



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Estudio de los factores del estilo de vida que influyen sobre los ritmos circadianos y su impacto en el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2: revisión bibliográfica

Study of lifestyle factors influencing the circadian rhythms and their impact on the development of type 2 Diabetes Mellitus: bibliographical review

Autor/es

Elisa Royo Villagrasa

Director/es

Rocío Mateo Gallego

Área de Fisiatría y Enfermería

Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte
Grado en Nutrición Humana y Dietética
Curso 2021-2022

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. LISTADO DE ABREVIATURAS.....	3
4. INTRODUCCIÓN.....	2
4.1. Diabetes Mellitus.	2
4.1.1. Epidemiología de Diabetes Mellitus.	2
4.1.1.1. Prevalencia de la Diabetes Mellitus.	2
4.1.1.2. Estimaciones de prevalencia de diabetes no diagnosticada.	3
4.1.1.3. Estimaciones y predicciones de enfermedad cardiovascular.	3
4.1.1.4. Estimaciones del gasto sanitario.	3
4.1.2. Patogenia de la Diabetes Mellitus.	4
4.1.2.1. Tipos de Diabetes Mellitus.....	5
4.1.2.1.1. Diabetes Mellitus tipo 1.	5
4.1.2.1.2. Diabetes gestacional.	5
4.1.2.1.3. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY).....	6
4.1.2.1.4. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA).	6
4.1.2.1.5. Diabetes Mellitus tipo 2.	6
4.1.2.2. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus:	7
4.1.2.3. Hormonas incretinas:.....	8
4.1.3. Factores etiopatogénicos de la Diabetes Mellitus.	8
4.1.3.1. Obesidad.	9
4.1.3.2. Actividad física.....	9
4.1.3.3. Hábitos dietéticos.....	9
4.1.3.4. Genética y epigenética.....	9
4.1.3.5. Factores socioeconómicos.	10
4.2. Ritmos circadianos.	11
4.2.1. Organización del sistema circadiano.	11
4.2.2. Melatonina.	12
4.2.2.1. Síntesis y secreción:.....	12
4.2.2.2. Mecanismos de acción y efectos:.....	13
4.2.3. Desregulación del sistema circadiano.	13
4.3. Regulación circadiana de las funciones metabólicas.	14
4.3.1. Metabolismo de la glucosa.	14
4.3.2. Metabolismo de los lípidos.	15
4.3.3. Regulación de la presión arterial.	15
5. OBJETIVOS.....	16

6. METODOLOGÍA.....	16
6.1. Diseño de la revisión.....	16
6.2. Estrategia de búsqueda.....	16
6.2.1. Extracción de datos.....	16
6.2.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	16
6.2.3. Palabras clave.....	17
7. RESULTADOS.....	17
7.1. Resumen del desarrollo del estudio.....	17
7.2. Alimentación.....	18
7.2.1. Dietas hipercalóricas.....	18
7.2.2. Dietas altas en grasas.....	19
7.2.2.1. Palmitato.....	20
7.2.3. Metabolismo de los carbohidratos.....	21
7.2.4. Horarios de las comidas.....	23
7.3. Actividad física.....	24
7.4. Sueño.....	26
7.5. Tabla resumen global de los resultados.....	29
8. DISCUSIÓN.....	30
9. CONCLUSIONES.....	32
10. BIBLIOGRAFÍA.....	32

1. RESUMEN.

Los factores ambientales, como una alimentación insana o el sedentarismo, son los principales partícipes del aumento de incidencia de Diabetes Mellitus tipo 2, pues son uno de los principales factores en su desarrollo. Dentro de estos, parece ser que los ritmos circadianos, y su alteración, pudieran jugar también un papel importante en la etiología de la enfermedad. El principal objetivo de este trabajo es explorar el efecto del estilo de vida (como una alimentación inadecuada, la obesidad o la deprivación del sueño, entre otros) sobre la alteración de los ritmos circadianos y cómo influye esto en el desarrollo de DM2. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Web of Science, Google Scholar, Medline Y Scopus sobre el estudio de los factores del estilo de vida que influyen sobre los ritmos circadianos y su impacto en el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2. Esta revisión sistemática recuperó un total de 478 estudios de los cuales 18 artículos cumplieron con los criterios de elegibilidad y se incluyeron en la síntesis cualitativa. Según los datos, se confirmó que una dieta insana, el sedentarismo y la alteración de los patrones del sueño mostraban una influencia significativa en el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico y cambios en el metabolismo de la glucosa, a través de la alteración de los ritmos circadianos. En general, las modificaciones en el estilo de vida hacia hábitos más saludables, tanto en la alimentación como en la actividad física y el sueño, influyen positivamente en el funcionamiento de los ritmos circadianos, y esto a su vez disminuye el riesgo de padecer DM2. Es esencial señalar que son necesarios más estudios, en seres humanos, con mayor tamaño muestral y que impliquen una intervención aleatorizada, que se trata del diseño con mayor fiabilidad, a falta de metaanálisis, que, en su día, extraigan conclusiones de forma global.

2. ABSTRACT.

Environmental factors, such as an unhealthy diet or a sedentary lifestyle, are the main contributors to the increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus, as they are one of the main factors in its development. Within these, it seems that circadian rhythms, and their alteration, could also play an important role in the aetiology of the disease. The main objective of this work is to explore the effect of lifestyle (such as inadequate diet, obesity, sleep deprivation, etc.) on the disruption of circadian rhythms and how this influences the development of DM2. PubMed, Web of Science, Google Scholar, Medline and Scopus databases were searched for the study of lifestyle factors that influence circadian rhythms and their impact on the development of type 2 diabetes mellitus. This systematic review retrieved a total of 478 studies of which 18 articles met the eligibility criteria and were included in the qualitative synthesis. Based on the data, it was confirmed that an unhealthy diet, sedentary lifestyle and disturbed sleep patterns showed a significant influence on the development of obesity, metabolic syndrome and changes in glucose metabolism through altered circadian rhythms. Overall, lifestyle modifications towards healthier habits, both in diet, physical activity and sleep, positively influence the functioning of circadian rhythms, and this in turn decreases the risk of DM2. It is essential to point out that more studies are needed, in humans, with larger sample sizes and involving a randomised intervention, which is the most reliable design, in the absence of meta-analyses, to eventually draw global conclusions.

3. LISTADO DE ABREVIATURAS.

ECV: Enfermedad Cardiovascular

CV: Cardiovascular

RCV: Riesgo Cardiovascular

DM1: Diabetes Mellitus tipo 1

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

HbA1c: hemoglobina glicosilada

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

LADA: Latent Autoimmune Diabetes in Adults

GLP-1: péptido relacionado al glucagón tipo 1

GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa

NSQ: núcleo supraquiasmático

CLOCK: Circadian Locomotor Output Cycles kaput

BMAL1 Brain and Muscle ARNT-Like Protein

PA: presión arterial

4. INTRODUCCIÓN.

4.1. Diabetes Mellitus.

4.1.1. Epidemiología de Diabetes Mellitus.

La Diabetes Mellitus ha emergido en el mundo como una de las enfermedades crónicas más graves de la actualidad, siendo a su vez una de las más prevalentes(1). A lo largo de su desarrollo provoca complicaciones como aumento de riesgo cardiovascular (RCV), enfermedad renal, retinopatías, etc, que reducen la calidad de vida e incrementan la mortalidad, colocándose así entre las 10 principales causas de muerte en adultos(2).

Las principales causas de Diabetes Mellitus son los factores genéticos y ambientales, como la obesidad y la actividad física(1).

4.1.1.1. Prevalencia de la Diabetes Mellitus.

La prevalencia de diabetes ha aumentado en todo el mundo durante las últimas décadas(3). En 2019, un total de 463 millones de personas vivían con diabetes(2), y en 2021 esta cifra aumentó hasta los 536,6 millones de personas(1). Se espera que este número aumente a 578 millones (10,2 %) en 2030 y 700 millones (10,9 %) en 2045(2).

Dentro del rango de 18 a 99 años de edad, en 2017, hubo alrededor de 451 millones de casos de diabetes(3). Para 2045, se espera que 693 millones de personas de ese mismo rango de edad vivan con diabetes(3).

Comparando los géneros masculino y femenino, en 2017 se estimó que las mujeres presentaban una prevalencia ligeramente más baja (8,4%) que los hombres (8,9%), pues había 12,3 millones más de hombres diabéticos que de mujeres(3). Para el 2045, se prevé que los hombres en el rango de edad 65-69 años sean los que más sufran de diabetes, sin embargo, para las mujeres serán las que se encuentren entre los 70 y los 79 años(3).

La prevalencia de diabetes en 2019 varió en función del nivel económico, con tasas de prevalencia más altas en países de ingresos altos (10,4%) y de ingresos medios (9,5%) en comparación con otros países de ingresos más bajos (4,0%)(2). Se prevé que el mayor aumento de la prevalencia en 2045 sea en los países de ingresos medios, y continúe en los países de ingresos altos y bajos(1).

Respecto a los países con mayor número de personas diabéticas, destaca China con más de 140 millones en 2021 seguido de India(1), donde se debe tener en cuenta que son los países con las poblaciones más grandes del mundo(1).

En relación a las estimaciones de mortalidad por diabetes, se estimó que unos 5 millones de personas de entre 20 y 99 años murieron en 2017 a causa de esta patología, representando así el 9,9% de la mortalidad global(3). Más de un tercio de estas muertes sucedieron en personas menores de 60 años(3).

4.1.1.2. Estimaciones de prevalencia de diabetes no diagnosticada.

En los años 2017 y 2019, casi la mitad de las personas (49,7%) que padecían diabetes lo desconocían, lo que representa más de 224 millones de adultos (18 a 99 años) en 2017 y 231,5 millones en 2019(2,3). África destacó por tener el porcentaje más alto de diabetes no diagnosticada (69,2%)(3), y Norteamérica y Europa por registrar las proporciones más bajas (37,6% y 37,8% respectivamente)(3). Las tasas más altas de diabetes sin diagnosticar se encontraron en países de bajos ingresos (76,5%), pero la mayoría de personas con esta situación (177,6 millones) viven en países de ingresos medios(3).

4.1.1.3. Estimaciones y predicciones de enfermedad cardiovascular.

En 2019, la prevalencia mundial de enfermedad cardiovascular se estimó en 7,5%, y se predice que aumente hasta 8,0% y 8,6% para 2030 y 2045 respectivamente(2). Los países de bajos y medios ingresos son los que más casos de ECV presentan (72,2%)(2). Casi el 50% de adultos (20 a 79 años) con ECV tienen menos de 50 años(2). Así pues, el RCV se incrementa entre 2 y 4 veces en pacientes que padecen Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)(4).

4.1.1.4. Estimaciones del gasto sanitario.

El gasto sanitario mundial debido a la diabetes ha ido aumentando a lo largo de los años. En 2017, se estimó en 727 000 millones de dólares para personas de 20 a 79 años(3), y en 2021, este gasto había aumentado a 966 000 millones de dólares para el mismo rango de edad(1). Para 2045, se espera que el gasto de salud mundial siga aumentando hasta llegar a los 1.054 millones de dólares, representando un aumento del 9,1% respecto a 2021(1).

La región de Norteamérica representa el 42,9% del gasto total en diabetes a nivel mundial y la región del sudeste asiático solo el 1,0%, aunque hay casi el doble de personas con diabetes en comparación con EEUU(1). Además, se estima que en

Europa se gastan 189 000 millones de dólares al año, lo que representa el 19,6% del gasto total sanitario(1).

Con el esperado aumento que se prevé en el número de personas que padecen diabetes, es necesario desarrollar una estrategia multidisciplinar para su control(2). La Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas han fijado objetivos para mejorar la atención de los sistemas de salud, lo que incluye la reducción de las muertes prematuras por diabetes(2).

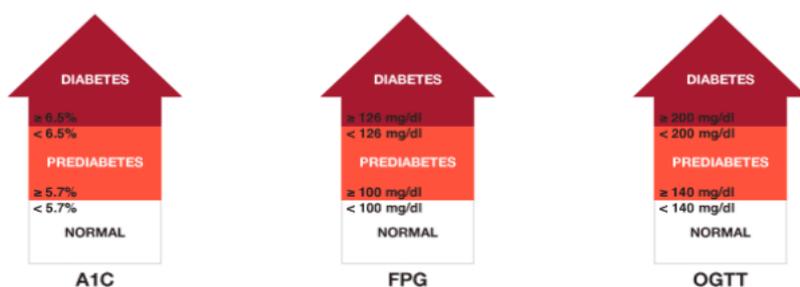
Este incremento de la incidencia general de diabetes, se debe al aumento de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños y de DM2 en adultos como resultado de dietas con alto contenido energético, vidas sedentarias, envejecimiento, factores genéticos y epigenéticos, entre otros(2).

Las proyecciones futuras sobre Diabetes Mellitus solo tienen en cuenta los cambios en la población asociados a la urbanización y el envejecimiento sin considerar los cambios en la supervivencia o los factores de riesgo, provocando que estos aumentos proyectados sean un tanto conservadores(1).

4.1.2. Patogenia de la Diabetes Mellitus.

La Diabetes Mellitus se caracteriza por ser un estado de hiperglucemia crónica, que a la larga provoca daños en órganos y tejidos, incluidos los riñones, la retina y el corazón entre otros(5). Para su diagnóstico se utilizan una serie de criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes(6). La hemoglobina glicosilada (HbA1c) mide el nivel medio de glucosa en sangre durante dos-tres meses, y se considera diabetes cuando este parámetro es superior a 6,5%(6). La glucosa plasmática en ayunas es una prueba utilizada para medir la glucosa en sangre en ayunas, y diagnostica diabetes cuando la glucosa es igual o superior a 126 mg/dl. La prueba de tolerancia oral a la glucosa analiza los niveles de glucosa en sangre una primera vez y dos horas después de haber tomado una bebida con glucosa, por lo que determina que se padece diabetes cuando el nivel de azúcar en sangre es igual o superior a 200 mg/dl a las dos horas de haber consumido dicha bebida(6) (**Figura 1**).

Figura 1. Diagnóstico de diabetes a través de los parámetros de la ADA



*Adaptado de American Diabetes Association(6). Mediante el análisis de A1C, FPG u OGTT se puede diagnosticar si una persona presenta un estado normal, de prediabetes o de diabetes.

4.1.2.1. Tipos de Diabetes Mellitus.

4.1.2.1.1. Diabetes Mellitus tipo 1.

La DM1 es la más frecuente en niños y adolescentes y se caracteriza porque el páncreas no produce insulina, debido a una destrucción inmunomediada de células β de los islotes pancreáticos(5,7). En la mayoría de pacientes diagnosticados, dicha pérdida se debe a la autoinmunidad relacionada con este tipo de diabetes(7). Los síntomas más comunes incluyen pérdida de peso, polidipsia, poliuria y cetoacidosis, que aparecen a lo largo de unos días-semanas(7).

El tratamiento con insulina es obligatorio en la DM1 para disminuir el estado de hiperglucemia y con ello el riesgo de cetoacidosis(7). Un mal control de la enfermedad provoca complicaciones crónicas, sobre todo cardiovasculares, que aumentan el riesgo de muerte entre dos y cuatro veces más que las personas sanas(7). Dado que dichas complicaciones son causadas por una hiperglucemia mantenida, la HbA1c es un marcador importante para controlar la glucemia en sangre a largo plazo, prevenir problemas mayores y garantizar un tratamiento óptimo(7).

4.1.2.1.2. Diabetes gestacional.

La diabetes gestacional no se manifiesta hasta el momento del embarazo(5), durante el final del segundo trimestre y el comienzo del tercero(8). Su aparición es debida al aumento de la resistencia a la insulina durante el desarrollo del embarazo que provoca más necesidad de esta y con ello hiperglucemia(5). El estado de glucemia elevada en sangre se suele resolver después del parto sin llegar a mayores complicaciones, pero estas mujeres presentan un riesgo mucho más alto de padecer DM2 posteriormente(8).

4.1.2.1.3. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY).

Un inicio de hiperglucemia generalmente previo a la edad de 25 años se denomina *Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)*, que consiste en un tipo de diabetes caracterizada por un patrón autosómico dominante resultante de mutaciones heterocigóticas en factores de transcripción relacionados con el desarrollo de las células β (5,9,10). Los dos subtipos más comunes son MODY3 (por factores de transcripción) y MODY2 (glucoquinasa), que se caracterizan por no necesitar tratamiento de insulina generalmente(9). Es importante diferenciar este tipo de diabetes de DM1 y DM2 para elegir el tratamiento más adecuado. Así pues, para su diagnóstico, además de realizarse estudios genéticos, se observan parámetros como la progresión de la hiperglucemia y la presencia de síndrome metabólico para distinguir de DM2, y la detección de anticuerpos destructores de células β pancreáticas para diferenciar de DM1(10).

4.1.2.1.4. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA).

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) es un tipo de diabetes que se suele diagnosticar erróneamente como DM2 por ser común en personas a partir de los 35 años de edad(5). Las principales características que la diagnostican a parte de la edad, son la falta de necesidad de insulina durante los 3 meses posteriores al debut que la distinguen de la DM1 y la presencia de anticuerpos de los islotes pancreáticos que la diferencian de la DM2(11). Su tratamiento se lleva a cabo a través de antidiabéticos orales (sulfonilureas), pero a lo largo del tiempo los pacientes suelen necesitar insulina(5).

4.1.2.1.5. Diabetes Mellitus tipo 2.

La Diabetes Mellitus tipo 2 es la forma más común de esta patología y es resultado de la resistencia a la insulina y/o una alteración de la secreción de esta(5,12). Está directamente relacionada con factores ambientales como la obesidad, el sedentarismo y una alimentación no saludable, además de factores genéticos y epigenéticos(12). Este tipo de diabetes está precedida por un estado de prediabetes, que presenta alteraciones de los niveles de glucosa en ayunas o alteración de la tolerancia a la glucosa o cifras elevadas de HbA1c(12).

Este trastorno crónico requiere de un elevado autocontrol del paciente a través de un tratamiento multifactorial, que controle parámetros como la glucosa en sangre o el perfil lipídico, para reducir las posibles complicaciones micro y macrovasculares que puedan desarrollarse en un futuro(12).

4.1.2.2. Fisiopatología de la Diabetes Mellitus:

En los islotes pancreáticos se encuentran las células β secretoras de insulina, las células α productoras de glucagón, las células δ productoras de somatostatina y las células productoras de polipéptido pancreático(12).

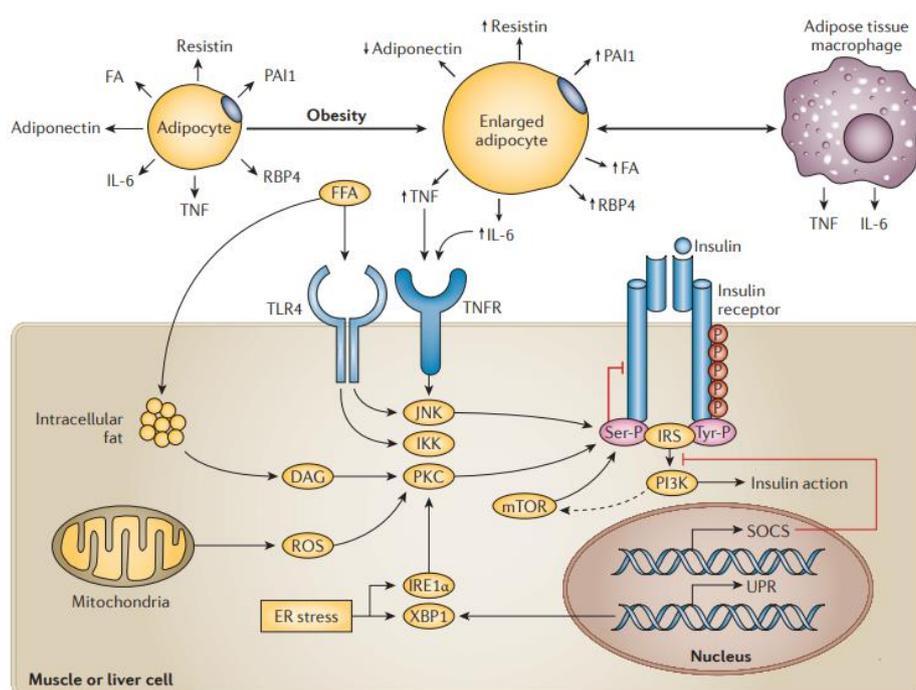
Las células β regulan el aporte de sustratos (glucosa, arginina...) y hormonas para así ajustar la liberación de insulina en función de la demanda del momento (ayuno, actividad física, ciclos de alimentación...), y mantener los niveles correctos de glucosa en sangre(12). Existen fallos que afectan a las células β como anomalías genéticas, deficiencia de incretinas o estrés oxidativo que impiden que estas células secreten la cantidad suficiente de insulina y aumente así la resistencia a esta, favoreciendo el desarrollo de DM(12).

La resistencia a la insulina precede durante mucho tiempo al desarrollo de DM2 debido a la interacción de factores genéticos, epigenéticos y factores perjudiciales relacionados con el ambiente, como un estilo de vida inadecuado(12).

Los factores circulantes como los lípidos plasmáticos, las adipoquinas y sus vías de señalización se encargan de regular la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana(13). Las adipoquinas se encargan tanto de la estimulación como de la inhibición de la sensibilidad a la insulina(13). La adiponectina y la leptina son adipoquinas estimulantes de la acción de la insulina, en cambio, otras como el factor de necrosis tumoral (TNF α) y la resistina inhiben la sensibilidad a la insulina(13). El correcto funcionamiento de estos factores está directamente relacionado con la adiposidad, es decir, en personas obesas se produce una disfunción del tejido adiposo, secretándose adipoquinas que provocan la desensibilización a la insulina en los tejidos diana(13) **(Figura 2)**.

En el músculo, los defectos en la señalización de la insulina, el transporte y la fosforilación de la glucosa o la síntesis de glucógeno aumentan la resistencia a la insulina. Además, en el hígado y en el riñón se pueden producir ciertas alteraciones que elevan la gluconeogénesis y con ello se aumenta la hiperglucemia en ayunas.

Figura 2. Secreción de adipocinas y resistencia a la insulina



*Adaptado de DeFronzo y cols(12). En personas con obesidad se produce una disfunción del tejido adiposo que provoca la secreción de adipocinas como interleucina 6 (IL-6), TNF α y resistina. Estas adipocinas inhiben la sensibilidad a la insulina, favoreciendo la resistencia a esta y con ello un aumento de la probabilidad de padecer DM2.

4.1.2.3. Hormonas incretinas:

Las incretinas son una serie de hormonas estimulantes de la producción de insulina intestinal que se encargan entre el 50-70% de la respuesta a la glucosa, siendo las más destacables el péptido relacionado al glucagón tipo 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP)(14).

Estas hormonas regulan la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa. Es decir, cuando se consumen hidratos de carbono, en la mucosa intestinal se estimula la liberación de GLP-1 y GIP que provocan la secreción de insulina(14). La aparición de defectos en esta función provocaría una hiperglucemia postprandial, aumentando la probabilidad de padecer DM2(14).

4.1.3. **Factores etiopatogénicos de la Diabetes Mellitus.**

Existen numerosos componentes etiopatogénicos que ocasionan o aumentan la probabilidad de padecer Diabetes Mellitus, como factores ambientales, genéticos, epigenéticos o socioeconómicos.

4.1.3.1. Obesidad.

La obesidad se ha relacionado de manera directa con el desarrollo de esta patología, elevándose un 12% el riesgo de desarrollarla por cada aumento unitario del índice de masa corporal(15). Esta característica causa resistencia periférica a la insulina, disminuye la sensibilidad de las células β a la insulina y altera numerosas moléculas como las adipoquinas que predisponen a las personas obesas a un estado inflamatorio(16,17).

El síndrome metabólico se caracteriza por un conjunto de factores (obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa, hipertensión, dislipemia...) que aumentan el riesgo de padecer ECV y DM2(17).

4.1.3.2. Actividad física.

La actividad física provoca un descenso de la incidencia de diabetes, pues provoca una serie de efectos como la mejora de la sensibilidad a la insulina que favorece el control glucémico, la reducción de la presión arterial, un mejor perfil lipídico y la pérdida de peso(15,18). Varios estudios afirman que las personas diabéticas con vidas sedentarias presentan niveles más elevados de Hb1Ac, adiposidad central, presión arterial y adiposidad central(18).

4.1.3.3. Hábitos dietéticos.

La dieta que siguen las personas también es un factor importante en el desarrollo DM para mantener un peso adecuado, prevenir hiperglucemias y reducir el riesgo de desarrollar comorbilidades(19). Los ácidos grasos omega 3, los alimentos ricos en fibra y los alimentos con un índice glucémico bajo ejercen un efecto protector, y, por el contrario, inducen un aumento de riesgo la ingesta de azúcares, los ácidos grasos omega 6 y el alcohol, entre otros(15).

El tratamiento dietético debe ser individualizado a cada caso de acuerdo con el estado fisiológico, sexo, edad, etc(19). Además, dependiendo del tipo de diabetes se tendrán en cuenta unos requerimientos más que otros, pues los pacientes con DM1 no suelen presentar obesidad como los que padecen DM2, que necesitarán una dieta hipocalórica con mayor restricción de grasas e hidratos de carbono(19).

4.1.3.4. Genética y epigenética.

La genética es un parámetro muy estudiado actualmente respecto a la herencia de la diabetes, ya que podría hacer posible la predicción de futuros casos de la enfermedad(20). La mayoría de estudios realizados hasta ahora no establecen

resultados muy reveladores, pero se dice que la heredabilidad de la patología podría ser debida a la heterogeneidad, a interacciones gen-ambiente y a mecanismos epigenéticos(12).

En relación a la DM1, se ha demostrado una mayor incidencia en personas con antecedentes familiares, sobre todo en gemelos monocigóticos, pues ciertamente han sido estudios en gemelos idénticos los que han demostrado que la diabetes insulino dependiente no se debe exclusivamente a la genética(15,20). Los genes que más implicados se ven con DM1 son los relacionados con el sistema HLA localizado en el cromosoma 6p, estudiados para analizar la susceptibilidad individual(15).

Por otro lado, ciertos estudios han comprobado que el riesgo de padecer DM2 aumenta si familiares directos la padecen, es decir, es predominantemente hereditaria(20). Se descubrió que en familias con mayor susceptibilidad genética a este tipo de diabetes, existían más características relacionadas con el síndrome de resistencia a la insulina, aun viviendo con factores ambientales distintos(20).

Las enfermedades metabólicas entre las que está incluida la diabetes se han visto asociadas con alteraciones del epigenoma, es decir con cambios en la expresión de los genes que no afectan a la secuencia de ADN(21). Esto hace fundamental comprender el desarrollo de los genes relacionados con la diabetes, ya que así la ciencia de la epigenética pueda usar agentes terapéuticos epigenéticos como medio para prevenirla(22).

En los últimos años, se han realizado estudios epigenómicos con modelos roedores, por su fisiología similar a la de los humanos, para conseguir información sobre las bases moleculares de las enfermedades metabólicas(21). Los resultados más relevantes han demostrado alteraciones en la metilación del ADN y en las modificaciones post-traduccionales de histonas, que sugieren nuevas terapias para el manejo de la diabetes y la obesidad.

4.1.3.5. Factores socioeconómicos.

La posición socioeconómica de las personas, que incluye el nivel de ingresos, la clase social y el nivel educativo, influye directamente tanto en la probabilidad de padecer DM2, como en el desarrollo de complicaciones durante la enfermedad(23). Así pues, se ha observado que los grupos poblacionales con posición socioeconómica más baja son los que mayor porcentaje de obesidad y menos acceso a los servicios de salud tienen, favoreciendo la incidencia de DM2 y el desarrollo de comorbilidades asociadas(23). Es importante tener en cuenta que el marco político y social de cada

país afecta a la posibilidad de poder adoptar comportamientos más o menos saludables entre las personas que padecen DM(23).

4.2. Ritmos circadianos.

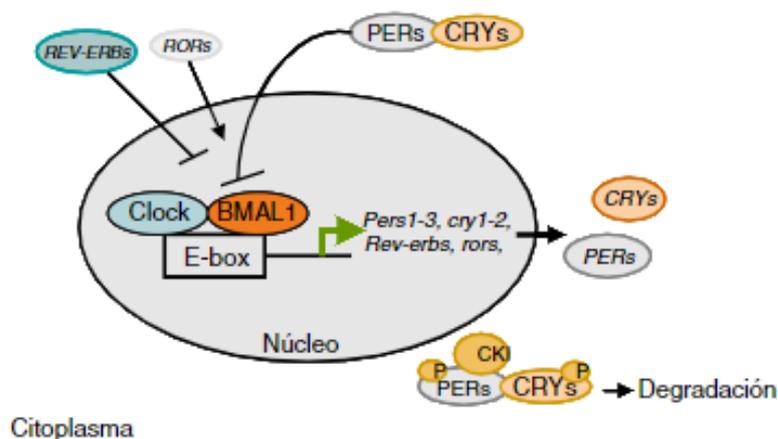
Los seres vivos presentan funciones oscilatorias a lo largo del tiempo, mediadas por ritmos de cambios lumínicos o estacionales(24). Desarrollan comportamientos distintos en función del ciclo luz-oscuridad, que demuestran la periodicidad biológica a lo largo de las 24 horas que conforman un día(24).

4.2.1. Organización del sistema circadiano.

Los ritmos circadianos son ciclos biológicos internos de aproximadamente 24 horas que regulan los aspectos fisiológicos del organismo a lo largo de todo el día(25). El sistema circadiano se conforma por un reloj biológico central que se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, y que está compuesto por unos genes reloj que se controlan a través de una retroalimentación transcripcional/traslacional y que generan ritmicidad circadiana(25,26).

Existen 2 factores de transcripción denominados CLOCK (Circadian Locomotor Output Cycles kaput) y BMAL1 (Brain and Muscle ARNT-Like Protein), que forman un heterodímero que regula la expresión de los genes reloj PER y CRY(26). Estas proteínas PER y CRY forman heterodímeros que interaccionan con el complejo CLOCK/BMAL1 disminuyendo su expresión(26). El heterodímero CLOCK/BMAL1 también activa la transcripción de Rev-Erb Alpha y Ror Alpha que regulan la expresión de BMAL1 inhibiendo o activando su transcripción, respectivamente(26) (**Figura 3**).

Figura 3. Regulación del reloj biológico



*Adaptado de Elaine Vieira y cols(26). El heterodímero formado por las proteínas CLOCK y BMAL1 regula la expresión de genes PER y CRY. Las proteínas CRY y PER forman un heterodímero que interacciona con el complejo CLOCK/BMAL1 disminuyendo su expresión.

Aunque el reloj biológico central del NSQ es el principal organizador de los ritmos circadianos, existen osciladores periféricos repartidos por muchas zonas del organismo. El NSQ se conecta con ellos a través de las vías neural y neuroendocrina y controla su ritmicidad y sincronización(27).

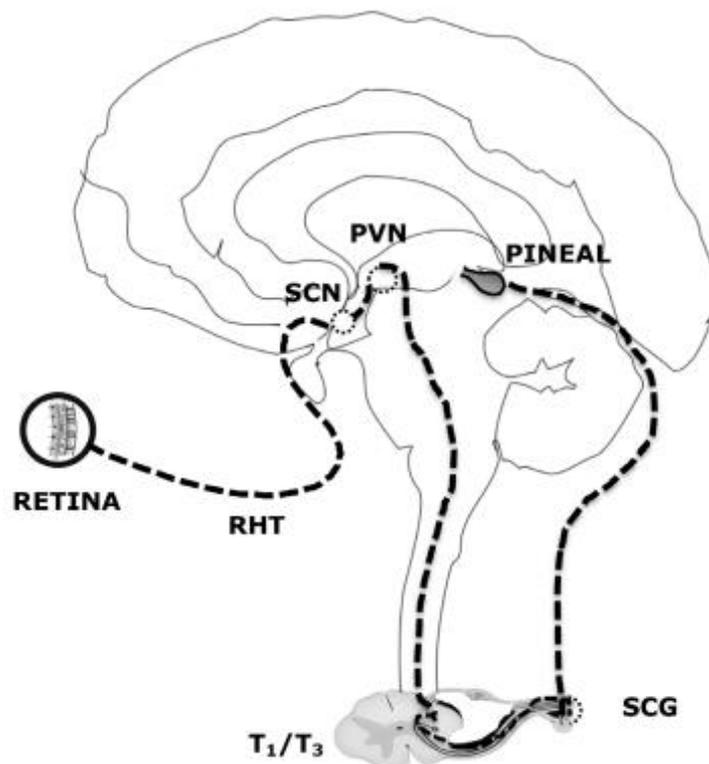
Los ritmos circadianos regulan todas las funciones homeostáticas del cuerpo, controlando las respuestas celulares en tejidos y sistemas(24). Lo hacen a través de dos sistemas de adaptación: la homeostasis reactiva que prepara al cuerpo para generar la respuesta adecuada a los cambios(24), y la homeostasis predictiva que predice cambios que ocurrirán posteriormente(24).

4.2.2. Melatonina.

4.2.2.1. Síntesis y secreción:

Un grupo de células ganglionares de la retina contienen un fotorpigmento denominado melanopsina que codifica la luz recibida del ambiente(28). La información recibida se transmite al NSQ y este se activa, provocando la transmisión de información hacia la glándula pineal, donde se sintetiza melatonina, una hormona inductora del sueño que pasa al torrente sanguíneo y modula el ciclo circadiano(28) (**Figura 4**).

Figura 4. Síntesis de melatonina



*Adaptado de Amaral y cols(28). Control neural de la síntesis de melatonina.

4.2.2.2. Mecanismos de acción y efectos:

La melatonina puede ejercer su función de manera independiente o dependiendo de receptores. Ejerce efectos inmediatos en los que interactúa directamente con otras moléculas. Provoca distintos efectos en función del mecanismo de acción que utilice:

Los efectos prospectivos tienen lugar a lo largo del día y se activan en ausencia de melatonina, siempre y cuando haya estado presente la noche previa(28). Los efectos cronobióticos que genera se deben a la repetición diaria de la señal de melatonina durante la fase oscura(28). Genera efectos estacionales, pues la duración relativa del día y la noche a lo largo del año provoca un aumento o disminución de la duración de la producción de melatonina(28). Los efectos transgeneracionales se producen a lo largo del embarazo debido a que la producción pineal de melatonina aumenta conforme progresa la gestación(28).

4.2.3. **Desregulación del sistema circadiano.**

Los trastornos de los ritmos circadianos aparecen debido a asincronías en el periodo de sueño-vigilia, ya sea por alteraciones del reloj biológico interno que produce ciclos desordenados o por factores externos (luz artificial, horarios laborales a turnos...), además de perturbaciones en los sistemas metabólicos como una alimentación inadecuada(29).

Numerosas investigaciones han demostrado que los trabajos que se organizan mediante turnos rotativos afectan directamente a los ritmos circadianos. Un estudio de simulación de trabajo por turnos concluyó que la exposición a la luz durante la madrugada inhibía el correcto restablecimiento de la fase circadiana(30). Por otro lado, otra revisión afirmó que cuanto más se pospone la hora de dormir desde la noche hasta el mediodía más trastornos del sueño se producen y con ello más desajustes circadianos, sobre todo si se trata de series cortas de turnos nocturnos como las de los médicos de urgencias(31).

Las alteraciones de los ritmos circadianos originan numerosas disfunciones en el organismo de los seres humanos, que propician el aumento del riesgo de padecer trastornos cognitivos de comportamiento y enfermedades cardiometabólicas, como obesidad, diabetes, etc(24).

4.3. Regulación circadiana de las funciones metabólicas.

El sistema circadiano alinea los procesos bioquímicos y organiza el metabolismo del organismo, pues separa los procesos metabólicos opuestos y anticipa los ciclos de alimentación y ayuno para aumentar la eficiencia(25).

Diferentes estudios genéticos en humanos han demostrado un vínculo entre los genes reloj, la obesidad y la DM2(26). Las variantes de *CLOCK* afectan más a la ingesta energética total, la obesidad y el síndrome metabólico, las variantes de *BMAL1* se relacionan con la hipertensión y la DM2, mientras que las variantes de *CRY* afectan a DM2 y a la alteración de glucemia en ayunas, y los polimorfismos del gen *PER2* se asocian a altos niveles de glucosa en sangre en ayunas y a obesidad abdominal(26). Igualmente, variaciones en los receptores de melatonina se relacionan con deterioro en la secreción de insulina, resistencia a la insulina, diabetes gestacional y DM2(26).

Los procesos rítmicos que se desarrollan después de un periodo de ayuno son impulsados por el sistema circadiano del intestino(25). Las células L enteroendocrinas son las que se encargan de secretar GLP-1(25), una hormona con propiedades antidiabéticas e inductoras de la saciedad que exhibe actividad circadiana ya que su secreción difiere según la hora del día(25). Los disruptores circadianos y otros factores externos como la exposición a la luz en un periodo de descanso alteran la liberación de GLP-1(25).

4.3.1. Metabolismo de la glucosa.

En adultos sanos, la tolerancia a la glucosa se regula a través de un ritmo diurno, con un control glucémico que alcanza su punto máximo por la mañana y que empeora conforme avanza el día, atenuándose por la noche(32). Estas variaciones se deben a los cambios en la respuesta de las células β y la secreción y depuración de insulina(32). Por otro lado, el ritmo diurno en la sensibilidad a la insulina periférica se debe tanto a las vías intracelulares centrales que median la captación de glucosa como a los factores circulantes(32).

La regulación coordinada de la entrada de glucosa (tanto exógena a través de la ingestión, digestión y absorción, como endógena a través de la gluconeogénesis) y su utilización por los órganos y tejidos permiten su homeostasis(32).

En personas obesas, estos ritmos están descontrolados ya que se pueden encontrar atenuados, retrasados o inexistentes(32). En diabéticos tipo 2, los ritmos pueden estar ausentes o invertidos, es decir, su sensibilidad a la insulina es menor por las mañanas y por eso aparece el “fenómeno del amanecer” con hiperglucemias en ayunas(32).

4.3.2. Metabolismo de los lípidos.

Los lípidos y el colesterol están ampliamente regulados por el sistema circadiano a través de ritmos diarios como los ciclos de sueño/vigilia o ayuno/ingesta, alcanzando su punto máximo entre la mañana y el mediodía(32).

Los ácidos grasos no esterificados (NEFA) muestran ritmos con niveles más elevados por la noche debido a una actividad lipolítica aumentada(32).

Determinadas citoquinas relacionadas directamente con el tejido adiposo presentan ritmicidad circadiana. Pues se ha demostrado que un aumento de adiposidad y obesidad abdominal está correlacionado con un descenso de la amplitud del ritmo circadiano de adiponectina(32). La leptina también presenta ritmicidad circadiana, pues participa en el circuito hambre-saciedad, expresándose en mayor cantidad por la noche y provocando menor apetito y un aumento del sueño(32). Por todo esto, se ha confirmado que la disfunción de las adipoquinas y de receptores como la leptina dan lugar a ritmos circadianos defectuosos(32).

Así pues, se ha comprobado que la síntesis de lípidos y la β -oxidación de ácidos grasos presentan oscilaciones circadianas que desaparecen cuando se alteran los genes reloj(32).

Estudios han comprobado que personas obesas sufren mutaciones en estos genes reloj, que provocan que la absorción de lípidos sea igual tanto de día como de noche, provocándose una pérdida de ritmo en la absorción intestinal. También se ha comprobado que un mal funcionamiento del reloj circadiano del epitelio intestinal provoca inflamación hepática, promoviendo la aparición del síndrome metabólico(32).

4.3.3. Regulación de la presión arterial.

La presión arterial también se caracteriza por seguir una curva circadiana con descensos sistólicos y diastólicos durante la etapa de descanso, siendo el momento más bajo durante las 2 y las 4 de la madrugada(33). Por el contrario, al principio de la mañana se genera un pico, que es paralelo a la incidencia más alta de accidentes cardiovasculares(33). Ciertos estudios indican que la desregulación circadiana induce efectos negativos en la PA, pues se ha comprobado que un inadecuado descenso nocturno de esta prevé peores pronósticos cardiovasculares(34).

5. OBJETIVOS.

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es explorar el efecto del estilo de vida (como una alimentación inadecuada, la obesidad o la privación del sueño, entre otros) sobre la alteración de los ritmos circadianos y cómo influye esto en el desarrollo de DM2.

6. METODOLOGÍA.

6.1. Diseño de la revisión.

Se trata de un trabajo que ha sido elaborado a través de la recopilación, filtrado y síntesis de publicaciones en revistas científicas especializadas en ritmos circadianos, hábitos de vida y DM2. Además, se han consultado otras que hubiesen estudiado la relación existente entre dichos parámetros.

6.2. Estrategia de búsqueda.

Para la búsqueda de artículos y libros de la investigación se seleccionaron motores de búsqueda exclusivamente científicos, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, se establecieron palabras clave, además de usarse otras técnicas para encontrar las publicaciones más acertadas.

6.2.1. Extracción de datos.

La información utilizada en esta revisión bibliográfica ha sido extraída de las bases científicas: PubMed, Web of Science, Google Scholar, Medline y Scopus.

6.2.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión se establecieron en base a los siguientes parámetros:

- Elección de libros, ensayos clínicos, meta-análisis, estudios clínicos, revisiones sistemáticas.
- Idiomas de español e inglés.
- Textos científicos publicados desde 2017 a la actualidad (en los últimos 5 años).
- Se incluyeron estudios realizados en animales.

Los criterios de exclusión se establecieron en base a los siguientes parámetros:

- Se descartaron artículos de opinión o editoriales y series de casos.

6.2.3. Palabras clave.

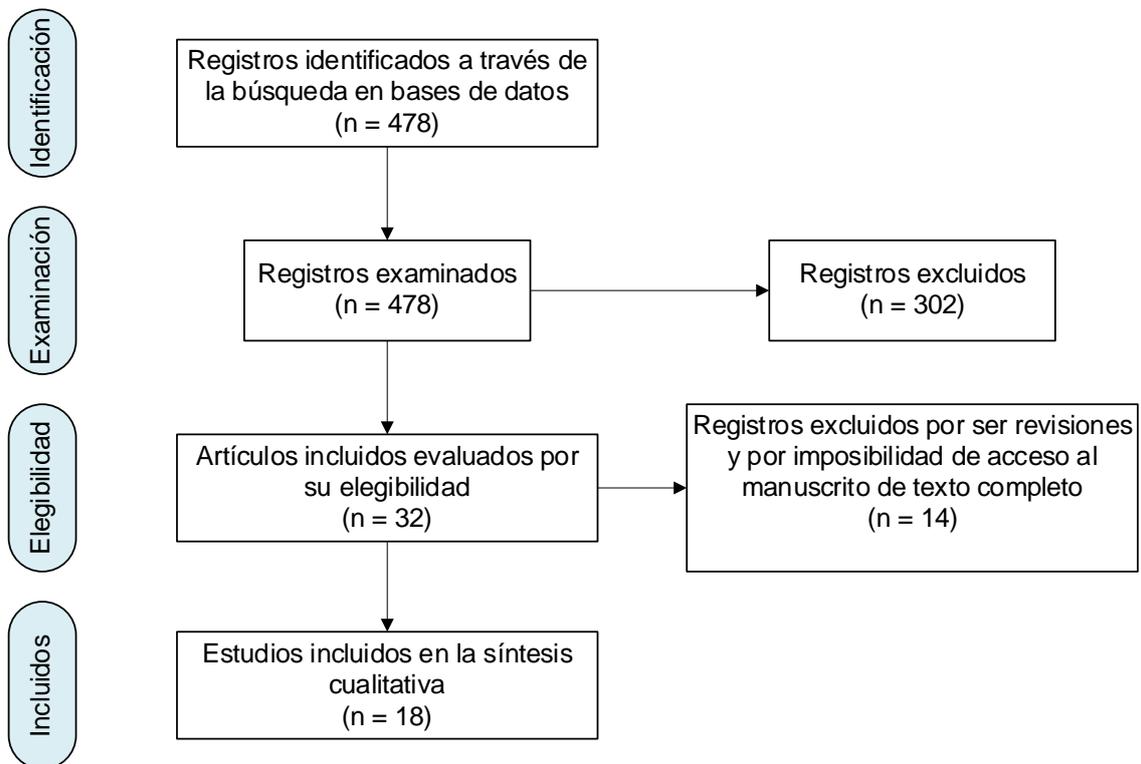
En cuanto a palabras clave en la búsqueda, se utilizaron los siguientes descriptores: Diabetes Mellitus, ritmos circadianos, epidemiología, dieta, ejercicio, regulación circadiana.

7. RESULTADOS.

7.1. Resumen del desarrollo del estudio.

La búsqueda sistemática recopiló un total de 478 estudios, de los cuales 332 se identificaron en Web of Science y 146 en PubMed. Tras examinar el total de manuscritos, se excluyeron 302 debido a que no cumplían los requisitos recopilados en los criterios de inclusión. Se realizó una revisión de texto completo de 32 artículos, excluyendo 14 por diversos motivos: fueron revisiones y no fue posible acceder a los manuscritos de texto completo. Finalmente, 18 artículos cumplieron los criterios de elegibilidad y se incluyeron en la síntesis del trabajo (**Figura 5**).

Figura 5. Flow chart del desarrollo del estudio



7.2. Alimentación.

Numerosos estudios han explorado cómo la alimentación afecta la cronodisrupción en animales, incluyendo dietas altas en calorías, grasas, azúcares simples... Los hallazgos derivados hasta la actualidad han mostrado impactos significativos de la alimentación en el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, a través de la alteración de los ritmos circadianos(35).

7.2.1. Dietas hipercalóricas.

Joanne TM Tan y cols estudiaron la influencia de una dieta alta en energía y una exposición a la luz más breve sobre el desarrollo de DM2 en roedores *Psammomys obesus*, una especie de ratones que imita el desarrollo de DM2 en humanos(35).

Los animales que eran alimentados con dietas hipercalóricas ganaron más peso que los que consumían dietas de baja energía, independientemente de su exposición a la luz(35). Pero, se vio que, si además de administrar una dieta energéticamente alta se les exponía a fotoperiodos cortos, los roedores mostraban niveles elevados de glucosa en ayunas en comparación con los grupos con una alimentación hipocalórica y fotoperiodos largos(35).

Se descubrió así, que una dieta hipercalórica combinada con un fotoperiodo corto, que genera disrupción circadiana, provoca cambios negativos en los ritmos diarios de los marcadores proinflamatorios y de adipogénesis, asociados al desarrollo de DM2(35). Así, se concluyó que la interrupción de los ritmos circadianos acelera el progreso de la enfermedad.

Touati y cols analizaron cómo una dieta alta en calorías generaba resistencia a la insulina en ratones *Psammomys obesus* y esto conducía a alteraciones en los procesos del reloj circadiano central(36).

Se observó que los roedores *Psammomys* alimentados con una dieta hipercalórica, además de presentar un aumento de peso, mostraban hiperinsulinemia grave(36). Cabe recalcar, que la insulinemia siempre está elevada en animales que llevan una dieta alta en calorías, lo que provoca que desaparezcan las variaciones día/noche de insulina plasmática(36).

Por otro lado, los *Psammomys* alimentados con dietas hipercalóricas mostraban un alargamiento del periodo endógeno del ritmo de descanso/actividad, que indicaba un funcionamiento alterado del reloj en el sistema nervioso central(36). Se demostraba así, que el sistema circadiano era sensible a los cambios metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina que aparecían al consumir dietas altas en energía(36).

Además, dos neuropéptidos denominados péptido vasoactivo intestinal y vasopresina mostraban la pérdida de su ritmicidad diaria, que confirmaba todavía más la alteración de la regulación de las funciones circadianas(36).

7.2.2. Dietas altas en grasas.

Kohsaka y cols estudiaron la relación entre una dieta obesogénica alta en grasas y los ritmos circadianos(37). Se analizaron los efectos provocados por dicho tipo de alimentación sobre los patrones de actividad circadiana y el ciclo de los genes “reloj”, entre otros(37).

Los investigadores demostraron que una dieta alta en grasas alteraba los patrones circadianos normales de los roedores y les generaba síntomas de cronodisrupción(37). El grupo de ratones consumidor de este tipo de dieta tomaba más alimentos durante el periodo de luz y menos durante el periodo oscuro(37).

Examinaron la expresión diurna de las transcripciones que codifican *CLOCK*, *BMAL1* y *PER2* en el tejido adiposo y el hígado, y se reveló que una dieta alta en grasas genera cambios en los tejidos y genes específicos en los niveles de expresión del reloj circadiano(37). Se evidenció que el ritmo del reloj en el tejido graso se desreguló severamente, la amplitud de expresión de *BMAL1* se redujo tanto durante el día como durante la noche, y la expresión de *PER2* disminuyó solo durante el periodo oscuro(37).

A su vez, se comprobó que los animales con mutaciones en los genes *CLOCK* y *BMAL1* presentan características asociadas con la resistencia a la insulina y la adipogénesis, relacionándose con la fisiopatología del síndrome metabólico(37).

El grupo de investigadores formado por Bravo y cols estudió la influencia de una dieta alta en grasas sobre los ritmos circadianos de glucosa en ratas(38).

La investigación mostró concentraciones más elevadas de glucosa en el grupo de roedores que consumían un alto contenido de grasas, generando síntomas de cronodisrupción(38).

Estos hallazgos confirmaron que una dieta alta en grasas generaba mayor probabilidad de padecer obesidad, y esta patología provocaba desincronización y pérdida de ritmicidad de los genes reloj que controlan la homeostasis de la glucosa(38).

Pendergast y cols analizaron cómo una dieta alta en grasas afecta a la rítmica circadiana(39). Estudiaron los efectos que tiene este tipo de alimentación sobre los ritmos circadianos en ratones durante una semana(39).

Todos los roedores fueron alimentados con una dieta control durante una primera semana y la siguiente semana algunos de estos siguieron esa misma dieta y otros cambiaron a una dieta alta en grasas(39). Se observó que en ratones con una alimentación rica en grasas se adelantaba la fase del ritmo hepático en comparación a las ratas con la dieta control, alterándose así la rítmica diaria de la conducta alimentaria(39).

Después de esta observación, se examinó si dicho cambio de fase en el hígado iba unido a un cambio en el comportamiento alimentario(39). Cuando a los ratones se les proporcionó la dieta control, el número de ingestas era más frecuente durante la noche, pero cuando a los roedores se les dio dieta alta en grasas, los eventos alimenticios se distribuyeron más uniformemente durante el día y la noche(39).

En resumen, los autores concluyeron que la dieta alta en grasas afecta directamente a la organización circadiana del hígado y a los patrones de comportamiento alimentario de los ratones estudiados(39).

7.2.2.1. Palmitato.

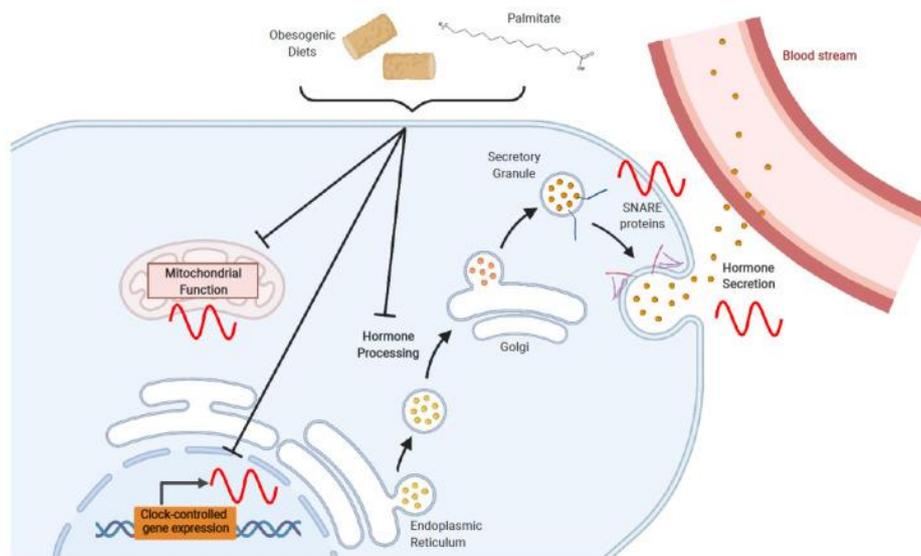
El palmitato es el ácido graso saturado más abundante en la sangre cuando se consume una dieta obesogénica(25).

Este ácido graso saturado afecta a los procesos clave de las células L y β , alterando la fisiología normal de las células L y disminuyendo la función de las células β pancreáticas, además de aumentar su apoptosis(25) (**Figura 6**).

También se ha señalado que la exposición de las células β pancreáticas al palmitato altera la señalización de GLP-1 y con ello disminuye la posterior respuesta secretora de insulina, influyendo directamente en el aumento del riesgo de padecer DM2(25).

Por otro lado, se ha demostrado que el palmitato provoca disrupción circadiana en la célula L. Se determinó que amortigua la amplitud de la expresión de *Bmal1* e interrumpe el periodo normal y la amplitud de la expresión de *Per2* afectando, por ejemplo, a la adipogénesis(25). Esto es de interés debido a que estas proteínas participan en los procesos de la organización del sistema circadiano, y, por lo tanto, son imprescindibles para regular las funciones fisiológicas del organismo(25).

Figura 6. Efecto de las dietas obesogénica y el palmitato en el organismo



*Adaptado de Martchenko y cols(25). El ácido graso saturado denominado palmitato interrumpe los procesos clave de las células L y β , entre los que se incluyen la expresión génica que se controla por el reloj, el procesamiento hormonal y la función mitocondrial.

7.2.3. Metabolismo de los carbohidratos.

Barclay, y cols realizaron diversos estudios en modelos de roedores que confirmaron que la desincronización circadiana alteraba la expresión de genes y proteínas involucradas en el metabolismo de los hidratos de carbono, como el transportador de glucosa 2 (*Slc2a2*) y el sustrato del receptor de insulina 2 (*Irs2*)(40).

Los efectos más significativos que causó esta disrupción circadiana en el metabolismo de los carbohidratos fueron el aumento de enzimas glucogénicas que provocan un mayor almacenamiento de glucógeno en el periodo oscuro y una disminución de la expresión de los transportadores de glucosa y las enzimas que participan en la glucólisis(40).

Se concluyó entonces, que las alteraciones de los ritmos circadianos provocaban un desajuste del metabolismo basado en un mayor almacenamiento hepático de glucógeno durante la noche y alteraciones en el gasto energético y la conducta alimentaria que favorecen un mayor consumo de hidratos de carbono en las comidas(40). A su vez, estas características aumentan el riesgo de padecer resistencia a la insulina, obesidad y DM2(40).

En otro estudio realizado por Sun y colaboradores se trató de investigar como podían afectar los ritmos circadianos a las respuestas del metabolismo lipídico hepático

cuando se consumía una dieta con alto contenido en sacarosa, pues se sabe que el exceso de consumo de este azúcar está relacionado con el síndrome metabólico(41).

Se analizaron las variaciones en los niveles de expresión de los genes que tenían un papel importante en la regulación del metabolismo de los lípidos y los carbohidratos(41). Y, se observó así, que el exceso de sacarosa incrementaba la oscilación de la expresión de los genes reloj junto a los niveles de ARNm involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos hepáticos, que a su vez, aumentaban la lipogénesis(41).

Para confirmar los efectos del exceso de sacarosa, se alimentó a los roedores con dietas que utilizaban como única fuente de hidratos de carbono, almidón o sacarosa. Se confirmó así que el grupo de ratones consumidores de sacarosa sufrió un aumento de triglicéridos y colesterol en sangre en ayunas, y una notable acumulación de lípidos hepáticos(41).

Así pues, finalmente se concluyó que las ratas consumidoras de una dieta alta en sacarosa eran más propensas a las patologías de hígado graso e hiperlipidemia, unas de las primeras manifestaciones del síndrome metabólico inducido por un consumo excesivo de sacarosa(41).

Ruberto y colaboradores estudiaron el papel que tenía el factor de transcripción KLF10 en la regulación circadiana del metabolismo hepático(42). Pues el hígado es un órgano metabólico cuya expresión circadiana está regulada por el reloj central y factores de transcripción(42).

Para comprender como afectaba el factor de transcripción circadiano *Klf10* en el metabolismo hepático, generaron un modelo de ratón *knockout* con una delección de *Klf10* específicamente en hepatocitos (hepKO)(42). Esta pérdida del factor *Klf10* en los hepatocitos provocó leves cambios en el procesamiento de carbohidratos, que indicaron que la desregulación circadiana hepática en ratones hepKO alteraba el metabolismo energético, y este a su vez comprometía la capacidad de adaptación de los roedores ante, por ejemplo, dietas altas en azúcar(42).

Por otro lado, se sabe que la glucosa induce la expresión de *Klf10*, por lo que se busca comprender el papel de este factor de transcripción en la mediación del efecto que producen estos azúcares en el organismo(42).

Se escogieron dos genotipos de ratas y se les dio acceso libre a una dieta control con agua o a una dieta control con agua endulzada con azúcar(42). Se observó que en los roedores con una alimentación más alta en azúcar se había inducido la expresión hepática de *Klf10*, y estos habían adaptado su comportamiento de alimentación, pues

la ingesta total de calorías se mantuvo similar a la del grupo de ratas con una dieta sin adición de azúcar(42).

Además, se vio que la fructosa también induce la expresión de *Klf10*, y su combinación con la glucosa amplificaba la respuesta del factor de transcripción, lo que provocaba una mayor atenuación de los efectos perjudiciales asociados al consumo de azúcar(42).

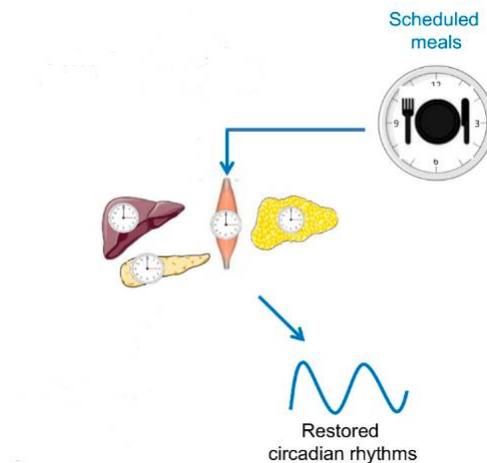
Se concluyó que la inducción del factor *Klf10* en respuesta a altas cantidades de azúcar actúa como un mecanismo de protección para el organismo frente a los efectos perjudiciales de una ingesta excesiva de azúcar(42).

7.2.4. Horarios de las comidas.

El horario de las comidas es un factor importante en la regulación metabólica. Así pues, cuando a los ratones, que son una especie nocturna y la mayoría de su ingesta se produce durante la fase oscura, se les restringe la disponibilidad de alimentos a la fase de luz, los osciladores circadianos de tejidos periféricos se separan del reloj central y se produce una desincronización de la regulación metabólica que aumenta la probabilidad de padecer enfermedades metabólicas(43).

Kessler y cols estudiaron varios escenarios que relacionaban distintos tipos de dietas con el momento del día en el que se consumían(43) (**Figura 7**). Por un lado, se comprobó que los sujetos asignados a una dieta hipocalórica de manera tardía perdían menos peso que los que comían más tempranamente(43). En la misma línea, se vio que los sujetos consumidores de una alimentación altamente calórica en las primeras horas del día, mostraban una menor ganancia de peso y concentraciones más bajas de glucosa que los que los que comían el mismo tipo de dieta en las últimas horas del día(43). Se concluyó así, que la alimentación tardía estaba directamente relacionada con el aumento de peso y anomalías en los ritmos circadianos del apetito(43).

Figura 7. Efecto de comidas programadas sobre los ritmos circadianos de los tejidos



*Adaptado de Kessler y cols(43). En enfermedades como la DM2 los ritmos circadianos de distintos órganos y tejidos se desregulan. Las comidas programadas actúan sobre el sistema circadiano y son capaces de restaurar dichos ritmos.

Otros estudios investigaron qué horarios de comidas eran más óptimos para que el consumo de alimentos ricos en grasas y carbohidratos mantuviera la salud metabólica(44). Se ha descrito que los ratones que tomaban dietas altas en grasas al final de la fase activa, momento en el que se encuentran menos activas para pasar a la fase de reposo, sufrían un mayor aumento de peso corporal y una disminución de tolerancia a la glucosa, si se comparaban con los roedores alimentados con el mismo tipo de alimentación al comienzo de la fase activa(44).

En un ensayo en humanos, se prescribió a un grupo de participantes comidas altas en hidratos de carbono por la mañana y altas en grasas por la tarde, y al segundo grupo el orden inverso(45). Se observó que el grupo que consumía una cantidad elevada de carbohidratos por la noche presentaba efectos negativos sobre los niveles de glucosa en sangre y el control glucémico en personas con un metabolismo de glucosa deteriorado(45).

Englobando todos los estudios comentados, se podría concluir que los humanos presentan mejor respuesta de las células β , mejor sensibilidad a la insulina, mejor tolerancia a la glucosa y un aumento de la termogénesis postprandial cuando se consumen alimentos por la mañana en comparación a las últimas horas del día(43).

7.3. Actividad física.

Heden y colaboradores afirmaron que la práctica de ejercicio de resistencia después de las cenas tiene mayor beneficio sobre la glucemia postprandial que la actividad física previa a la cena en personas que padecen DM2(46).

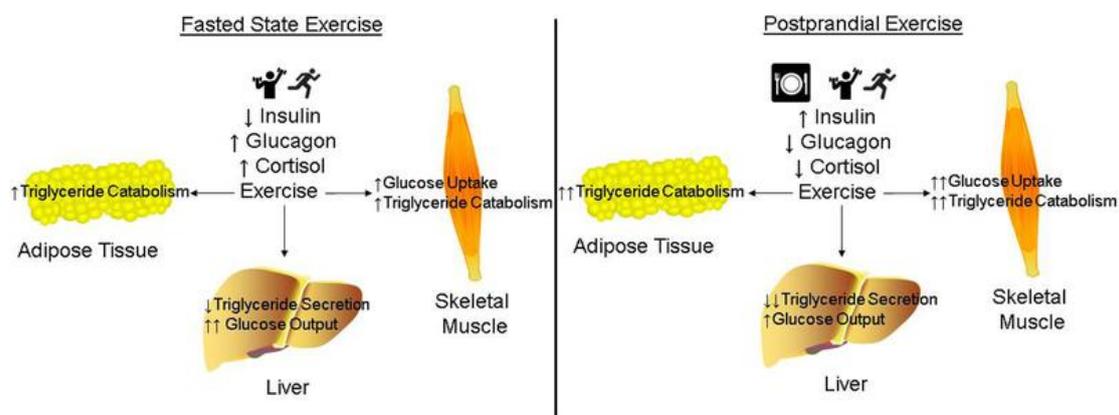
Así pues, en este proyecto se trató de descubrir cuál era la hora más efectiva (antes o después de cenar) para realizar ejercicio de resistencia y que se redujera la glucosa postprandial y las concentraciones de triglicéridos, pues ya se conoce que ambos factores aumentan el riesgo de padecer DM2(46).

Se concluyó que la reducción de glucosa postprandial sucedía tanto con la práctica de ejercicio de resistencia antes de cenar como con la realización de este después de la cena(46). Sin embargo, solo la ejecución del ejercicio de resistencia después de cenar conseguía reducir las concentraciones de triglicéridos y GLP-1 postprandial, además de la glucosa postprandial(46). Globalmente, se ultimó que aunque ambos momentos de la realización de ejercicio de resistencia sean beneficiosos para la mejora de factores de riesgo de DM2, cuando se hace después de cenar resulta más eficaz(46).

En otro estudio de Heden y cols se descubrió que las personas con DM2 sufren durante la noche una disincronía entre la sensibilidad a la insulina hepática endógena, las hormonas circulantes y los metabolitos, provocando un aumento de la producción endógena de glucosa y con ello hiperglucemias en ayunas(47).

Se cree que las interrupciones circadianas que aparecen en el periodo de sueño en personas con DM2 pueden deberse a la mayor expresión de receptores de melatonina en estos individuos, pues se ha demostrado que esta hormona inhibe la secreción de insulina en las células β contribuyendo a las hiperglucemias en ayunas por la mañana(47). Por estas razones, se cree que practicar ejercicio después de la toma de la cena es el momento más óptimo para mejorar los parámetros que aumentan el riesgo en la enfermedad de DM2(47) (**Figura 8**).

Figura 8. Efecto del ejercicio en ayunas versus efecto del ejercicio postprandial



*Adaptado de Heden y cols(47). Respuestas metabólicas del tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado a la práctica de ejercicio físico en ayunas versus en estado postprandial en un individuo con DM2.

Menek y cols realizaron un estudio cruzado en 30 individuos que padecían DM2 con el objetivo de analizar la efectividad de realizar ejercicio de manera estructurada en los ritmos circadianos y su influencia en parámetros relacionados con esta enfermedad(48).

Se descubrió que cuando estas personas realizaban ejercicio estructurado y realizado en el momento correcto en relación a sus cronotipos mejoraba parámetros como la hemoglobina glicosilada, la glucosa sanguínea en ayunas, el colesterol, los triglicéridos... y en global la calidad de vida de la DM2(48). Por lo que, se ultimó que la manera más efectiva para mejorar síntomas relacionados con esta patología era adaptar el ejercicio administrado a los ritmos circadianos de estos individuos(48).

Colberg y cols examinaron los efectos de una única sesión de ejercicio a un ritmo moderado antes de la cena y después de esta en adultos mayores con DM2(49). Así, recogieron datos de un total de 12 sujetos con DM2 no insulinodependiente(49).

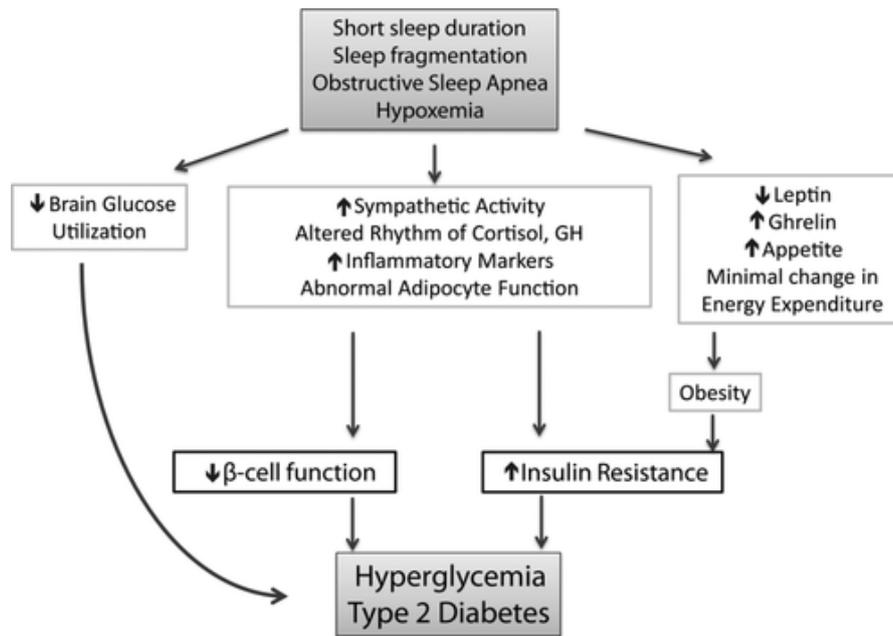
Se estudiaron los efectos glucémicos de veinte minutos caminando justo antes de la toma de la cena o poco después de esta(49). Se observó que caminar veinte minutos poco después de cenar era más beneficioso para controlar la glucemia postprandial que si se practicaba justo antes(49).

Se sugirió que el ejercicio moderado postprandial provoca una disminución significativa en los niveles de glucosa probablemente debido a la liberación natural de insulina que se estimula al ingerir alimentos(49).

7.4. Sueño.

La duración insuficiente del periodo de sueño, la alteración de sus horarios y una mala calidad de este, han sido factores relacionados con la resistencia a la insulina y el aumento de riesgo de padecer enfermedades como obesidad o DM2(50) (**Figura 9**). Se sabe además, que cuando el ciclo de sueño/vigilia sufre desincronización circadiana en pacientes con DM2, el control glucémico se vuelve deficiente(50).

Figura 9. Vías de desregulación circadiana que afectan al metabolismo de glucosa



*Adaptado de Reutrakul y cols(50). Alteraciones del sueño como su corta duración, su fragmentación, la apnea obstructiva del sueño y la hipoxemia provocan alteraciones en los ritmos circadianos, que generan a su vez alteraciones en el metabolismo de la glucosa como disminución de la función de las células β o aumento de la resistencia a la insulina y aumentan el riesgo de padecer DM2.

El investigador Spiegel y cols evaluaron el metabolismo de los carbohidratos en jóvenes adultos sanos durante una fase de restricción de sueño y una siguiente fase de recuperación(51). Durante seis primeras noches se acortó el tiempo de sueño a cuatro horas por noche y se tomaron distintas mediciones(51). Después, durante las siguientes seis noches, se extendió a doce horas por noche el periodo de sueño, se tomaron mediciones de nuevo y se compararon con las otras para analizar los resultados y extraer conclusiones(51).

Entre los distintos análisis que se realizaron, se vio que se producía un aumento mayor de glucosa postprandial tras la toma del desayuno en la condición de restricción de sueño que en la condición de recuperación de este(51). Por otro lado, el grado de somnolencia era más elevado en la condición de deuda de sueño que en la condición de recuperación de este, creyéndose que estaba asociado a una menor absorción de glucosa por el cerebro(51).

Globalmente, se observó que las respuestas de insulina y glucosa tras el periodo de restricción de sueño presentaban un notable deterioro de tolerancia de hidratos de

carbono en comparación con la etapa de recuperación de sueño, donde se veían unos valores dentro del rango normal para los adultos jóvenes sanos(51).

Se vio así, que menos de siete días de reducción de sueño en jóvenes sanos afectaba a su función metabólica y endocrina(51). Pues esta falta de sueño provoca la disminución de la tolerancia a carbohidratos, un factor de riesgo relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina y obesidad, entre otros(51). Además, la disminución de absorción de glucosa por el cerebro provocada por la restricción de sueño, hace que los tejidos periféricos estén expuestos a concentraciones más altas de esta, facilitando todavía más la resistencia a la insulina(51).

Buxton y colaboradores decidieron analizar si la hipótesis de que una restricción prolongada de sueño con su concurrente interrupción circadiana desregula el metabolismo de la glucosa era cierta(52).

Se aplicó un protocolo con restricción de sueño que provocaba una disincronía forzada de los ritmos para evaluar cómo afectaba a distintos parámetros relacionados con el desarrollo de DM2(52). Se prolongaron los ciclos circadianos, normalmente de veinticuatro horas, a ciclos de veintiocho horas para generar una desincronización forzada de los ritmos circadianos endógenos(52). Además, se restringió el sueño de los participantes del estudio a 5,6 horas cada día durante tres semanas para probar la teoría de que una restricción del sueño combinada con una interrupción circadiana afecta a la regulación de la glucosa en el organismo(52).

Cuando se consumía un desayuno estándar tras las 3 semanas de estudio, las concentraciones de glucosa plasmática, tanto en ayunas como postprandial, fueron significativamente más elevadas que al inicio de la investigación(52). También se encontró una disminución de la secreción de insulina del 32% en respuesta a una comida estándar, provocando unos niveles de glucosa más altos durante más tiempo(52).

Sus hallazgos demostraron que una exposición crónica a déficit de sueño y la interrupción circadiana que esto provoca, inducía una disfunción del páncreas con distintos factores precipitantes de patologías como obesidad y DM2(52).

Tasali y cols estudiaron el papel que desempeña el sueño de onda lenta en la regulación de la glucosa y cómo afecta de manera negativa a su homeostasis(53). El sueño humano se conforma por el sueño de movimiento ocular rápido (REM) y el sueño no REM (NREM)(53). Este último está conformado por cuatro etapas, cuya tercera y cuarta etapa, también conocidas como sueño de onda lenta, son las más restauradoras(53).

Desarrollaron un modelo experimental en adultos jóvenes sanos donde se suprimió selectivamente el sueño de onda lenta y se sustituyó por sueño no REM poco profundo (etapa 2), para evaluar el impacto que causaba en la homeostasis de la glucosa(53).

Así, se evaluaron a los jóvenes bajo dos situaciones: después de dos noches de sueño no perturbado y después de tres noches de sueño con supresión de sueño de onda lenta(53). Se observó que la sensibilidad a la insulina disminuyó cuando se alteró el sueño, pero además, no se compensó con un aumento en la liberación de esta como sucedería en circunstancias normales, provocando un consistente mayor riesgo de desarrollar DM2(53).

7.5. Tabla resumen global de los resultados.

Principales resultados sobre el efecto de la alimentación	
<u>Dietas hipercalóricas</u>	Dos estudios exploraron el efecto de las dietas hipercalóricas sobre factores relacionados con la DM2, a través de la alteración de ritmos circadianos(35,36).
<u>Dietas altas en grasas</u>	Cuatro estudios exploraron el efecto de las dietas hipercalóricas sobre factores relacionados con la DM2, a través de la alteración de ritmos circadianos(25,37–39).
<u>Metabolismo de los carbohidratos</u>	Tres estudios exploraron el efecto de las dietas hipercalóricas sobre factores relacionados con la DM2, a través de la alteración de ritmos circadianos(40–42).
<u>Horarios de las comidas</u>	Tres estudios exploraron el efecto de las dietas hipercalóricas sobre factores relacionados con la DM2, a través de la alteración de ritmos circadianos(43–45).
Principales resultados sobre el efecto de la actividad física	
Cuatro estudios exploraron el efecto de las dietas hipercalóricas sobre factores relacionados con la DM2, a través de la alteración de ritmos circadianos(46–49).	
Principales resultados sobre el efecto del sueño	
Tres estudios exploraron el efecto de las dietas hipercalóricas sobre factores relacionados con la DM2, a través de la alteración de ritmos circadianos(51–53).	

8. DISCUSIÓN.

Los estudios científicos revisados para el presente trabajo apuntan a que unos malos hábitos de vida influyen negativamente en el correcto funcionamiento de los ritmos circadianos. Dicha cronodisrupción aumentaría la probabilidad de padecer DM2 y/o desarrollar factores de riesgo asociados a esta patología. La prevalencia de diabetes ha aumentado globalmente durante los últimos años y se espera que siga haciéndolo durante las próximas décadas(3). Teniendo en cuenta esto, es importante seguir ahondando en los mecanismos etiopatogénicos de la DM2 y en estrategias efectivas para su prevención y tratamiento.

Los resultados científicos muestran una influencia significativa de la dieta en el desarrollo de obesidad, síndrome metabólico y cambios en el metabolismo de la glucosa, a través de la alteración de los ritmos circadianos.

Varios estudios sobre dietas hipercalóricas demuestran que este tipo de alimentación genera cambios metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina que conducen a alteraciones en los procesos del reloj circadiano central(35).

Se ha confirmado que una dieta alta en grasas altera los patrones circadianos normales y genera síntomas de cronodisrupción(37–39). Los ratones consumidores de esta dieta sufren un ritmo diurno atenuado por la ingesta de alimentos que provoca mutaciones en los genes CLOCK y BMAL1, asociadas con resistencia a la insulina y adipogénesis(37). La alimentación con gran proporción de grasas aumenta la probabilidad de padecer obesidad, afección que provoca desincronización y pérdida de ritmicidad de los genes reloj que controlan la homeostasis de la glucosa(38). También se ha señalado que la exposición de las células β pancreáticas al palmitato altera la señalización de GLP-1 y con ello disminuye la posterior respuesta secretora de insulina, influyendo directamente en el aumento del riesgo de padecer DM2(25).

La desincronización circadiana altera el metabolismo de los hidratos de carbono, pues se produce un mayor almacenamiento hepático de glucógeno durante el periodo oscuro y alteraciones en el gasto energético y la conducta alimentaria que favorecen un mayor consumo de carbohidratos, y por consiguiente, un aumento del riesgo de resistencia a la insulina, obesidad y DM2(40).

El análisis de las dietas altas en azúcar concluye que el alto consumo de sacarosa incrementa la oscilación de la expresión de los genes reloj junto a los niveles de ARNm involucrados en el metabolismo de carbohidratos y lípidos hepáticos, provocando el aumento de triglicéridos y colesterol en sangre en ayunas y la acumulación de lípidos hepáticos(41).

Ciertos estudios sobre los horarios de las comidas dictan que una alimentación tardía está relacionada con un aumento de peso, anomalías en los ritmos circadianos del apetito y una disminución de tolerancia a la glucosa(43,44). Además, un consumo alto de hidratos de carbono por la noche, presenta efectos negativos en los niveles de glucosa en sangre y el control glucémico en personas con el metabolismo de glucosa deteriorado(45).

En relación a la actividad física los estudios científicos recogidos en esta revisión, muestran una influencia significativa del ejercicio en los ritmos circadianos relacionados con factores de riesgo de DM2.

Se ha propuesto que practicar ejercicio después de la hora de la cena es el momento más óptimo para mejorar los parámetros que aumentan el mal control de DM2, ya que se reduce la expresión de receptores de melatonina(47). Esta hormona genera interrupciones circadianas en personas con esta enfermedad, pues inhibe la secreción de insulina en las células β contribuyendo a las hiperglucemias en ayunas por la mañana(47). Además, hacer ejercicio leve-moderado poco después de cenar frente a hacerlo justo antes de esta toma, es más beneficioso para controlar la glucemia postprandial en adultos mayores con DM2 no insulino dependiente(49).

Algunos autores han propuesto que la manera más efectiva de mejorar los síntomas de la DM2 es adaptar la hora de realizar actividad física al cronotipo individual de cada persona, porque mejora parámetros como la hemoglobina glicosilada y/o la glucosa en sangre en ayunas y globalmente la calidad de vida de los enfermos(48).

La duración inadecuada del sueño, los cambios de horario y una mala calidad de éste son factores asociados con la resistencia a la insulina y un mayor riesgo de enfermedades como la obesidad o la DM2(50). También se sabe que cuando el ciclo de sueño/vigilia sufre cronodisrupción en pacientes con DM2, el control glucémico se ve afectado negativamente(50).

La exposición crónica a déficit de sueño y la interrupción circadiana que conlleva induce una disfunción del páncreas y un notable deterioro de tolerancia de hidratos de carbono(51,52). Además, la alteración del correcto desarrollo de las fases del sueño provoca una disminución de la sensibilidad a la insulina(53).

Una de las limitaciones encontradas en el presente trabajo es la dificultad de búsqueda de artículos que estudien la relación entre distintos tipos de dietas, como la alta en azúcares, y el desarrollo de DM2 a través de la alteración de los ritmos circadianos. Son necesarios más estudios, en seres humanos, con mayor tamaño muestral y que impliquen una intervención aleatorizada, que se trata del diseño con

mayor fiabilidad, a falta de metaanálisis, que, en su día, extraigan conclusiones de forma global, acerca de los potenciales mecanismos vinculados a la influencia de la dieta sobre los ritmos circadianos y cómo esto influye en la DM2.

9. CONCLUSIONES.

- La DM2 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes de la actualidad y que mayor morbimortalidad implica.
- La cronodisrupción aparece debido a asincronías en el periodo de sueño-vigilia por alteraciones del reloj biológico interno, factores externos como horarios laborales a turnos y perturbaciones en los sistemas metabólicos como una alimentación inadecuada.
- Los estudios revisados sugieren que las modificaciones en el estilo de vida hacia hábitos más saludables, tanto en la alimentación como en la actividad física y el sueño, influyen positivamente en el funcionamiento de los ritmos circadianos, y esto a su vez disminuye el riesgo de padecer DM2.
- Son necesarios más estudios, en seres humanos, con mayor tamaño muestral y que impliquen una intervención aleatorizada, que se trata del diseño con mayor fiabilidad, a falta de metaanálisis, que, en su día, extraigan conclusiones de forma global.

10. BIBLIOGRAFÍA.

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* enero de 2022;183:109119.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* noviembre de 2019;157:107843.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* abril de 2018;138:271-81.

4. Palacios A, Durán M, Obregón O. Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* octubre de 2012;10:34-40.
5. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. Chapter 15 - General aspects of diabetes mellitus. En: Zochodne DW, Malik RA, editores. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [citado 25 de marzo de 2022]. p. 211-22. (Diabetes and the Nervous System; vol. 126). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534804000151>
6. Diagnóstico | ADA [Internet]. [citado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.diabetes.org/diagnostico>
7. Katsarou A, Gudbjornsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer.* 30 de marzo de 2017;3:17016.
8. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer.* 11 de julio de 2019;5:47.
9. Fajans S. Maturity-Onset Diabetes of the Young (mody). *Diabetes-Metab Rev.* noviembre de 1989;5(7):579-606.
10. Anik A, Catli G, Abaci A, Bober E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab.* marzo de 2015;28(3-4):251-63.
11. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia.* noviembre de 2005;48(11):2206-12.
12. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer.* 23 de julio de 2015;1:15019.
13. Beale EG. Insulin Signaling and Insulin Resistance. *J Investig Med.* enero de 2013;61(1):11-4.
14. Vilsboll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* marzo de 2004;47(3):357-66.
15. Epidemiología, genética y mecanismos patogénicos de la diabetes mellitus | Lector mejorado de Elsevier [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1131358707752688?token=50E7D0EFE2E78A97FAE15367DC771F0AA745903BB1D12EB550B1D6BC4D218A81A982B87C38CEDBA671024436FB46588B&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220405150752>

16. Díaz Naya L, Delgado Álvarez E. Diabetes mellitus. Criterios diagnósticos y clasificación. Epidemiología. Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de septiembre de 2016;12(17):935-46.
17. Riobo Servan P. Obesity and Diabetes. Nutr Hosp. septiembre de 2013;28:138-43.
18. Sigal RJ, Armstrong MJ, Bacon SL, Boule NG, Dasgupta K, Kenny GP, et al. Physical Activity and Diabetes. Can J Diabetes. abril de 2018;42:S54-63.
19. Socarrás Suárez MM, Bolet Astoviza M, Licea Puig M. Diabetes mellitus: tratamiento dietético. Rev Cuba Investig Bioméd. junio de 2002;21(2):102-8.
20. Pyke D. Diabetes - Genetic Connections. Diabetologia. 1979;17(6):333-43.
21. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charron MJ. Minireview: Epigenetic Programming of Diabetes and Obesity: Animal Models. Endocrinology. marzo de 2012;153(3):1031-8.
22. Pinney SE, Simmons RA. Epigenetic mechanisms in the development of type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab. abril de 2010;21(4):223-9.
23. Espelt A, Arriola L, Borrell C, Larrañaga I, Sandín M, Escolar-Pujolar A. Socioeconomic position and type 2 diabetes mellitus in Europe 1999-2009: a panorama of inequalities. Curr Diabetes Rev. mayo de 2011;7(3):148-58.
24. Torres JSS, Cerón LFZ, Amézquita CAN, López JAV. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. Morfolia [Internet]. 1 de septiembre de 2013 [citado 10 de mayo de 2022];5(3). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfolia/article/view/41615>
25. Martchenko A, Brubaker PL. Effects of Obesogenic Feeding and Free Fatty Acids on Circadian Secretion of Metabolic Hormones: Implications for the Development of Type 2 Diabetes. Cells. 3 de septiembre de 2021;10(9):2297.
26. Vieira E. La importancia del reloj biológico en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes. Av En Diabetol. 1 de marzo de 2015;31(2):60-3.
27. Hernández-Rosas F, García JS. Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. Arch Med [Internet]. 1 de enero de 2010 [citado 6 de mayo de 2022];6(2). Disponible en: <http://imed.pub/ojs2/index.php/archmed/article/view/105>
28. Amaral FG do, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch Endocrinol Metab. agosto de 2018;62(4):472-9.

29. Ángeles-Castellanos M, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. Rev Fac Med UNAM. 2007;50(6):238-41.
30. Sack RL, Auckley D, Auger RR, Carskadon MA, Wright KP, Vitiello MV, et al. Circadian rhythm sleep disorders: Part 1, basic principles, shift work and jet lag disorders. Sleep. 1 de noviembre de 2007;30(11):1460-83.
31. Kuhn G. Circadian rhythm, shift work, and emergency medicine. Ann Emerg Med. enero de 2001;37(1):88-98.
32. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. Metabolism. julio de 2018;84:11-27.
33. Werne A, Harris A, Moore D, BenZion I, Siesky B. The Circadian Variations in Systemic Blood Pressure, Ocular Perfusion Pressure, and Ocular Blood Flow: Risk Factors for Glaucoma? Surv Ophthalmol. diciembre de 2008;53(6):559-67.
34. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. Hypertens Dallas Tex 1979. abril de 2016;67(4):693-700.
35. Tan JTM, Nankivell VA, Bilu C, Shemesh T, Nicholls SJ, Zimmet P, et al. High-Energy Diet and Shorter Light Exposure Drives Markers of Adipocyte Dysfunction in Visceral and Subcutaneous Adipose Depots of Psammomys obesus. Int J Mol Sci. diciembre de 2019;20(24):6291.
36. Touati H, Ouali-Hassenaoui S, Dekar-Madoui A, Challet E, Pevet P, Vuillez P. Diet-induced insulin resistance state disturbs brain clock processes and alters tuning of clock outputs in the Sand rat, Psammomys obesus. Brain Res. 15 de enero de 2018;1679:116-24.
37. 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. noviembre de 2007;6(5):414-21.
38. Bravo R, Chini A, Ugartemendia L, Franco L, Mesa M, Beatriz Rodriguez A, et al. High-fat diet and glucose and albumin circadian rhythms' chronodisruption in rats. Turk J Biol. 2017;41(2):364-9.

39. Pendergast JS, Branecky KL, Yang W, Ellacott KLJ, Niswender KD, Yamazaki S. High-fat diet acutely affects circadian organisation and eating behavior. *Eur J Neurosci.* abril de 2013;37(8):1350-6.
40. Barclay JL, Husse J, Bode B, Naujokat N, Meyer-Kovac J, Schmid SM, et al. Circadian Desynchrony Promotes Metabolic Disruption in a Mouse Model of Shiftwork. *Plos One.* 21 de mayo de 2012;7(5):e37150.
41. Sun S, Hanzawa F, Kim D, Umeki M, Nakajima S, Sakai K, et al. Circadian rhythm-dependent induction of hepatic lipogenic gene expression in rats fed a high-sucrose diet. *J Biol Chem.* 18 de octubre de 2019;294(42):15206-17.
42. Ruberto AA, Grechez-Cassiau A, Guerin S, Martin L, Revel JS, Mehiri M, et al. KLF10 integrates circadian timing and sugar signaling to coordinate hepatic metabolism. *Elife.* 17 de agosto de 2021;10:e65574.
43. Kessler K, Pivovarova-Ramich O. Meal Timing, Aging, and Metabolic Health. *Int J Mol Sci.* 2 de abril de 2019;20(8):1911.
44. Bray MS, Tsai JY, Villegas-Montoya C, Boland BB, Blasier Z, Egbejimi O, et al. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice. *Int J Obes.* noviembre de 2010;34(11):1589-98.
45. Kessler K, Hornemann S, Petzke KJ, Kemper M, Kramer A, Pfeiffer AFH, et al. The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 8 de marzo de 2017;7:44170.
46. Heden TD, Winn NC, Mari A, Booth FW, Rector RS, Thyfault JP, et al. Postdinner resistance exercise improves postprandial risk factors more effectively than predinner resistance exercise in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 1 de marzo de 2015;118(5):624-34.
47. Heden TD, Kanaley JA. Syncing Exercise With Meals and Circadian Clocks. *Exerc Sport Sci Rev.* enero de 2019;47(1):22-8.
48. Menek MY, Budak M. Effect of exercises according to the circadian rhythm in type 2 diabetes: Parallel-group, single-blind, crossover study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* julio de 2022;32(7):1742-52.
49. Colberg SR, Zarrabi L, Bennington L, Nakave A, Thomas Somma C, Swain DP, et al. Postprandial walking is better for lowering the glycemic effect of dinner than pre-dinner exercise in type 2 diabetic individuals. *J Am Med Dir Assoc.* julio de 2009;10(6):394-7.

50. Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: implications for risk and severity of diabetes. En: Year in Diabetes and Obesity [Internet]. Oxford: Blackwell Science Publ; 2014 [citado 29 de julio de 2022]. p. 151-73. Disponible en: <https://www.webofscience.com/api/gateway?GWVersion=2&SrcAuth=DOISource&SrcApp=WOS&KeyAID=10.1111%2Fnyas.12355&DestApp=DOI&SrcAppSID=EUW1ED0B98hPSPOUTpaPvCWMzqMlx&SrcJTitle=YEAR+IN+DIABETES+AND+OBESITY&DestDOIRegistrantName=Wiley+%28Blackwell+Publishing%29>
51. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 23 de octubre de 1999;354(9188):1435-9.
52. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. Adverse Metabolic Consequences in Humans of Prolonged Sleep Restriction Combined with Circadian Disruption. *Sci Transl Med*. 11 de abril de 2012;4(129):129ra43.
53. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 de enero de 2008;105(3):1044-9.