament de la fase d'alimentació en els rosegadors [36], que en humans equivaldria a l'inici del dia.

En humans, per estudiar el sistema circadiari del fetge s'utilitzen paràmetres derivats del seu funcionament, com els nivells de cortisol i la glucosa plasmàtica. S'ha vist que just abans de llevar-se hi ha un pic en els nivells d'aquests dos paràmetres, com a anticipació de la demanda de glucosa en el període d'activitat, fet anomenat fenomen de l'alba. Això suggereix que sota condicions normals d'alimentació aquests ritmes estan regulats pel NSQ i no pels ritmes en la ingesta. A part, si es mira la tolerància a la glucosa, també mostra un ritme circadiari, ja que una mateixa administració de glucosa al matí o al vespre comporta una glucèmia major al vespre que al matí i per tant, una menor tolerància a la glucosa al vespre [37].

Així doncs, hi ha una sincronia en l'activació d'excés de gens i les proteïnes constitutives crítiques pel metabolisme. Aquesta regulació temporal optimitza els processos hepàtics en els àpats i l'eficiència metabòlica, i acobla la regulació circadiària del menjar amb la regulació de molts dels gens del fetge dels rosegadors [38].

#### **- Rellotge circadiari al pàncrees**

El pàncrees regula el metabolisme de sucres i greixos controlant la producció d'enzims digestius i hormones com a resposta a la disponibilitat de menjar i la demanda fisiològica. El ritme circadiari en la secreció d'enzims pancreàtics s'ha estudiat en rosegadors i mostren un increment d'amilasa, ornitina decarboxilasa i biosíntesi de poliamina a la nit. A més, s'ha pogut demostrar que els gens relloge del pàncrees s'expressen de manera circadiària, en concret es manifesta amb la producció d'insulina a la cèl·lules  $\beta$  dels illots de Langerhans. Normalment, després dels àpats, les cèl·lules  $\beta$  produeixen insulina per estimular la captació i emmagatzematge de glucosa i per aturar la producció i secreció de glucosa al fetge, de manera que la secreció d'insulina va molt lligada als àpats, però s'ha vist que illots de Langerhans aïllats també presenten un ritme de secreció d'insulina molt robust, el que mostra que el relloge circadiari també té una gran importància en la regulació de la secreció d'insulina. Com a conseqüència, una pèrdua de funció del relloge del pàncrees podria generar patologies metabòliques [17].

#### **- Rellotge circadiari al teixit adipós**

Al llarg de les 24 hores del dia el teixit adipós ha d'ajustar la taxa de síntesi i emmagatzematge amb la de degradació. El teixit adipós blanc emmagatzema lípids en forma de TAG (triacilglicèrids). Durant el període de dejú aquest teixit ha d'alliberar gradualment els TAG en forma d'àcids grassos lliures ja que la lipòlisi d'aquests suposa

una font d'energia important pels altres òrgans. Aquesta alliberació, però, ha d'estar controlada, ja que un excés de lípids circulants pot causar lipotoxicitat i com a conseqüència, alteracions cardiovasculars, i per contra, un excés de deposició de TAG causa obesitat i és un factor de risc pel desenvolupament de diabetis mellitus tipus 2. El rellotge circadiari present a aquest teixit permet regular aquests processos i mantenir l'homeòstasi de lípids [39].

S'ha relacionat l'expressió de gens rellotge al teixit adipós amb gens implicats amb el metabolisme de lípids, com el *PPAR $\gamma$* , i altres gens implicats en el seu metabolisme. A més, hi ha citocines relacionades amb el teixit adipós que també presenten ritmicitat, com l'adiponectina i la leptina, i s'ha relacionat l'obesitat amb una disminució en l'amplitud de l'oscil·lació d'aquestes hormones [40]. La màxima secreció d'adiponectina es produeix al matí, i de leptina, a la nit. Tot i que hi ha més hormones relacionades amb el teixit adipós, la leptina és de les que té més importància a nivell de crononutrició, i a l'apartat de la leptina en parlarem més detalladament (figura 4).

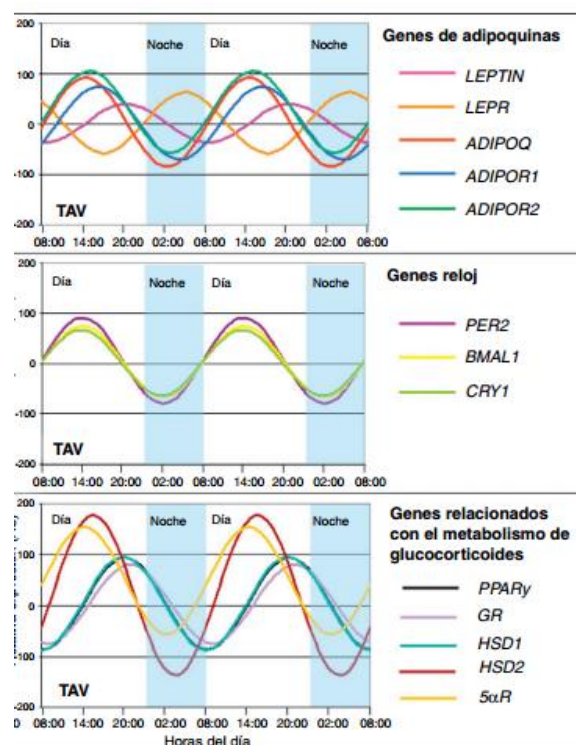


Figura 4.- Representació de l'expressió rítmica de gens al teixit adipós

### 3.2.2 Hormones implicades en el metabolisme

#### - **Leptina**

La leptina és una hormona produïda pels adipòcits que provoca sacietat quan actua sobre l'hipotàlem ventromedial. És secretada pel teixit adipós blanc i va al ARC, on inhibeix les neurones NPY/AgRP i activa les PMC/CART, donant com a resultat una disminució de la ingesta. La secreció de leptina al llarg del dia és regulada pel NSQ.

En els rosegadors, els valors màxims diaris de leptina es produeixen durant el període d'activitat, mentre que en els humans, aquest pic màxim es produeix durant el període de descans, és a dir, a la nit (*figura 4*). Aquestes variacions de leptinèmia desapareixen si es lesionen els nuclis supraquiasmàtics, fet que suggereix la importància del rellotge principal en el control d'aquesta hormona. A part, s'ha vist que en pacients obesos l'amplitud del ritme de leptinèmia està reduïda i la concentració mitjana és molt més elevada. A més, s'ha vist que la leptina està relacionada en la regulació de la son [41].

#### - **Grelina**

L'acció anorexígena de la leptina és contrarestada per la grelina, una hormona secretada principalment per les cèl·lules oxíntiques de l'estómac. La grelina activa les neurones al ARC, causant un increment de NPY i AgRP al nucli paraventricular de l'hipotàlem i a altres estructures de l'hipotàlem. Els nivells plasmàtics de la grelina oscil·len amb el cicle de la ingesta. En global, presenta uns nivells plasmàtics més elevats durant la nit, com a anticipació a la ingesta, tot i que la seva concentració augmenta abans dels àpats durant el dia. En augmentar abans dels àpats, és una hormona molt important per regular l'activitat anticipatòria a la ingesta. Aquesta ritmicitat diària de la grelina tendeix a desaparèixer en persones obesos, degut a una disminució dels nivells nocturns durant el son. A part, la grelina fa retroalimentació cap al NSQ afectant l'expressió de gens, i és capaç de causar canvi de fase al rellotge. Actua com a un senyal endocrí que ajuda a la comunicació entre l'estómac i el rellotge central [22,41].

#### - **Glucocorticoides**

Els glucocorticoides, amb secreció circadiària, també tenen una funció important en la regulació del metabolisme, especialment pel control sobre la gluconeogènesi hepàtica. Un excés de cortisol, per exemple, pot causar hiperglucèmia i increment de pes. Hi ha

alguns estudis que defensen que els glucocorticoides podrien afectar directament l'expressió dels gens rellotge en teixits actius metabòlicament com el fetge o el ronyó.

El pic circadiari de la secreció de glucocorticoides es produeix en la transició son-vigília. Aquest pic, que anticipa el període de despertar i provoca un increment de glucosa plasmàtica, s'interpreta com una fase de preparació metabòlica de l'organisme pel període d'activitat que vindrà. Tot i així, la secreció de cortisol també està lligada a molts altres factors, com l'estrès, i això pot emascarar el seu ritme endogen [41].

#### **- Melatonina**

La melatonina és una hormona que se secreta en la fase de foscor circadiària i s'inhibeix quan la retina capta llum. A a la vegada, fa retroalimentació cap al NSQ. S'ha vist que l'absència d'una secreció rítmica de melatonina a la circulació sanguínia causa cronodisrupció a funcions associades amb l'energia i el metabolisme. S'ha vist en animals d'experimentació que si s'extirpa la glàndula pineal perquè deixi de secretar-se melatonina, desapareix el ritme plasmàtic de 24h de la glucèmia, i elimina el ritme circadiari de la secreció d'insulina induïda per la glucosa. A més, causa una disminució de la resposta cel·lular del teixit adipós a la insulina i una reducció de la quantitat de GLUT4 al múscul i al teixit adipós [22].

Actualment la melatonina està comercialitzada com a complement alimentari (fins a dosi de 1,9 mg) o com a fàrmac (a dosis més elevades) per tractar l'insomni primari, i se sol prendre entre una i dues hores abans d'anar al llit i després d'haver ingerit algun aliment. Com hem dit, la melatonina està relacionada amb el metabolisme de la glucosa i hi ha estudis realitzats en humans que suggereixen que l'administració de melatonina altera la tolerància a la glucosa, ja que fa disminuir la sensibilitat a la insulina juntament amb una disminució d'alliberació d'insulina per part del pàncrees. Aquest efecte s'observa sobretot en persones que sopen tard, ja que els coincideix el pic postprandial amb l'administració de melatonina. Tanmateix, hi ha estudis que mostren resultats contradictoris a aquests i, per tant, és un aspecte que cal acabar d'estudiar bé, ja que és una hormona que cada cop s'administra més [42].

## - Insulina

En pacients normoglicèmics es detecta un augment diari d'insulinèmia durant el període de son. A més, en condicions de rutina constant, hi ha variacions circadiàries d'insulinèmia, amb valors màxims durant el matí subjectiu. Tanmateix, en un individu sa, la resposta insulínica a una ingesta oral de glucosa és més important durant la nit que al matí, però la tolerància a la glucosa a la nit és menor per una disminució de les cèl·lules en la sensibilitat a la insulina. Això podria estar relacionat amb els nivells d'adiponectina, que presenta nivells màxims coincidint amb la màxima tolerància a la glucosa [41,43].

## - Glucagó

La concentració plasmàtica de glucagó disminueix a la nit durant el període de son en pacients normoglicèmics. De la mateixa manera, en rosegadors, els nivells plasmàtics són més baixos durant el dia, moment corresponent al seu període d'inactivitat. A aquesta variació entre el dia i la nit se li ha de sumar el fet de que la ingesta de menjar estimula la secreció de glucagó [41].

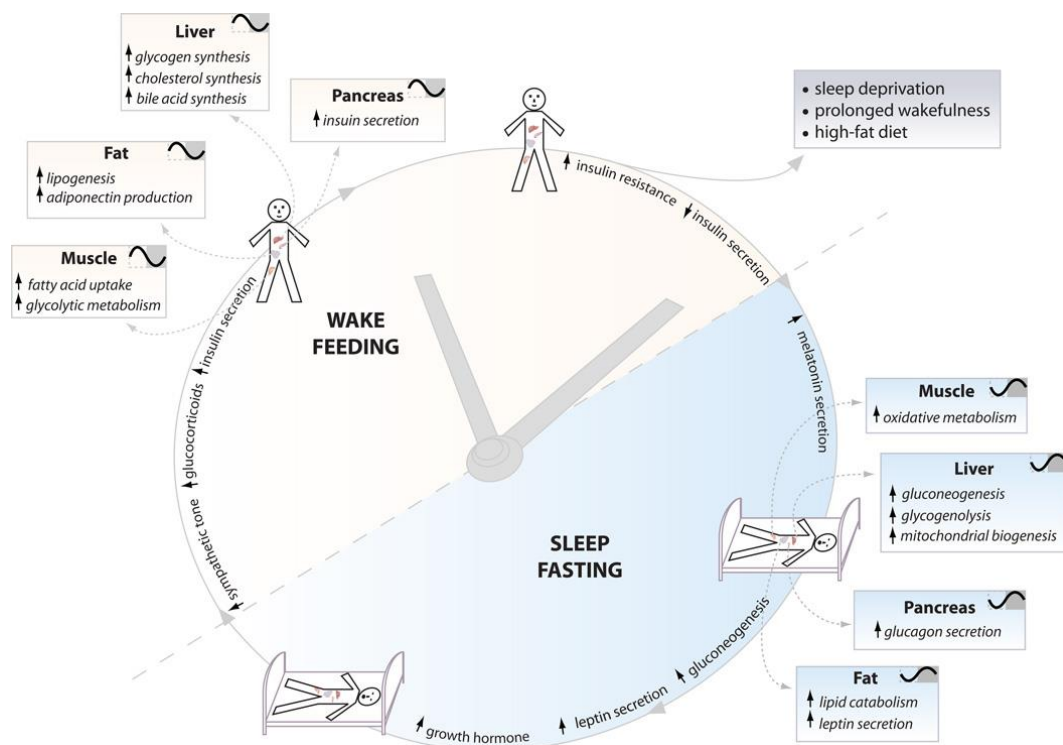


Figura 5.- Esquema de variacions observades en els nivells d'hormones i processos metabòlics al llarg del dia als diferents oscil·ladors perifèrics [44].

### 3.3. Oscil·lacions en les biomolècules

#### 3.3.1. Glucosa

La concentració de glucosa plasmàtica és resultat del balanç entre els *inputs* i la utilització. L'homeòstasi de la glucosa inclou la coordinació entre els mecanismes exògens (digestió i absorció) i els endògens (gluconeogènesi i utilització), i és el rellotge circadiari dels hepatòcits qui regula principalment l'homeòstasi de la glucosa, ja que s'encarrega de mantenir uns nivells plasmàtics adequats al llarg del dia. En general, durant el període d'activitat, la glucosa plasmàtica prové principalment de la ingesta, mentre que durant el període de son, en que s'està en dejú, la glucosa plasmàtica prové de la producció endògena de glucosa al fetge [1]. El perfil de la glucèmia en humans mostra pics després dels àpats i també cal destacar que en humans, com ja hem comentat quan parlàvem del rellotge del fetge, fa un pic al principi del període d'activitat, com a anticipació a les demandes d'aquest, i aquest pic va regit pel sistema circadiari [22].

D'altra banda, s'ha vist que la resposta a concentracions elevades de glucosa és major al matí i disminueix al llarg del dia. Aquesta variació és resultat de la diferent utilització de glucosa i sensibilitat a la insulina, amb un màxim d'utilització i sensibilitat al matí i després disminueix. De manera que si es fa el test de tolerància al vespre, hi ha major secreció d'insulina respecte al mateix test fet el matí, però hi ha una menor sensibilitat a la insulina, fet que dona com a resultat uns nivells majors de glucèmia al vespre que al matí [45].

Per provar si hi ha una regulació des del NSQ en els nivells de glucosa, es va fer un estudi en que s'alimentaven a rates amb sis àpats al dia i aquestes mostraven uns nivells de glucèmia amb un ritme de 24 hores. En canvi, quan se'ls van lesionar els NSQ, aquest ritme en els nivells de glucosa plasmàtica van desaparèixer. Per tant, el NSQ és capaç de regular el ritme de producció i utilització de la glucosa així com la secreció i sensibilitat a la insulina. El més probable és que ho faci via projeccions del sistema nerviós autònom a teixits com el fetge, múscul i pàncrees [22]. El rellotge del fetge té un paper important en la ritmicitat dels nivells de glucèmia basal. En la regulació del ritme del fetge, a part del NSQ, també hi ha altres factors que hi influeixen, com l'estrès o la llum ambiental. De fet, l'estrès pot arribar a emascarar el ritme endogen, i l'exposició a la llum durant diferents moments del dia pot augmentar els nivells de glucosa plasmàtica en animals nocturns [46].

A nivell molecular, s'ha vist que elements del rellotge molecular intervenen en la regulació dels nivells de glucosa, ja que ratolins amb el gen *Clock<sup>Δ19</sup>* tenen menor oscil·lació en els nivells de glucogen hepàtic i en l'expressió d'activitat de sintasa. A més, en ratolins amb el gen *BMAL1* bloquejat, desapareix l'expressió rítmica de gens reguladors de glucosa com el *PEPCK*, i hi ha una eliminació exagerada de glucosa. D'altra banda, els criptocromes *CRY1* i *CRY2* s'expressen rítmicament al fetge, el que modula la gluconeogènesi hepàtica. D'aquesta manera, una expressió elevada de *CRY1* durant la transició dia-nit redueix l'expressió de gens gluconeogènics propis del dejú, en sincronia amb un augment de concentració d'AMPc intracel·lular [22].

### 3.3.2. Lípids

La regulació dels lípids plasmàtics també està subjecta a variacions al llarg del dia, i podem observar variacions en els nivells d'aquests al llarg de les 24 hores. En ser hidrofòbics, els lípids són transportats units a apolipoproteïnes, i aquestes apolipoproteïnes també mostraran ritmes circadianis. En els nivells de lípids plasmàtics, per una banda s'ha vist que els TAG i el colesterol tenen concentracions basals elevades a la nit, i d'altra banda, s'ha vist que aquest pic nocturn va lligat a canvis en els nivells de la lipoproteïna ApoB i de la MTP, que mostren expressió rítmica i estan en fase amb els nivells de lípids plasmàtics. De fet, quan es mantenen ratolins en condicions de llum constant o en condicions de restricció de menjar, les variacions de la MTP i els lípids plasmàtics s'alteren, indicant que hi ha una regulació per la llum i el menjar. [22]

A part de variacions circadianes en els nivells plasmàtics de lípids i lipoproteïnes, també s'han observat variacions en la resposta postprandial a TAG, ja que una ingesta de lípids a la nit causa un increment dels TAG plasmàtics que roman elevat durant més temps que la resposta al mateix menjar durant el dia [1]. A més, l'absorció de lípids i colesterol també varia de manera circadiana, amb un increment de l'absorció en les hores d'activitat i disminució en les hores de descans [22]. Per altra banda, la regulació de la biosíntesi de lípids, el transport i la seva via catabòlica per obtenir energia també mostren ritmicitat circadiana. És el cas de l'expressió de gens involucrats en la biosíntesi de TAG com el *SREBP1c*, l'acetil CoA carboxilasa, l'acil CoA sintetasa, la sintasa d'àcids grassos i la proteïna d'unió a àcids grassos, que mostren variacions circadianes al fetge i al teixit adipós dels ratolins [39]. A més, la biosíntesi de colesterol també mostra variacions circadianes al fetge i a l'intestí, hi ha estudis que suggereixen que tant l'expressió com

l'activitat de l'HMG CoA reductasa, enzim limitant en la biosíntesi de colesterol, té ritme circadiari.

Com hem dit, el trencament dels àcids grassos i el transport també presenten variacions circadiàries. Això es produeix gràcies a oscil·lacions en l'expressió dels gens dels enzims implicats en la lipòlisi i la beta-oxidació. Per exemple, han mostrat ritmes circadiaris l'ATGL, HSL, la carnitina palmitoiltransferasa 1 i l'acil CoA deshidrogenasa. Per altra banda, també ha mostrat variacions la LPL, enzim que capta els TAG circulants i allibera àcids grassos lliures perquè els capti la cèl·lula. Aquest enzim està altament expressat al teixit adipós quan els lípids són emmagatzemats, i al múscul esquelètic quan els lípids són utilitzats. Per tant, la seva activitat té variacions circadiàries amb una fase oposada en aquests dos teixits, de manera que en rates, l'activitat de la LPL incrementa en el període de foscor al teixit adipós (per emmagatzemar), mentre que la seva activitat al múscul esquelètic incrementa durant el període de llum (per incrementar-ne l'oxidació). Així, en animals nocturns, els nivells d'àcids grassos circulants augmenten durant el període de llum (dejú) i disminueixen en el de foscor (alimentació).

Igual que controlava els nivells de glucosa, hi ha evidències de que el NSQ utilitza el sistema nerviós autònom per regular tots aquests ritmes del metabolisme de lípids. El teixit adipós està molt innervat per fibres simpàtiques i parasimpàtiques, i per una banda, l'activació del SNS causa lipòlisi, i per altra banda, l'activació del el parasimpàtic disminueix la captació d'àcids grassos al teixit adipós [22].

A nivell molecular, també s'ha vist que elements del rellotge molecular intervenen en l'expressió circadiària dels nivells de lípids. Per exemple, *Clock* a part de sobre la glucèmia, també intervé sobre l'homeòstasi de lípids, ja que ratolins amb aquest gen mutat desenvolupen hiperleptinèmia, hipertrigliceridèmia i elevats nivells de colesterol. Per una banda, s'ha vist que ratolins amb *Clock* mutat presenten alteració en l'expressió rítmica de gens involucrats en la síntesi de TAG i la lipòlisi, i per altra banda, es creu que pot afectar en la captació de lípids [22], ja que la variació en l'absorció de lípids no s'observa en els ratolins amb el gen *Clock<sup>Δ19</sup>*. A més, el gen *Clock* està relacionat amb l'expressió de MTP, ja que ratolins amb *Clock* mutat, tenen una elevada expressió de MTP. Així doncs, CLOCK regula negativament l'expressió de MTP [47].

Un altre gen involucrat en l'expressió circadiària dels nivells de lípids és *Bmal1*, ja que BMAL1 regula el ritme dels nivells de TAG plasmàtics. Això s'ha vist en ratolins amb

manca de *Bmal1*, que mostren una disminució de l'adipogènesi i de l'expressió de molts factors adipogènics o lipogènics com PPAR $\gamma$ , aP2, CCAAT, SREBP1a i FAS. Per contra, una sobreexpressió de BMAL1 al teixit adipós estimula el procés de síntesi de lípids. Els gens *Per* i *Cry* també hi estan implicats, ja que ratolins amb deficiència de *Per* i *Cry* també presenten alteracions al metabolisme de lípids. Per exemple, als ratolins sense *Per2* els disminueixen els nivells de TAG. Això és degut a que PER2 produeix inhibició de PPAR $\gamma$ . Per altra banda, una deficiència al *Cry* causa un increment de susceptibilitat a la dieta i indueix obesitat, perquè presenten una regulació a l'alça de gens associat a la captació de lípids i la lipogènesi, com Fas, Lpl, Acc1, Acsl4, Dgat1, Dgat2 i leptina [22].

A nivell hormonal, s'ha vist que les adipocines, hormones que deriven del teixit adipós i que regulen el metabolisme al cervell i teixits perifèrics, també tenen variació temporal, amb un ritme diürn. L'anàlisi de la secreció de leptina suggereix que hi ha un component rítmic en la secreció d'aquesta hormona, encara que hi ha molts altres factors que hi influeixen, com la ingesta i el ritme son-vigília [1].

## **4. Implicacions de les alteracions horàries en la nutrició**

### **4.1. Cronodisrupció**

Com hem vist, el sistema circadiari és molt important per controlar moltes de les funcions vitals i fan que es produeixin en el moment adequat. Malauradament, aquest sistema es pot desestructurar, i això es coneix com a cronodisrupció. En aquest cas, els ritmes es desincronitzen, bé sigui entre els ritmes interns de l'organisme o entre els de l'organisme i el del medi extern, i això pot tenir conseqüències per a la salut de la persona. Aquesta cronodisrupció es pot manifestar amb una pèrdua total o parcial de l'amplitud del ritme o també per un avançament o endarreriment de fase entre els perifèrics i el central o fins i tot una inversió de fase dels ritmes. El principal cronodisruptor és la presència de llum a la nit, però també ho poden ser menjar a segons quines hores i alguns tipus de conductes.

#### **4.1.1. Efecte de la llum constant**

Com hem dit, l'exposició a llum constant fa que les cèl·lules del NSQ es desincronitzin entre elles i aleshores el NSQ no és capaç de sincronitzar els senyals circadianis de la resta del cos, causant una cronodisrupció. Això s'observa en estudis fets amb rates en llum constant i alimentació *ad libitum*, en què s'ha vist que tant l'activitat motora com la ingesta són completament arítmiques al cap de 30 dies. Tot i això, si mantenim la llum

constant però per comptes d'alimentar *ad libitum* se'ls posen restriccions en la disponibilitat de menjar, sí que mostren un ritme en l'activitat locomotora, ja que les rates es tornen actives majoritàriament durant les hores amb disponibilitat de menjar. Així doncs, la ritmicitat perduda per una exposició a llum constant es pot recuperar gràcies a seguir un horari d'àpats regular.

A nivell genètics també observem aquesta recuperació en el ritme, ja que en condicions de llum constant i alimentació *ad libitum* el rellotge central manté l'expressió rítmica de *Bmal1* i *Rev-erba*, però perd la dels gens *Per1* i *Per2*; i en canvi, quan se les posa en condicions de restricció de menjar, recuperen la ritmicitat de *Bmal1* i *Rev-erba*. Els òrgans que recuperen més aquesta ritmicitat són el fetge i el duodè. Per tant, els senyals metabòlics no tenen significança sobre rellotge central quan s'està en condicions de llum constant, però sí que agafen importància quan la funció del NSQ està distorsionada, com en aquest cas en què està en condicions de llum constant, i qualsevol entrada que marqui un ritme tindrà importància per a la seva sincronització [48,49].

Si estar en llum constant altera el sistema circadiari, també la presència de llum a la nit causarà una cronodisrupció, encara que la intensitat no sigui la mateixa que quan és de dia. Tot i que no és habitual viure en condicions de llum constant, sí que hi ha persones que estan exposades a la llum mentre estan dormint a causa de les condicions ambientals. Això pot alterar el sistema circadiari i tenir conseqüències sobre la salut, com és el cas de l'efecte negatiu que té dormir amb llum sobre el metabolisme. En un estudi fet a 113.000 dones britàniques, en que se'ls va mirar l'índex de massa corporal, l'índex cintura-maluc, l'índex cintura-altura i la circumferència de la cintura, i es va veure que tots ells eren més elevats en aquelles dones que dormien amb presència de llum a l'habitació. Això mostra que l'exposició a la llum afecta al metabolisme i fa augmentar el greix i la massa corporal, encara que la ingesta calòrica sigui la mateixa, fet que pot estar relacionat amb que la presència de llum a la nit inhibeix la secreció de melatonina, hormona important en la funció metabòlica amb influència sobre els gens rellotge dels teixits perifèrics involucrats en el metabolisme [50].

#### **4.1.2. Efecte de l'alteració dels horaris i restriccions de les hores de son**

De la mateixa manera que quan tenim llum en hores del dia què hi hauria d'haver fosc, si alterem els horaris de dormir, també s'altera el sistema circadiari, ja que no correspon les hores teòriques en que l'organisme hauria de dormir amb el que fa a la pràctica. Això

podria ser el cas de persones que treballen a torns, o també de persones que es veuen obligades a viatjar freqüentment a llocs amb canvi d'horari, o persones que canvien d'horari al cap de setmana, i van a dormir i es lleven considerablement més tard al cap de setmana que durant la setmana. Si aquest trastorn d'horari va acompanyat de restricció en les hores de son, com és habitual, les conseqüències encara són pitjors.

Per exemple, en casos de *jet lag*, en què hi pot haver una alteració de l'horari brusca, el NSQ s'ha d'adaptar al nou horari, però també ho han de fer els rellotges perifèrics. En estudis s'ha vist que aquesta adaptació és més ràpida o més lenta segons el teixit. En un estudi amb ratolins sotmesos a un *jet lag* de 6 hores, en mirar la fase dels oscil·ladors perifèrics, no tots s'adapten de la mateixa manera i als primers dies van en diferent fase. A mesura que el ratolí es va adaptant al nou horari, els oscil·ladors perifèrics també, però n'hi ha que amb tres dies ja estan adaptats i d'altres que els costa més. De la mateixa manera, al NSQ tampoc totes les regions s'adapten igual de ràpides i per tant, el *jet lag* causa una desincronització interna fins que tots els oscil·ladors aconseguen posar-se en hora amb el nou horari, el que farà que els factors metabòlics no puguin actuar en sincronia i el metabolisme es vegi afectat [51].

Centrant-nos amb les alteracions que això causa al metabolisme, s'ha vist que restriccions en les hores de son juntament amb una disrupció circadiària causen un increment de la glucèmia postprandial i en dejú, per una disminució de secreció d'insulina. A més, s'ha vist que es redueix el metabolisme en descans i que augmenten els nivells de cortisol. Així doncs, una disminució de les hores de son juntament a una disrupció circadiària està associat amb una alteració del metabolisme i un increment del risc d'obesitat i diabetis. És possible que aquests efectes siguin per una manca de sincronia entre el rellotge central i els oscil·ladors perifèrics, i això suggereix que la sincronització central i perifèrica en els processos circadianis és necessària per a una regulació òptima de l'homeòstasi energètica en mamífers [40].

També s'ha vist que, tant quan hi ha una alteració del sistema circadiari, com quan hi ha una disminució de les hores de son, disminueixen els nivells de leptina i l'eficiència de la son (*figura 6*). Aquesta disminució observada en els nivells de leptina fa que la gana es vegi augmentada i disminueixi el consum energètic, i si l'alteració del ritme circadiari es manté crònica, podria contribuir al desenvolupament d'obesitat. Això corrobora la relació existent, ja comentada, entre una disminució en les hores de son i el risc d'obesitat, diabetis i hipertensió [51]. Així doncs, tant una alteració dels horaris com restriccions de

son poden causar alteracions del metabolisme. Aquest fet s'ha de tenir en compte en especial per a la població pediàtrica, ja que cada cop més nens pateixen restriccions de son, i això pot tenir a veure amb el considerable increment d'obesitat infantil als últims anys [40].

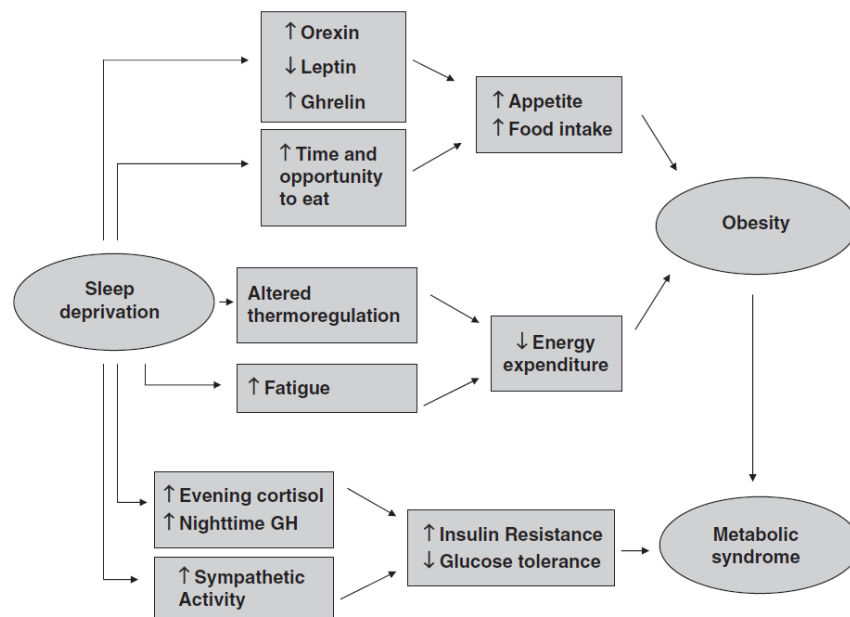


Figura 6.- Una reducció de les hores de son disminueix la secreció de leptina, i per tant augmenta a secreció d'orexines. A part, tenim més temps per menjar perquè estem més hores desperts, i el conjunt d'aquests factors fa que augmenti la gana i mengem més. A part, disminueix la despesa energètica perquè s'altera la termoregulació i augmenta la fatiga, el que fa que disminueixi l'activitat. Tots aquests factors faran que augmenti el risc d'obesitat, i aquesta pot evolucionar a síndrome metabòlic. D'altra banda, Incrementa el cortisol i l'activitat simpàtica, causant resistència a la insulina i una disminució en la tolerància a la glucosa, el que també contribuirà en el desenvolupament de síndrome metabòlic [52].

#### 4.2. Relació entre els horaris de l'alimentació i la llum

De la mateixa manera que alteracions en el ritme llum-fosc causen cronodisrupció i com a conseqüència, alteracions del metabolisme, menjar a un moment o altre del dia no serà acceptat igual pel nostre cos. No serà el mateix menjar en hores d'activitat que en hores que haurien de ser de repòs, ni tindrà el mateix efecte esmorzar, dinar o sopar a unes hores o altres. D'altra banda, també s'ha vist que la dieta pot influir sobre el rellotge circadiari, i restriccions en la disponibilitat del menjar, dietes riques en greixos i dietes hipocalòriques, poden arribar a modificar el rellotge.

#### **4.2.1. Menjar a la nit vs dia**

S'ha vist en estudis que només modificant l'hora dels àpats es pot modificar bastant el pes corporal. El cas extrem és alimentar a dos grups d'animals amb la mateixa activitat locomotora mitjana i la mateixa quantitat ingerida però uns alimentats amb una dieta rica en greixos durant la fase de foscor i els altres la mateixa dieta durant la fase de llum, i es veu que guanyen molt menys de pes aquells alimentats durant la foscor, la seva fase d'activitat, que aquells en que van ser alimentats durant la fase de llum. Així doncs, menjar en la fase de repòs augmenta la tendència a engreixar-se [53].

#### **4.2.2. Importància dels horaris d'esmorzar, dinar i sopar**

L'esmorzar sol ser l'àpat del dia més determinant de la fase dels oscil·ladors perifèrics, especialment del fetge, perquè es pren després del dejú més llarg al llarg de les 24 hores del dia. Per tant, és molt important esmorzar quan ens llevem, així ajudem a que els oscil·ladors perifèrics es posin en hora i vagin sincronitzats amb el central. A la vegada, si esmorzar ajuda a tenir un sistema circadiari estructurat, el metabolisme també se'n veurà beneficiat, i disminueix el risc de patir obesitat i síndrome metabòlica. No està clar quins són els nutrients responsables de la posada en hora dels rellotges perifèrics, sembla ser que el que té més efecte és la combinació d'hidrats de carboni amb proteïnes, però el que sí que s'ha vist és una preferència pels hidrats de carboni a l'hora d'esmorzar [54].

Pel mateix motiu, si l'esmorzar és important a l'hora de posar la fase en hora perquè és l'àpat que es produeix després d'un dejú més gran, sopar tard o menjar a mitja nit altera aquest període de dejú i per tant alterarà la fase dels rellotges perifèrics [54]. Respecte al dinar, com que és un àpat intermedi que no ve d'un dejú llarg, no té importància per sincronitzar la fase, però a la nostra societat és l'àpat principal, on s'ingereix major percentatge d'energia, i sí que s'ha vist que la resposta de l'organisme és diferent segons l'hora en que es dina. Per exemple, en un estudi en que s'esmorzava i sopava a la mateixa hora (8 i 20h respectivament) però es dinava a les 13h o a les 16:30h, es mostra que endarrerir l'horari de l'àpat principal causa una disminució del consum energètic en repòs abans del dinar, disminució de l'oxidació d'hidrats de carboni en dejú, disminució de la tolerància a la glucosa, un perfil de les concentracions de cortisol alterat i una disminució de la temperatura postprandial, i com a conseqüència, dinar a les 16:30 comparat amb les 13h augmenta el risc d'obesitat i diabetis [55].

#### 4.2.3. Restriccions en el menjar

Restriccions en el menjar afecten al rellotge dels teixits perifèrics com el fetge, ronyó, cor o pàncrees, i no té afectació al NSQ, causant llavors un desacoblament entre el rellotge central i els perifèrics. A la vegada, quan es torna a un règim normal d'alimentació, el rellotge central resincronitza als perifèrics i tornen a anar tots en una mateixa fase. Per tant, quan hi ha disponibilitat de menjar durant el dia o la fase d'activitat normal, el NSQ sincronitza els oscil·ladors perifèrics a través d'hormones, la temperatura... Però quan el menjar només està disponible durant la fase en que els animals estarien inactius, els senyals de quan mengen o de la manca de menjar actua com a *Zeitgeber* dominant en els oscil·ladors perifèrics, fet que provoca desincronització entre el central i els perifèrics, ja que el central no és afectat per l'alimentació quan té la llum com a *Zeitgeber*. En humans això passa en aquelles persones amb tendència a menjar a la nit, i s'ha vist que tenen més tendència a patir alteracions metabòliques com a causa d'aquesta desincronització entre el rellotge central i els perifèrics. A més, això també seria una explicació del que passa en el *jet lag*, ja comentat [56].

#### 4.2.4. Dietes hipocalòriques i hipercalòriques

Una dieta hipocalòrica de manera crònica és un *Zeitgeber* suficientment potent per modificar la sincronització dels NSQ. Independentment de l'hora en que es faci la ingesta es produeix un avançament de fase del cicle son-vigília així com del ritme de la melatonina i de la temperatura corporal. Com a conseqüència, els animals nocturns es tornen parcialment diürns i viceversa. Per tant, pacients amb desnutrició greu, dietes hipocalòriques per perdre pes o anorèxia nerviosa poden modificar la seva organització temporal interna [31,40].

Per contra, una dieta rica en greixos altera el període del rellotge central dels ratolins quan estan en curs lliure i consumeixen més menjar durant el període de llum que durant el de fosc (període en que haurien de consumir més tenint en compte que són animals nocturns), de manera que el consum extra d'energia es produeix exclusivament durant el període de llum. En aquests animals alimentats amb una dieta rica en greixos, les variacions circadiàries de *Rora* i *Rxra* estan reduïdes. A més, aquesta disminució es produeix en la mateixa direcció que la disminució observada en *Bmal1*. Per tant, una sobrecàrrega lipídica provocada per una dieta rica en greix modifica l'organització

temporal dels òrgans perifèrics així com el rellotge central. Al rellotge central l'afecta fent que la seva posada en hora sigui més lenta [57].

## **5. Recomanacions per a la prevenció de l'obesitat i la síndrome metabòlica**

Amb tot plegat, podem veure que quan el NSQ es pot sincronitzar amb la llum ambiental i pot enviar informació als altres òrgans a través de la conducta, hormones i el sistema nerviós autònom, tot l'organisme actua en sincronia i amb un metabolisme adequat als requeriments necessaris de cada moment del dia. Tanmateix, aquesta sincronia no sempre és possible, ja que hi ha casos en què, per diversos motius, com pot ser la presència de llum a la nit, alteracions dels horaris de son o alteracions en els horaris dels àpats, es produeix una cronodisrupció. Com que aleshores el metabolisme no es podrà adaptar a les circumstàncies, es veurà perjudicat i augmentarà el risc de patir obesitat, diabetis i fins i tot, síndrome metabòlica.

Actualment s'estan fent molts estudis epidemiològics que demostren que la prevalença de l'obesitat, la diabetis i la síndrome metabòlica va en augment any rere any a nivell mundial, amb especial preocupació a nivell de la població pediàtrica. Tot i que hi ha molts factors que influeixen a aquest augment, com és l'increment del sedentarisme i un augment de calories ingerides, en aquest treball hem pogut veure que hi ha una estreta relació entre l'augment d'obesitat i síndrome metabòlica i alteracions en el sistema circadiari com són la disminució de les hores de son, menjar a deshores, horaris d'anar a dormir variables, saltar-se l'esmorzar o la presència de llum a la nit.

Veient la importància de què existeixi un sistema circadiari, ja que el nostre cos té unes necessitats o unes altres segons el moment del dia, és important que la població agafem consciència i ajudem al nostre cos a seguir aquest horari, ja que com hem vist, tot funciona molt millor si ho fem a les hores adequades. Amb tot el que hem vist al treball podem recomanar que a nivell personal, s'eviti dormir amb presència de llum a la nit i que se segueixin uns horaris el màxim regulars possibles, i evitar que al cap de setmana s'inverteixi l'horari que s'ha tingut durant la setmana.

Pel que fa als àpats, no s'ha pogut demostrar si és millor una composició de nutrients a unes hores o altres, tot i que sembla important ingerir hidrats de carboni a l'esmorzar, però sí que s'ha demostrat la importància de l'horari dels àpats. Ens estem acostumant a seguir una sèrie de mals hàbits en els àpats que no afavoreixen un bon funcionament del

sistema circadiari, com és el cas d'un percentatge important de la població que no esmorza durant les primeres hores després de llevar-se, quan s'ha vist que és l'àpat més important per a sincronitzar el sistema circadiari i fer possible que els oscil·ladors perifèrics vagin en sincronia amb el central i, per tant, amb la llum exterior. A la vegada, contràriament a com està organitzada la nostra societat, en què tant al migdia com al vespre se surt de treballar molt tard, s'hauria de procurar dinar cap a les 13 hores i sopar cap a les 20 hores, i no com es veu obligada gran part de la població espanyola a dinar cap a les 15 i sopar cap a les 22 hores, ja que s'han relacionat aquests horaris amb un increment en la incidència d'obesitat, diabetis i síndrome metabòlica.

També cal fer esment als perjudicis de seguir dietes hipocalòriques no regulades per un expert, ja que poden provocar un avançament de fase del ritme i fan que es tingui son abans del que s'hauria i llavors també s'avanci l'hora de llevar-se, causant alteracions en la sincronització global. Per contra, en aquelles persones que segueixen una dieta rica en greixos i per tant, hipercalòrica, s'ha vist que tenen més tendència a menjar en hores de foscor i a més, causa una disminució de la capacitat sincronitzadora de la llum i per tant una posada en hora més lenta. Tot això causarà per una banda, si mengen en hores de foscor, encara major tendència a l'obesitat, a part de la ja causada pel fet de que la dieta sigui hipercalòrica, i per altra banda, una menor capacitat del rellotge circadiari a adaptar-se a la situació ambiental.

A part d'actuacions a nivell personal, cal destacar el perjudici que suposa per la salut treballar a torns, ja que entre aquests treballadors el percentatge dels que pateixen obesitat, diabetis o que arriben a desenvolupar síndrome metabòlica és major que en la població en general i per tant seria convenient revisar les empreses que fan aquests tipus de contracte i estudiar si és estrictament necessari fer passar els treballadors per aquestes condicions. És evident que, tal i com està organitzada la societat actualment, és inevitable que hi hagi treballadors a torns, però es pot intentar que els horaris establerts afectin al menor mesura possible el sistema circadiari del treballador. De la mateixa manera, també han d'anar en compte aquelles persones que han de viatjar a llocs amb bruscos canvis d'horaris, ja que seria una situació similar a la dels treballadors a torns i també poden tenir afectació sobre el metabolisme. És important que aquestes persones tinguin una cura especial de la seva salut, que cuidin la seva dieta, facin exercici i intentin dormir les hores necessàries, encara que no sigui durant la nit.

Igual que a nivell de prevenció de l'obesitat podem actuar amb unes bones pràctiques a nivell cronobiològic, una intervenció regulant els horaris dels àpats i de son poden afavorir en el tractament de l'obesitat, en que ja es té el sistema circadiari alterat, i intervenir en els ritmes de son-vigília i els de l'alimentació pot ajudar a obtenir uns millors resultats en el tractament. A més, com que els gens del rellotge circadiari i el metabolisme estan relacionats, una identificació dels polimorfismes dels gens rellotge pot predir la susceptibilitat a l'obesitat i a la pèrdua de pes i així tenir-ho en compte en planejar l'abordatge terapèutic. Per exemple, s'ha demostrat que un polimorfisme del gen *CLOCK* (rs1801260) pot ajudar-nos a predir el resultat de la reducció de pes corporal dels pacients.

A part, hi ha fàrmacs agonistes de la melatonina (ramelteon i agomelatina) que sembla ser que milloren la ritmicitat circadiària. Tot i així, el seu efecte no està clar, ja que també s'ha associat la ingesta de melatonina amb el desenvolupament d'intolerància a la glucosa. A part, altres solucions no farmacològiques establint horaris regulars de despertar-se, àpats i exposició a la llum i exercici regular adequats [40].

En definitiva, és fonamental aconseguir una exposició regular a la llum i una regulació òptima del son per tenir un ritme adequat del cicle son-vigília, ja que s'ha relacionat l'insomni i la inestabilitat en els horaris de dormir amb alteracions en el metabolisme de glucosa i lípids, així com amb el desenvolupament de síndrome metabòlic. A més, és important establir un horari regular dels àpats, perquè com ja hem comentat, aquelles persones amb tendència a fer els àpats més tard tenen tendència a patir obesitat. Així mateix, com hem vist, restriccions en la disponibilitat del menjar milloren la sincronització del sistema circadiari. A part, també pot ser beneficiós fer exercici, tant pels efectes directes sobre l'organisme, com perquè s'ha vist que s'associa a una millor qualitat de son a la nit.

## VIII. Conclusions

- La llum és captada per les cèl·lules ganglionars de la retina que via tracte retinohipotalàmic envien informació de la intensitat lumínica ambiental al nucli supraquiasmàtic, una xarxa neuronal que sincronitzada per la llum marcarà un ritme de 24 hores al nostre cos, afectant a diferents variables, entre les quals, les metabòliques.
- La influència de la llum sobre el metabolisme a través del sistema circadiari es veu expressada al funcionament dels rellotges moleculars dels diferents òrgans implicats en el metabolisme, com són l'estómac, l'intestí, el fetge, el pàncrees i el teixit adipós, que seguiran unes funcions o altres segons el moment del dia. Com a conseqüència, es veuran oscil·lacions circadiàries en la secreció de diferents hormones implicades en el metabolisme.
- Degut a totes aquestes oscil·lacions, en la glucosa plasmàtica s'observa un pic abans de llevar-nos, com a anticipació a la fase d'activitat. A més, la tolerància a la glucosa varia segons l'hora del dia que es faci la ingesta, sent millor tolerada al matí que al vespre.
- Respecte als lípids, tant els TAG com el colesterol com els àcids grassos lliures circulants augmenten a la nit en humans. A més, el seu metabolisme també dependrà del teixit on estiguin, ja que durant el període d'activitat es farà emmagatzematge al teixit adipós, mentre que en període de son, al múscul s'incrementa l'oxidació dels àcids grassos, ja que són la seva font d'energia.
- L'exposició a llum constant, alteració dels horaris i restriccions en les hores de son poden causar cronodisrupció, amb conseqüències sobre el metabolisme, observant entre aquesta població un major percentatge d'obesitat, diabetis i síndrome metabòlica.
- L'horari dels àpats també és important per a un bon funcionament del sistema circadiari, mostrant una major tendència a obesitat i diabetis en les que no esmorzen i/o les que dinen i/o sopen tard.
- Restriccions en el menjar, dietes hipocalòriques i dietes hipercalòriques poden afectar la fase del sistema circadiari. Restriccions en el menjar fan un efecte de *Zeitgeber* sobre els oscil·ladors perifèrics i això pot causar desincronització entre els perifèrics i el central. Una dieta hipocalòrica provoca un avançament de fase i una hipercalòrica, provoca que augmenti el consum nocturn i que al rellotge li costi més posar-se en hora.

- Amb tot això, podem recomanar a la població que procurin tenir una exposició regular a la llum i que evitin l'exposició a llum a la nit. També és important que ingereixin com a mínim tres àpats al dia, idealment cap a les 8 hores l'esmorzar, a les 13 hores el dinar i a les 20 hores, el sopar. A més, que s'intenti seguir un horari regular d'anar a dormir, sense masses diferències entre la setmana i el cap de setmana.

## IX. Bibliografia

- [1] Johnston JD. Physiological responses to food intake throughout the day. *Nutr Res Rev* 2014;27:107-18.
- [2] Hattar S, Liao HW, Takao M, Berson DM, Yau KW. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. *Science* 2002;295:1065-70.
- [3] Feigl B, Zele AJ. Melanopsin-Expressing Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells in Retinal Disease. *Optom Vis Sci* 2014;91:894-903.
- [4] Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis* 2016;22:61-72.
- [5] Holzman DC. What's in a color? The unique human health effects of blue light. *Environ Health Perspect* 2010;118.
- [6] Cermakian N, Sassone-Corsi P. Environmental stimulus perception and control of circadian clocks. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:359-65.
- [7] Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:521-6.
- [8] Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010;106:447-62.
- [9] Moga MM, Moore RY. Organization of neural inputs to the suprachiasmatic nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 1997;389:508-34.
- [10] Leak RK, Card JP, Moore RY. Suprachiasmatic pacemaker organization analyzed by viral transynaptic transport. *Brain Res* 1999;819:23-32.
- [11] Leak RK, Moore RY. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *J Comp Neurol* 2001;433:312-34.
- [12] Glass JD, Grossman GH, Farnbauch L, DiNardo L. Midbrain raphe modulation of nonphotic circadian clock resetting and 5-HT release in the mammalian suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 2003;23:7451-60.
- [13] Oosterman JE, Kalsbeek A, la Fleur SE, Belsham DD. Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;308:R337-50.
- [14] Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol* 2012;349:91-104. doi:10.1016/j.mce.2011.09.003.
- [15] Lucas RJ, Freedman MS, Muñoz M, Garcia-Fernández JM, Foster RG. Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors. *Science* 1999;284:505-7.

- [16] Yi C-X, van der Vliet J, Dai J, Yin G, Ru L, Buijs RM. Ventromedial arcuate nucleus communicates peripheral metabolic information to the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology* 2006;147:283-94.
- [17] Cagampang FR, Bruce KD. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism. *Br J Nutr* 2012;108:381-92.
- [18] Amir S, Lamont EW, Robinson B, Stewart J. A circadian rhythm in the expression of PERIOD2 protein reveals a novel SCN-controlled oscillator in the oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis. *J Neurosci* 2004;24:781-90.
- [19] Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience* 2014;264:76-87.
- [20] Challet E, Mendoza J. Metabolic and reward feeding synchronises the rhythmic brain. *Cell Tissue Res* 2010;341:1-11.
- [21] Buijs RM, la Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L, Mettenleiter TC, et al. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 2003;464:36-48.
- [22] Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol* 2015;418:74-88.
- [23] Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006;15:271-7.
- [24] Sahar S, Sassone-Corsi P. Metabolism and cancer: the circadian clock connection. *Nat Rev Cancer* 2009;9:886-96.
- [25] Sato TK, Yamada RG, Ukai H, Baggs JE, Miraglia LJ, Kobayashi TJ, et al. Feedback repression is required for mammalian circadian clock function. *Nat Genet* 2006;38:312-9.
- [26] Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *J Biol Rhythms* 2005;20:391-403.
- [27] Aguilar-Arnal L, Hakim O, Patel VR, Baldi P, Hager GL, Sassone-Corsi P. Cycles in spatial and temporal chromosomal organization driven by the circadian clock. *Nat Struct Mol Biol* 2013;20:1206-13.
- [28] Pan X, Hussain MM. Diurnal regulation of microsomal triglyceride transfer protein and plasma lipid levels. *J Biol Chem* 2007;282:24707-19.
- [29] Pan X, Zhang Y, Wang L, Hussain MM. Diurnal regulation of MTP and plasma triglyceride by CLOCK is mediated by SHP. *Cell Metab* 2010;12:174-86.
- [30] Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:15172-7.

- [31] Froy O, Miskin R. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: Implications for aging and longevity. *Aging (Albany NY)* 2010;2:7-27.
- [32] Doi R, Oishi K, Ishida N. CLOCK regulates circadian rhythms of hepatic glycogen synthesis through transcriptional activation of Gys2. *J Biol Chem* 2010;285:22114-21.
- [33] Pan X, Hussain MM. Clock is important for food and circadian regulation of macronutrient absorption in mice. *J Lipid Res* 2009;50:1800-13.
- [34] Swanson G, Forsyth CB, Tang Y, Shaikh M, Zhang L, Turek FW, et al. Role of intestinal circadian genes in alcohol-induced gut leakiness. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1305-14.
- [35] Reddy AB, Karp NA, Maywood ES, Sage EA, Deery M, O'Neill JS, et al. Circadian orchestration of the hepatic proteome. *Curr Biol* 2006;16:1107-15.
- [36] Davidson AJ, Castañón-Cervantes O, Stephan FK. Daily oscillations in liver function: diurnal vs circadian rhythmicity. *Liver Int* 2004;24:179-86.
- [37] Kalsbeek A, Yi C-X, La Fleur SE, Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:402-10.
- [38] Gachon F, Olela FF, Schaad O, Descombes P, Schibler U. The circadian PAR-domain basic leucine zipper transcription factors DBP, TEF, and HLF modulate basal and inducible xenobiotic detoxification. *Cell Metab* 2006;4:25-36.
- [39] Shostak A, Meyer-Kovac J, Oster H. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes* 2013;62:2195-203.
- [40] Gómez-Abellán P, Madrid J. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr* 2012;59:50-61.
- [41] Challet E. Cronobiología. Bases y aplicaciones en la nutrición. 1a ed. Madrid: Panamericana; 2012.
- [42] Rubio-Sastre P, Scheer FAJL, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Garaulet M. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep* 2014;37:1715-9.
- [43] Gómez-Abellán P, Gómez-Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campion J, Martínez JA, et al. Circadian expression of adiponectin and its receptors in human adipose tissue. *Endocrinology* 2010;151:115-22.
- [44] Bass J, Takahashi JS. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2010;330:1349-54.
- [45] Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN. Diurnal variation in glucose tolerance. Cyclic suppression of insulin action and insulin secretion in normal-weight, but not obese, subjects. *Diabetes* 1992;41:750-9.

- [46] Ando H, Ushijima K, Shimba S, Fujimura A. Daily fasting blood glucose rhythm in male mice: A role of the circadian clock in the liver. *Endocrinology* 2015;157:en.2015-1376.
- [47] Kim TW, Jeong J-H, Hong S-C. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol* 2015;2015:591729.
- [48] Polidarová L, Sládek M, Soták M, Pácha J, Sumová A. Hepatic, duodenal, and colonic circadian clocks differ in their persistence under conditions of constant light and in their entrainment by restricted feeding. *Chronobiol Int* 2011;28:204-15.
- [49] Nováková M, Polidarová L, Sládek M, Sumová A. Restricted feeding regime affects clock gene expression profiles in the suprachiasmatic nucleus of rats exposed to constant light. *Neuroscience* 2011;197:65-71.
- [50] McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. The relationship between obesity and exposure to light at night: Cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol* 2014;180:245-50.
- [51] Davidson AJ, Castanon-Cervantes O, Leise TL, Molyneux PC, Harrington ME. Visualizing jet lag in the mouse suprachiasmatic nucleus and peripheral circadian timing system. *Eur J Neurosci* 2009;29:171-80.
- [52] Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes* 2010;34:1667-83.
- [53] Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:2100-2.
- [54] Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. *Curr Nutr Rep* 2014;3:204-12.
- [55] Bandín C, Scheer FAJL, Luque AJ, Ávila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:828-33.
- [56] Damiola F, Le Minli N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 2000;14:2950-61.
- [57] Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, et al. High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice. *Cell Metab* 2007;6:414-21.