

Sueño, ciclos circadianos y obesidad

Sleep, Circadian Cycles and Obesity

Rubén de León Arcila.*

*Coordinador Clínico de Educación e Investigación en la Unidad de Medicina Familiar No. 9. Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Querétaro. (México)

Recibido: 24-02-2018

Aceptado: 17/05/2018

Correspondencia: Dr. Rubén de León Arcila **Correo electrónico:** rdeleonarcila@hotmail.com

La obesidad es una enfermedad de curso crónico que tiene como origen una cadena causal compleja, de etiología multifactorial, donde interactúan factores genéticos, sociales y ambientales, incluyendo estilos de vida así como determinantes sociales y económicos.¹ En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en México ENSANUT 2016 se evaluó la prevalencia de sobrepeso y obesidad, donde en adultos mayores de 20 años de edad siete de cada 10 adultos (prevalencia combinada de 72.5%) continúa padeciendo exceso de peso (sobrepeso u obesidad) respecto a la cifra de 2012 de 71.2%.

Se ha observado un aumento en las cifras de sobrepeso y obesidad en mujeres adultas (prevalencia combinada de 75.6%). Este incremento es mayor en zonas rurales (aumento de 8.4%) que en zonas urbanas (aumento de 1.6%). En hombres adultos (prevalencia combinada de 69.4%) se observa un incremento continuo en zonas rurales, en el que la prevalencia de sobrepeso y obesidad (67.5%) aumentó 10.5% respecto a 2012.²

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. En el mundo, se ha producido un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos (que son ricos en grasa, sal y azúcares, pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes), y un descenso en la actividad física (como resultado de la naturaleza cada vez más sedentaria de muchas formas de trabajo, de los nuevos modos de desplazamiento y de una creciente urbanización).³

La obesidad es una consecuencia de muchos factores de riesgo, como el aumento del consumo de energía y reducción del ejercicio físico, muchos estudios también implican inflamación crónica de bajo grado, aterosclerosis y la hipertensión. Asociación con diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular, apoplejía y enfermedad de la vesícula biliar, algunas formas de cáncer, osteoartritis y problemas psicosociales.⁴

Asociación con otros trastornos metabólicos como hiperglucemia e hipertrigliceridemia, enfermedad hepática crónica, como enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD por sus siglas en inglés), las enfermedades cardiovasculares tienen factores de riesgo metabólicos comunes y tienen un 3,7% de mortalidad; Individuos con NAFLD fueron mayores, predominantemente varones, y más probabilidades de ser hispanos. También tuvieron una mayor prevalencia de todos los componentes de Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.⁴

Ciclos circadianos

Debido a la rotación de la Tierra alrededor de su eje, todos los organismos están sometidos a exposiciones cíclicas a la luz, la temperatura, disponibilidad de alimentos y sustancias potencialmente tóxicas, por ello, todo ser vivo ha aprendido a anticipar y adaptarse a estos cambios periódicos en su entorno, mediante la adquisición de un sistema de mantenimiento de tiempo interno⁵.

El ciclo circadiano es un proceso fisiológico y de comportamiento con una periodicidad recurrente de aproximadamente 24 hrs el cual es generado por un marcapasos biológico endógeno, el cual, controla una variedad de procesos biológicos tales como, ciclo sueño-vigilia, temperatura corporal, alimentación, secreción hormonal y regulación del ciclo celular⁶.

El núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo anterior es el reloj biológico principal que genera los ritmos circadianos y transmite señales al organismo para que todos los tejidos oscilen coordinadamente en armonía, los dirige y les transmite ritmicidad mediante la secreción cíclica de hormonas y la actividad del sistema nervioso autónomo⁷. Su principal sincronizador es la oscilación de luz a lo largo del día⁸. El estímulo de luz es captado por fotoreceptores en la retina de un individuo, dicha señal es transmitida al hipotálamo mediante el tracto retinohipotalámico hasta el NSQ⁵; desde este núcleo, la información viaja posteriormente a la columna mediodorsal de la médula espinal hasta células ganglionares. Aunque la entrada luminosa (cambios luz/oscuridad) sea la principal señal entrante al NSQ, existen otras entradas periódicas, como el horario de las comidas (ingesta/ayuno) y el ejercicio programado (actividad/reposo), capaces de poner en hora el sistema circadiano de los mamíferos⁹. Asimismo, la sociedad moderna impone desafíos para el momento y la duración apropiados (o incluso la calidad) del ciclo de sueño / vigilia. Estos incluyen horarios de trabajo y estilo de vida, así como exposición inapropiada a la luz o a los alimentos¹⁰.

Cerca del 75% de genes humanos vinculados con enfermedades, tienen su homólogo en el genoma de la mosca de la fruta y el 50% de las secuencias de proteínas de la mosca tiene su homólogo en mamíferos¹¹. Por lo que el modelo de la *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta) ofrece ventajas de baja redundancia genética, simplicidad funcional y la capacidad de realizar pantallas genéticas a gran escala, para comprender la naturaleza molecular de los ritmos circadianos. A partir de 1970 y el descubrimiento de los genes involucrados en los ritmos circadianos; Periodo, Frecuencia y Eterno (Period, Clock y Timeless), se logran avances en su entendimiento, su expresión, regulación y retroalimentación para asegurar ritmos fuertes y precisos¹².

Se han identificado grupos especializados de neuronas en el cerebro como mediadores clave de los ritmos circadianos, estudios realizados en la *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), identifican el "reloj circadiano" alojado en siete grupos neuronales, que se definen por su expresión de proteínas circadianas, así como la presencia de proteínas reguladoras que se expresan diferencialmente dando lugar a "relojes locales" dentro de la red que, sin embargo, convergen para regular los ritmos de comportamiento coherentes. Dichos autores analizan y discuten cómo la comunicación dentro de la red circadiana se cruza con los mecanismos bioquímicos intracelulares para finalmente especificar los ritmos conductuales¹³.

Otro estudio identifica que un subconjunto de neuronas del reloj dorsal (DNI) son potentes células promotoras del sueño que liberan glutamato para inhibir directamente las neuronas clave del marcapasos. Los resultados revelaron que las neuronas DNI eran más activas en hombres que en mujeres, consistente con el hallazgo de que las moscas macho duermen más durante el día. La actividad de DNI también se ve reforzada por la temperatura elevada, consistente con la capacidad de temperaturas más altas para aumentar el sueño. Estos nuevos enfoques indican que los DNI tienen un efecto importante en el ciclo sueño-vigilia de la mosca e integran información ambiental en el programa molecular circadiano¹⁴.

El sueño está, en parte, regulado por el reloj circadiano, que asegura el momento adecuado del sueño, pero la cantidad y la calidad del sueño también están determinados por otros mecanismos que aseguran un equilibrio homeostático entre el sueño y el despertar. El sueño también está sujeto a la regulación por factores tales como la disponibilidad de alimentos, el estrés y el entorno social¹².

Uno de estos factores es el insomnio que en su variedad de despertares nocturnos se aprecia que éstos aumentan principalmente en la segunda mitad de la noche y pueden alterar el ciclo circadiano, en adultos mayores debido a la disminución de onda delta con la edad¹⁵.

El sueño se define como un estado reversible de disminución en la sensibilidad y motricidad del individuo, el cual es regulado e influenciado por el ciclo circadiano de un individuo; el estímulo más importante para esta regulación a cargo del núcleo supraquiasmático es la luz ambiental que dará lugar al aumento o disminución de la síntesis y secreción de melatonina de la glándula pineal.

El sueño es un estado activo generado en estructuras cerebrales y redes neuronales complejas las cuales se dividen en aquellas que originan el sueño y aquellas que suscitan el periodo de vigilia. Las estructuras asociadas a la inducción del sueño incluyen el núcleo ventrolateral preóptico (VLPO) y el núcleo preóptico medial (MnPo)¹⁶ cuyas neuronas son inhi-

bidoras y utilizan GABA como neurotransmisor principal y están conectadas directa o indirectamente de forma recíproca con los principales núcleos implicados en el mantenimiento de la vigilia: locus coeruleus (LC), núcleo del rafe dorsal, el núcleo tuberomamilar (TMN), sustancia nigra (SN), núcleo pedunculopontino (PPN)¹⁷ cada uno con un sistema neurotransmisor específico (noradrenalina, serotonina, histamina, acetilcolina).

Los trastornos del ciclo circadiano se producen cuando la sincronización entre el medio ambiente externo y las señales y los procesos fisiológicos internos se pierde. Esta puede dar lugar a una pérdida total de la ritmicidad, una reducción de la amplitud del ritmo o en diferencias de fase entre el SCN y relojes periféricos⁵. Los trastornos del ciclo circadiano pueden consistir en un retraso en la fase del sueño, un adelanto en la fase del sueño, ciclo sueño-vigilia irregular, jet lag y cambios de turno de trabajo o turnos nocturnos.

Retraso en la fase del sueño

Incapacidad crónica y recurrente para dormir y despertar a un horario convencional, lo cual resulta en dificultad para conciliar el sueño y excesiva somnolencia durante el día, principalmente durante el trascurso de la mañana⁶; los individuos duermen entre la 1:00am y 6:00am y despiertan al mediodía. Se presenta con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, con una prevalencia de 7 a 16%¹⁸. Dentro de los mecanismos fisiopatológicos responsables de esta alteración se enlistan 1) disminución de la respuesta a la luz en la mañana, 2) mayor exposición y sensibilidad a la luz durante la noche y 3) un ciclo circadiano largo¹⁸.

Adelanto en la fase del sueño

Incapacidad crónica o recurrente para mantenerse despierto hasta un horario convencional en conjunto con despertar a un horario más temprano que el deseado⁶; los individuos se esfuerzan por mantenerse despiertos entre las 6:00pm y las 9:00pm y con frecuencia despiertan entre las 2:00am y las 5:00am. Más frecuente en adultos mayores, con una prevalencia del 1-7% en este grupo de edad, y del 1% en la población general. Los mecanismos fisiopatológicos que definen esta alteración son 1) mayor sensibilidad para captar luz en la mañana y 2) la presencia de un acortamiento en el ciclo circadiano del individuo ligado a mutaciones en los genes hPer2 y delta caseína cinasa¹⁸.

Cambio de turno

Se define cambio de turno cuando se requiere trabajar fuera de horarios convencionales (8am a 6pm). Es caracterizado por la presencia de insomnio y/o somnolencia excesiva cuando es requerido trabajar durante un horario de sueño habitual¹⁹. Los mecanismos fisiopatológicos se establecen por la oposición de los horarios de sueño y trabajo con el ciclo circadiano endógeno normal, resultando en un acortamiento del ciclo del sueño de 1-4 hrs, lo cual repercute negativamente en su desempeño laboral y salud integral asociándose con mayor frecuencia a abuso de sustancias, fatiga crónica, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales⁶.

Jet lag

Se caracteriza por un desaliño en el ciclo circadiano endógeno tras viajar varias zonas horarias, cursando con somnolencia durante el día e insomnio recurrente. Clínicamente se presenta malestar general, trastornos de sueño, hiporexia, ansiedad e irritabilidad 1-2 días posteriores al viaje. La severidad de los síntomas dependerá del número de zonas horarias cruzadas y la dirección del viaje, siendo más difícil la adaptación en viajes al oriente⁶.

El Sueño

El sueño se define como un estado reversible de disminución en la sensibilidad y motricidad del individuo, el cual es regulado e influenciado por el ciclo circadiano de un individuo; el estímulo más importante para esta regulación a cargo del núcleo supraquiasmático es la luz ambiental que dará lugar al aumento o disminución de la síntesis y secreción de melatonina de la glándula pineal. El sueño es un estado activo generado en estructuras cerebrales y redes neuronales complejas las cuales se dividen en aquellas que originan el sueño y aquellas que suscitan el periodo de vigilia. Las estructuras asociadas a la inducción del sueño incluyen el núcleo ventrolateral preóptico (VLPO) y el núcleo preóptico medial (MnPo)¹⁶ cuyas neuronas son inhibitorias y utilizan GABA como neurotransmisor principal y están conectadas di-

recta o indirectamente de forma recíproca con los principales núcleos implicados en el mantenimiento de la vigilia: locus coeruleus (LC), núcleo del rafe dorsal, el núcleo tuberomamilar (TMN), sustancia nigra (SN), núcleo pedunculopontino (PPN)¹⁷ cada uno con un sistema neurotransmisor específico (noradrenalina, serotonina, histamina, acetilcolina).

Los trastornos del ciclo circadiano se producen cuando la sincronización entre el medio ambiente externo y las señales y los procesos fisiológicos internos se pierde. Esta puede dar lugar a una pérdida total de la ritmicidad, una reducción de la amplitud del ritmo o en diferencias de fase entre el SCN y relojes periféricos⁵. Los trastornos del ciclo circadiano pueden consistir en un retraso en la fase del sueño, un adelanto en la fase del sueño, ciclo sueño-vigilia irregular, jet lag y cambios de turno de trabajo o turnos nocturnos.

RETRASO EN LA FASE DEL SUEÑO

Incapacidad crónica y recurrente para dormir y despertar a un horario convencional, lo cual resulta en dificultad para conciliar el sueño y excesiva somnolencia durante el día, principalmente durante el transcurso de la mañana⁶; los individuos duermen entre la 1:00am y 6:00am y despiertan al mediodía. Se presenta con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, con una prevalencia de 7 a 16%¹⁸. Dentro de los mecanismo fisiopatológicos responsables de esta alteración se encuentra: 1) disminución de la respuesta a la luz en la mañana, 2) mayor exposición y sensibilidad a la luz durante la noche y 3) un ciclo circadiano largo¹⁸.

ADELANTO EN LA FASE DEL SUEÑO

Incapacidad crónica o recurrente para mantenerse despierto hasta un horario convencional en conjunto con despertar a un horario más temprano que el deseado⁶; los individuos se esfuerzan por mantenerse despiertos entre las 6:00pm y las 9:00pm y con frecuencia despiertan entre las 2:00am y las 5:00am. Más frecuente en adultos mayores, con una prevalencia del 1-7% en este grupo de edad, y del 1% en la población general. Los mecanismo fisiopatológicos que define esta alteración son 1) mayor sensibilidad para captar luz en la mañana y 2) la presencia de un acortamiento en el ciclo circadiano del individuo ligado a mutaciones en los genes hPer2 y delta caseína cinasa¹⁸.

CAMBIO DE TURNO

Se define cambio de turno cuando se requiere trabajar fuera de horarios convencionales (8am a 6pm). Es caracterizado por la presencia de insomnio y/o somnolencia excesiva cuando es requerido trabajar durante un horario de sueño habitual¹⁹. Los mecanismo fisiopatológicos se establece por la oposición de los horarios de sueño y trabajo con el ciclo circadiano endógeno normal, resultando en un acortamiento del ciclo del sueño de 1-4 hrs, lo cual repercute negativamente en su desempeño laboral y salud integral asociándose con mayor frecuencia a abuso de sustancias, fatiga crónica, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y gastrointestinales⁶.

JET LAG

Se caracteriza por un desaliño en el ciclo circadiano endógeno tras viajar varias zonas horarias, cursando con somnolencia durante el día e insomnio recurrente. Clínicamente se presenta malestar general, trastornos de sueño, hiporexia, ansiedad e irritabilidad 1-2 días posteriores al viaje. La severidad de los síntomas dependerá del número de zonas horarias cruzadas y la dirección del viaje, siendo más difícil la adaptación en viajes al oriente⁶.

Referencias

1. Rivera-Dommarco JA, Velasco-Bernal A, Hernández-Ávila M, Aguilar-Salinas CA, Vadillo-Ortega F, Murayama-Rendón C. Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado. (Internet) 1ª ed. México, D.F. Universidad Nacional Autónoma de México; 2013. Disponible en: <http://www.anmm.org.mx/publicaciones/Obesidad/obesidad.pdf>
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. Disponible desde: http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/12/ensanut_mc_2016-310oct.pdf.

3. Barrera-Cruz A, Rodríguez-González A, Molina-Ayalab MA. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):292-99.
4. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors and Markers of Inflammation *International Journal of Endocrinology.* 2013; Article ID 678159, 11 pages. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/678159>
5. Laermans J, Depoortereel. Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic. *Obes Rev.* 2016 Feb;17(2):108-25.
6. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian Rhythm Abnormalities. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(1):132–147.
7. Saderi N, Escobar C, Salgado-Delgado R. La alteración de los ritmos biológicos causa enfermedades metabólicas y obesidad. *Rev Neurol* 2013; 57 (2): 71-78
8. Buijs FN, León-Mercado L, Guzmán-Ruiz M, Guerrero-Vargas NN, Romo-Nava F, BuijsRM. The Circadian System: A Regulatory Feedback Network of Periphery and Brain. *Physiology (Bethesda).* 2016 May;31(3):170-81.
9. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Marta Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(1):50---61
10. Archer S, Oster H. How sleep and wakefulness influence circadian rhythmicity: effects of insufficient and mistimed sleep on the animal and human transcriptome. *J Sleep Res.* (2015) 24, 476–493
11. Reiter LT, Potocki L, Chien S, Gribskov M, Bier E. A Systematic Analysis of Human Disease-Associated Gene Sequences In *Drosophila melanogaster*. *Genome Research;* 2001; 11 (6): 1114-1125.
12. Dubowy C, Sehgal A. Circadian Rhythms and Sleep in *Drosophila melanogaster*. *Genetics.* 2017 Apr; 205(4):1373-1397.
13. Top D, Young MW. Coordination between Differentially Regulated Circadian Clocks Generates Rhythmic Behavior. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Sep 11.
14. Guo F, Yu J, Jung HJ, Abruzzi KC, Luo W, Griffith LC, Rosbash M. Circadian neuron feedback controls the *Drosophila* sleep--activity profile. *Nature.* 2016 Aug 18;536(7616):292-7.
15. de León-Arcila R. Modelo de probabilidad de padecer insomnio en el adulto mayor GEROINFO. 2015; Vol.10. No.2.
16. Moszczynski A, Murray BJ. Neurobiological aspects of sleep physiology. *Neurol Clin* 30 (2012) 963–985
17. Torres-Esteche V, Monteghirfo R. Trastornos del sueño. *Arch Med Interna* 2011; XXXIII (Supl 1):S01-S46
18. Abbott SM, Reid KJ, Zee PC. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Psychiatr Clin N Am.* 2015 Dec; 38(4): 805-23.
19. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med.* 2016 Jun;48(2):135-41.