



**Universitat de València**

**Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública,  
Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal**

Programa de doctorado: Medicina (3139)

**Cronobiología y salud: modulación y asociación  
con factores ambientales, genéticos y  
epigenéticos en población mediterránea**

Tesis doctoral presentada por:

**Raúl Martínez Lacruz**

Graduado en Nutrición Humana y Dietética

Para la obtención del Grado de Doctor por la Universitat de València

Valencia, enero de 2022

Dirigida por las profesoras:

**Dolores Corella Piquer**

**Carolina Ortega Azorín**

**Rocío Barragán Arnal**





## Universitat de València

Dolores Corella Piquer, Catedrática de Universidad, del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal. Universitat de València

Carolina Ortega Azorín, Profesora Ayudante Doctora, del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal. Universitat de València

Rocío Barragán Arnal, Investigadora Postdoctoral del Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Ciències de l'Alimentació, Toxicologia i Medicina Legal. Universitat de València

### CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral con el título: “**Cronobiología y salud: modulación y asociación con factores ambientales, genéticos y epigenéticos en población mediterránea**”, ha sido realizada por **Raúl Martínez Lacruz**, bajo nuestra dirección, y reúne méritos suficientes para que su autor pueda obtener el título de Doctor por la Universitat de València.

Y para que así conste, firman el presente certificado en

Valencia, a 14 de enero de 2022

Dolores Corella Piquer Carolina Ortega Azorín Rocío Barragán Arnal



## **Dedicatoria**

*“El título más valioso que puedes conseguir en esta vida es el de ser buena persona. No lo dan las universidades, solo lo otorgan los valores”.*

*Anónimo*

**A mis padres.**

*“Que tus decisiones reflejen tus esperanzas, no tus miedos.”*

*Nelson Mandela*

**A mi hermano.**

*“Caminante no hay camino, se hace camino al andar.”*

*Antonio Machado*

**A mis abuelos, familia y amigos.**



## **Agradecimientos**

Llegados a este punto, no tendría papel suficiente para expresar todo mi agradecimiento a las personas que han estado a mi lado todo este tiempo y que me han brindado su apoyo de una manera u otra. Seré conciso y breve, y espero poder demostrar con hechos, y no con palabras, toda la gratitud que siento. Entre ellos, quisiera mostrar mi agradecimiento a:

Mis padres, porque sin ellos esto no hubiera sido posible. No puedo tener mejores padres y todo lo que dijera se iba a quedar corto. Gracias, gracias y mil gracias.

Mi hermano, porque sin él probablemente este trabajo tampoco habría salido adelante. Y a mi familia, por poder contar con ellos para todo.

Mis amigos, mi familia elegida. Ellos saben quiénes son y me siento muy afortunado de poder contar con ellos en mi vida.

Las directoras de esta tesis, por todas las indicaciones recibidas.

Los participantes de los estudios, por su disposición, paciencia y amabilidad.

Nacho y Alberto, piezas fundamentales en esta etapa. Haberos conocido ha sido todo un regalo de la vida.

María, la alegría de la huerta. Gracias por escuchar y saber estar ahí.

Eva y Elena, por su preocupación, ayuda y distracción en los malos momentos.

Los profesores, personal investigador y alumnos del departamento de Medicina Preventiva, en especial a Carmen, Edurne, Patricia, Olga y Paco.



# Índice

Terminología.....	1
Índice de figuras.....	7
Índice de tablas.....	16
Resumen.....	20
1. Introducción.....	23
1.1 El sueño.....	23
1.1.1 Antecedentes.....	23
1.1.2 Definición, funciones y mecanismos.....	34
1.1.3 Epidemiología.....	45
1.1.4 Etapas del sueño.....	58
1.1.5 Variables del sueño.....	61
1.1.6 Trastornos del sueño.....	83
1.2 Cronobiología.....	102
1.2.1 Antecedentes.....	102
1.2.2 Ritmos circadianos.....	109
1.2.3 Cronotipos.....	121
1.2.4 Cronodisrupción.....	132
1.2.5 Crononutrición.....	155
1.3 Complicaciones clínicas asociadas al sueño y a la cronobiología.....	183
1.3.1 Obesidad.....	184
1.3.2 Diabetes mellitus tipo 2.....	195
1.3.3 Enfermedades cardiovasculares.....	201
1.3.4 Hipertensión.....	218
1.3.5 Cáncer.....	226
1.3.6 Otras complicaciones.....	233
1.4 Sueño, cronobiología y estilo de vida.....	241
1.4.1 Actividad física.....	241

1.4.2 Alcohol y tabaco.....	252
1.4.3 Dieta .....	267
1.5 Personalidad o temperamento .....	308
1.6 Factores genéticos y epigenéticos asociados al sueño y a la cronobiología.....	328
1.6.1 Factores genéticos .....	328
1.6.2 Factores epigenéticos .....	360
1.6.3 Interacción ómico-ambiental.....	391
1.7 Perspectiva de género.....	402
2. Hipótesis y objetivos .....	427
2.1 Hipótesis.....	427
2.2 Objetivos .....	428
3. Material y métodos.....	430
3.1 Introducción y participantes .....	430
3.1.1 Participantes en el estudio PREDIMED-Plus .....	432
3.1.2 Participantes en el estudio de población joven.....	440
3.2 Cuestionarios específicos .....	441
3.3 Obtención de datos antropométricos y de presión arterial .....	451
3.4 Determinación objetiva de parámetros relacionados con el sueño	453
3.5 Extracción de muestras biológicas, alicuotado y determinaciones bioquímicas .....	454
3.5.1 Material para la obtención de muestras y su almacenamiento .....	456
3.6 Aislamiento de ADN, procesado y análisis ómicos .....	459
3.6.1 Extracción de ADN y control de calidad.....	459
3.6.2 Genotipado y análisis bioinformático y estadístico de asociación.....	461
3.6.3 Análisis epigenéticos.....	464
3.7 Otros análisis estadísticos.....	468
4. Resultados .....	470
4.1 Generalidades.....	470

4.2 Análisis de variables cronobiológicas y de salud en población mediterránea joven .....	470
4.2.1 Características generales de la población .....	470
4.2.2 Características del estilo de vida en la población estudiada..	477
4.2.3 Estudio de las variables cronobiológicas.....	483
4.3 Estudio en población de edad avanzada y SM .....	524
4.3.1 Características generales de la población .....	524
4.3.2 Análisis de las variables de personalidad .....	529
4.3.3 Análisis de las variables cronobiológicas.....	532
4.3.4 Análisis de las variables genéticas y su asociación con variables cronobiológicas e IMC .....	537
4.3.5 Análisis epigenéticos de metilación .....	546
5. Discusión.....	556
5.1 Población mediterránea joven .....	556
5.1.1 Discusión de las características generales de la población según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida	558
5.1.2 Discusión de los componentes del sueño según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida .....	561
5.1.3 Discusión del cronotipo según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida .....	566
5.1.4 Discusión de la adherencia a la dieta mediterránea según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida	570
5.1.5 Discusión de la relación entre el sueño y la adherencia a la dieta mediterránea .....	573
5.2 Población de edad avanzada y SM.....	576
5.2.1 Discusión de las características generales de la población....	576
5.2.2 Discusión de las variables de personalidad .....	577
5.2.3 Discusión de las variables cronobiológicas.....	586
5.2.4 Discusión del análisis genético de polimorfismos en genes circadianos y su relación con IMC, duración del sueño y cronotipo .....	593
5.2.5 Discusión del análisis epigenético en genes circadianos y su relación con la duración del sueño, cronotipo, IMC y diabetes .....	669

6. Conclusiones .....	687
7. Bibliografía .....	691

## Terminología

AASM: Academia Americana de la Medicina del Sueño

ACS: Síndrome de apnea central del sueño

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica

AD: Adenosina

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ADP: Adenosín difosfato

AESAN: Agencia española de seguridad alimentaria y nutrición

AF: Actividad física

AHI: Índice de apnea-hipoapnea

ANOVA: Análisis estadístico de la varianza

AOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

ARHOE: Comisión Nacional para la Racionalización de los Horarios Españoles

ARN: Ácido ribonucleico

ASENARCO: Asociación Española del Sueño

BF: Prosencéfalo basal

BRFFS: Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo del Comportamiento de Estados Unidos

c-HDL: Colesterol HDL

c-LDL: Colesterol LDL

CIS: Centro de Investigaciones Sociológicas

CODINAN: Colegio de dietistas-nutricionistas de Andalucía

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea

CpG: Dinucleótido citosina-guanina

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

DASH: Dieta basada en enfoques alimenticios para detener la hipertensión

DLMO: Inicio de la melatonina por la luz tenue

DM: Dieta mediterránea

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2

DNMTs: ADN metiltransferasas

E: Extraversión

ECG: Electrocardiograma

EEG: Electroencefalograma

EEUU: Estados Unidos de América

EMG: Electromiograma

ENS: Encuesta Nacional de Salud

EPQ: Cuestionario de personalidad de Eysenck

EPQ-R: Cuestionario de personalidad de Eysenck revisado

EPQR-A: Versión abreviada del cuestionario de personalidad de Eysenck

ESS: Escala de somnolencia diurna

---

FDA: Agencia del gobierno de Estados Unidos de la Administración de Alimentos y Medicamentos

g: Gramos

GABA: Ácido gamma butírico

GPIIb-IIIa: Plaqueta activadora de superficie

GWAS: Estudios de asociación de todo el genoma humano

h: Hora

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HLA-B27: Antígeno leucocitario humano B27

HMG: Proteínas del grupo de alta movilidad

HPE: Hipotensión post ejercicio físico

HTA: Hipertensión

Hz: Hercios

IA: Ingestas adecuadas

IARC: Agencia internacional de investigación sobre el cáncer

ICSD-2: Clasificación internacional de los trastornos del sueño, 2ª edición

ICSD-3: Clasificación internacional de los trastornos del sueño, 3ª edición

IDF: Federación internacional de la diabetes

IDR: Ingestas dietéticas recomendadas

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de masa corporal

ISSN: Sociedad internacional de nutrición deportiva

kg: Kilogramos

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

m: Metros

MAO: Sistema de la monoamino oxidasa

mg: Miligramos

MIND: Dieta para la intervención con la DM y la DASH para retrasar la degeneración neuronal

ml: Mililitros

mmHg: milímetros de mercurio

N: Neuroticismo

NAOS: Estrategia para la nutrición, actividad física y prevención de la obesidad

ng: Nanogramos

NHANES: Encuesta nacional de examen de salud y nutrición de EEUU

NHIS: Encuesta nacional de salud de EEUU

NHP: Núcleo hipotalámico posterior

NO: Óxido nítrico

NOA: Nivel óptimo de *arousal*

NPY: Neuropeptido Y

NSQ: Núcleo supraquiasmático

NREM: Movimientos oculares no rápidos

NRPO: Núcleo reticular pontis oralis lateral

OMS: Organización mundial de la salud

P: Psicoticismo

PA: Presión arterial

PAS: Presión arterial sistólica

PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial

PAI-1: Plasminógeno activador inhibidor 1

PCR: Proteína C reactiva

Proceso C: Mecanismo autosostenido circadiano

Proceso S: Mecanismo regulatorio homeostático

PSG: Polisomnografía

PSQI: Índice de calidad de sueño de Pittsburgh

RAE: Real Academia Española de la Lengua

REM: Movimientos oculares rápidos

SARA: Sistema activador reticular ascendente

SEEDO: Sociedad española para el estudio de la obesidad

SENC: Sociedad española de nutrición comunitaria

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Polimorfismo de un solo nucleótido

SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido

SRAA: Sustancia reticular ascendente activadora del sistema nervioso central

SRS: Sociedad de Investigación del Sueño

SWS: Sueño de ondas lentas

TG: Triglicéridos

TTS: Tiempo total de sueño

UE: Unión Europea

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

VLPO: Núcleo ventrolateral preóptico

VO<sub>2</sub>: Volumen de oxígeno

WASO: Aumento del tiempo de vigilia después del inicio del sueño

## Índice de figuras

Figura 1.1 Núcleos involucrados en el sistema del despertar, sueño y ciclo sueño-vigilia.....	41
Figura 1.2 El sueño y la vigilia son determinados por un balance de sustancias promotoras del sueño y de la vigilia .....	42
Figura 1.3 Redes cerebrales que regulan el sueño y la vigilia.....	44
Figura 1.4 Duración del sueño en la población española, por grupos de edad según la ENS del año 2006 .....	48
Figura 1.5 Porcentaje de trastornos del sueño por grupos de edad según la ENS de 2006. ....	49
Figura 1.6 Consumo de tranquilizantes y pastillas para dormir, en la población española, por grupos de edad según la ENS de 2006 .....	50
Figura 1.7 En un día laborable normal, ¿a qué hora suele usted acostarse? ¿Y en fin de semana o día festivo?.....	51
Figura 1.8 ¿Y a qué hora suele usted levantarse entre semana? ¿Y en fin de semana o día festivo? .....	51
Figura 1.9 Porcentaje de sujetos que reportan “no dormir bien”. ....	53
Figura 1.10 Distribución de la duración del sueño en la población de EEUU. ....	54
Figura 1.11 Porcentaje por ajuste por edad de adultos que reportan 7 o más horas de sueño en un período de 24 horas, por estados.....	56
Figura 1.12 Porcentajes ajustados por edad de ciertos comportamientos relacionados con el sueño, por cantidad de sueño.....	57
Figura 1.13 Hipnograma que muestra el sueño normal de un adulto. ....	60

---

Figura 1.14 Esquema de los ciclos de sueño, sus distintas fases y tipos de sueño .....	60
Figura 1.15 Recomendaciones de la duración del sueño a lo largo de las etapas de la vida. ....	64
Figura 1.16 Recomendaciones de duración del sueño por edad.....	64
Figura 1.17 Recomendaciones para una óptima higiene del sueño según la Guía del Sueño de la ASENARCO. ....	83
Figura 1.18 Principales secciones de diagnóstico del ISCD-3 .....	84
Figura 1.19 Frecuencia relativa (valores porcentuales) de referencias de cinco categorías de trastornos del sueño desde el año 1500 hasta 1999. .	85
Figura 1.20 Prevalencia de los síntomas del insomnio por grupos de edad .....	91
Figura 1.21 Colapso de las vías respiratorias en pacientes con AOS.....	94
Figura 1.22 Reloj floral de Carl von Linne .....	105
Figura 1.23 Línea del tiempo de los principales descubrimientos en la investigación del reloj circadiano en humanos.....	108
Figura 1.24 La maquinaria molecular circadiana.....	112
Figura 1.25 Esquema del bucle de retroalimentación transcripcional-traducciona autónomo .....	115
Figura 1.26 La arquitectura del sistema circadiano.....	118
Figura 1.27 Organización general del sistema circadiano.....	119
Figura 1.28 El reloj circadiano adapta nuestra fisiología a las diferentes fases del día.....	120
Figura 1.29 Resumen de los determinantes del cronotipo e investigación del marco de trabajo para examinar la asociación entre cronotipo, crononutrición y resultados cardiometabólicos en la salud.....	123

---

Figura 1.30 Asociaciones entre cronotipo vespertino, alteraciones conductuales y trastornos psiquiátricos.....	127
Figura 1.31 Modelo conceptual de los mecanismos putativos subyacentes a la asociación entre cronotipo vespertino y salud mental.....	130
Figura 1.32 Influencia de los factores externos en la alineación-desalineación circadiana.....	133
Figura 1.33 Diferencias en las condiciones de luz para el reloj biológico en la era preindustrial (a) y en la era industrial (b) .....	139
Figura 1.34 Patrón circadiano de la melatonina y del cortisol en plasma .....	141
Figura 1.35 Modelo conceptual de los efectos de la desalineación circadiana en el riesgo cardiovascular. ....	143
Figura 1.36 Representación esquemática de los factores que contribuyen a un mayor riesgo cardiovascular después del cambio al horario de verano .....	145
Figura 1.37 Mapa de Europa: las zonas horarias reales basadas en el sol se dibujan como fondos codificados por colores y se muestran las zonas horarias sociales en los mismos colores (más fuertes). ....	148
Figura 1.38 Tiempos de inicio de trabajo a lo largo de diferentes ciudades europeas.....	149
Figura 1.39 Línea del tiempo de la historia de la cronobiología y la aparición de la crononutrición como ciencia.....	157
Figura 1.40 Efectos del horario de las ingestas en la salud metabólica .	160
Figura 1.41 Determinantes del horario de las ingestas alimenticias .....	165
Figura 1.42 Representación esquemática que describe los factores que afectan al sistema del reloj circadiano. La crononutrición representa un papel importante en la regulación de los relojes circadianos .....	170

Figura 1.43 Efectos de los diferentes horarios de las ingestas alimenticias y la frecuencia de estas en diferentes variables.....	173
Figura 1.44 Posibles vías de mecanismos que relacionarían la corta duración del sueño y salud cardiovascular adversa.....	184
Figura 1.45 Asociaciones entre sueño, obesidad, riesgos cardiovasculares y posible desregulación neurohormonal subyacente.....	189
Figura 1.46 Mecanismos que relacionan las alteraciones del sueño y la obesidad.....	192
Figura 1.47 Mecanismos potenciales por los cuales la privación del sueño puede predisponer al desarrollo de obesidad.....	195
Figura 1.48 Prevalencia comparativa estimada ajustada por edad de diabetes en adultos (20-79 años) en el año 2019.....	196
Figura 1.49 Prevalencia de diabetes por grupos de edad en 2019, 2030 y 2040.....	197
Figura 1.50 Mecanismos potenciales de riesgo de diabetes en personas con mala higiene del sueño.....	199
Figura 1.51 El patrón día/noche de los eventos cardiovasculares adversos.....	203
Figura 1.52 Diagrama de flujo sobre posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la relación entre insomnio y ECV.....	213
Figura 1.53 Prevalencia de accidente cerebrovascular según duración del sueño y edad y sexo. NHANES 2006-2011.....	215
Figura 1.54 Esquema de la relación entre la alteración del sueño, el estrés, el sistema HPA, el sistema SAM, el SNC simpático, inflamación e HTA.....	223
Figura 1.55 Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad en el mundo en 2020 (todos los cánceres, todas las edades, ambos sexos). ...	227

---

Figura 1.56 Regulación circadiana de la iniciación y progresión tumoral. .....	229
Figura 1.57 Comunicación tumor-huésped que involucra tejidos metabólicos circadianos .....	230
Figura 1.58 Esquema que resume la relación entre el sistema circadiano y sistemas de estrés en la regulación del estado de ánimo. ....	239
Figura 1.59 El ejercicio confiere cardioprotección a través de la mejora en la función vascular .....	244
Figura 1.60 El alcohol tiene interacciones complejas con el sueño .....	254
Figura 1.61 Descripción de la interacción de las señales de alerta circadianas y el impulso homeostático del sueño en la regulación del ciclo sueño-vigilia.....	258
Figura 1.62 Un mecanismo putativo que describe la alteración de la homeostasis del sueño después del consumo de alcohol.....	260
Figura 1.63 El ciclo vicioso de las alteraciones del ritmo circadiano en el trastorno por uso del alcohol .....	263
Figura 1.64 Factores de riesgo dietéticos que contribuyen a la mortalidad .....	270
Figura 1.65 El Plato para comer saludable.....	271
Figura 1.66 Pirámide de la alimentación saludable.....	272
Figura 1.67 Pirámide de la alimentación de CODINAN.....	273
Figura 1.68 Diagrama causal que ilustra los diferentes roles de la dieta en la vía sueño-salud cardiometabólica .....	281
Figura 1.69 Los factores dietéticos promueven el sueño a través de las hormonas intestinales circulantes, estimulando la síntesis de serotonina y	

---

melatonina, que actúan sobre neuronas GABAérgicas o serotoninérgicas o mediante otros mecanismos no identificados.....	286
Figura 1.70 El ciclo de los beneficios/no beneficios del consumo de cafeína. ....	294
Figura 1.71 La naturaleza cíclica de la relación sueño-dieta.....	296
Figura 1.72 Pirámide de la DM.....	298
Figura 1.73 Impacto de la adherencia al estilo de vida mediterráneo en varios parámetros del bienestar.....	299
Figura 1.74 Posibles mecanismos a través de los cuales la DM podría mejorar la severidad del AOS, independientemente de la pérdida de peso. ....	307
Figura 1.75 Distribución dimensional del P.....	313
Figura 1.76 Distribución de la puntuación de psicoticismo de acuerdo a las categorías de IMC. ....	324
Figura 1.77 Diagrama de Venn que muestra los genes asociados significativamente con el riesgo de uno, dos o tres tipos de cáncer.....	341
Figura 1.78 Relación entre la frecuencia alélica y el efecto en la expresión fenotípica.....	354
Figura 1.79 Bucles moleculares de los ritmos circadianos .....	363
Figura 1.80 Alteraciones genéticas y ambientales de la sincronía de los ciclos circadianos y diurnos .....	367
Figura 1.81 Esquema de los tres mecanismos epigenéticos que se encuentran alterados después de la privación del sueño .....	371
Figura 1.82 CLOCK regula la expresión de genes diana .....	378
Figura 1.83 Esquema descriptivo de las interacciones gen*nutrientes en la genómica nutricional.....	394

---

Figura 1.84 Mecanismos moleculares potenciales de las interacciones nutrigenómicas/nutrigenéticas en el riesgo de ECV.....	395
Figura 1.85 Múltiples tipos de datos ómicos y enfoques para la investigación de las enfermedades. ....	397
Figura 1.86 Medicina 4P (predictiva, personalizada, preventiva y participativa) en la era de las ciencias ómicas. Cambio de una condición poco saludable de disbiosis a una condición saludable de eubiosis.....	400
Figura 1.87 Factores de riesgo acumulados en el curso de la vida para enfermedades no transmisibles en relación al género y sexo. ....	403
Figura 1.88 Porcentaje de mujeres entre los participantes de los ensayos por país .....	405
Figura 1.89 Representación de las mujeres incluidas en los ensayos clínicos cardiovasculares según su raza.....	406
Figura 1.90 El sueño en las mujeres a lo largo de todas las etapas de la vida .....	415
Figura 1.91 Sueño y ciclo menstrual.....	417
Figura 1.92 Alteración del sueño y síntomas relacionados con la menopausia.....	423
Figura 1.93 Estrés y alteraciones del sueño y circadianas como potenciales vías de infertilidad. HPA eje hipotalámico-pituitario-adrenal .....	425
Figura 3.1 MagNa Pure Compact de Roche.....	460
Figura 4.1 Distribución de hombres y mujeres en las dos categorías creadas según IMC.....	476
Figura 4.2 Distribución de las diferentes tipologías circadianas.....	492
Figura 4.3 Distribución de las diferentes tipologías circadianas según adherencia a la DM. ....	494

---

Figura 4.4 Distribución de buenos y malos dormidores según la duración total de horas de sueño. ....	497
Figura 4.5 Media de las puntuaciones totales del PSQI y la ESS por sexo. ....	499
Figura 4.6 Prevalencia de somnolencia diurna según sexo y edad.....	500
Figura 4.7 Tasa de calidad del sueño según adherencia a la DM.....	502
Figura 4.8 Prevalencia de corta duración del sueño (<7h) según la calidad del mismo. ....	505
Figura 4.9 Prevalencia de jetlag social según cronotipo y edad.....	507
Figura 4.10 Porcentaje de adherencia al consumo de 3 o más raciones de pescado a la semana según el jetlag social. ....	508
Figura 4.11 Puntuaciones de la somnolencia diurna excesiva según el cronotipo y por sexo. ....	510
Figura 4.12 Distribución de los diferentes cronotipos según edad y jetlag social. ....	511
Figura 4.13 Porcentaje de adherencia al consumo de 3 o más raciones diarias de fruta según la tipología circadiana. ....	512
Figura 4.14 Adherencia al consumo de 3 o más raciones de legumbres a la semana según tipología circadiana y sexo.....	513
Figura 4.15 Porcentaje de adherencia al consumo de 3 raciones o más de frutos secos a la semana según el cronotipo.....	514
Figura 4.16 Prevalencia de mala calidad del sueño según clasificación de duración del sueño (larga más de 7 horas y corta menos de 7 horas de sueño) y adherencia a la DM. ....	516
Figura 4.17 Adherencia al consumo de 2 raciones o más diarias de verduras según la calidad del sueño y sexo.....	517

---

Figura 4.18 Diagrama de dispersión entre la hora de levantarse en fin de semana y la puntuación del cuestionario de cronotipo.....	523
Figura 4.19 Hora de levantarse en el fin de semana según el sexo y el cronotipo. ....	524
Figura 4.20 Distribución de las diferentes tipologías circadianas por sexo. ....	533

## Índice de tablas

Tabla 1.1 Núcleos importantes referenciales en la activación de las diferentes etapas del ciclo sueño-vigilia.....	39
Tabla 1.2 Factores de riesgo que contribuyen a la privación o disrupción del sueño. ....	68
Tabla 1.3 Resultados de prevalencia de los trastornos del sueño en población de 60 o más años en diferentes estudios realizados en estos países. ....	87
Tabla 1.4 Criterios diagnóstico del SM.....	151
Tabla 1.5 Componentes del síndrome circadiano y sus comorbilidades, propuestos por Zimmet P et al.....	153
Tabla 1.6 Clasificación del IMC en adultos según la OMS. ....	185
Tabla 1.7 Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos. ....	186
Tabla 1.8 Variables del sueño que aumentan o disminuyen con el envejecimiento. ....	237
Tabla 1.9 Efectos beneficiosos de la DM.....	301
Tabla 1.10 Rasgos que forman parte de las dimensiones de extroversión, neuroticismo y psicoticismo.....	315
Tabla 1.11 Algunas variaciones genéticas en genes circadianos. ....	333
Tabla 1.12 Posibles efectos de los genes circadianos en la salud. ....	364
Tabla 1.13 Principales mecanismos epigenéticos y ejemplos de sus funciones emergentes en los desórdenes cronobiológicos. ....	385
Tabla 1.14 Cambios fisiológicos durante el embarazo que pueden afectar al sueño. ....	419

---

Tabla 4.1 Media de variables antropométricas por sexo. ....	472
Tabla 4.2 Frecuencia de distintas variables antropométricas por edad. .	474
Tabla 4.3 Frecuencia de distintas variables categóricas por edad. ....	475
Tabla 4.4 Medias de distintas variables antropométricas según la AF...	477
Tabla 4.5 Diferencias en el cuestionario de 14 puntos de adherencia a la DM en población total y por sexo. ....	479
Tabla 4.6 Media de distintas variables antropométricas según la adherencia a la DM.....	480
Tabla 4.7 Porcentajes de variables categóricas según la adherencia a la DM. ....	481
Tabla 4.8 Medias del peso, talla, edad e IMC según el consumo de tabaco. ....	482
Tabla 4.9 Media de la hora de acostarse y levantarse tanto los días de entre semana como en los días de fin de semana y total de horas dormidas entre los individuos con un jetlag social de menos de 2 horas y de 2 horas o más. ....	485
Tabla 4.10 Media de la hora de acostarse y levantarse, tanto los días de entre semana como los del fin de semana por sexo.....	486
Tabla 4.11 Media de la hora de acostarse y levantarse, tanto los días de entre semana como los del fin de semana, de las horas dormidas y del jetlag social de la población general y por edad.....	488
Tabla 4.12 Media de la hora de acostarse y levantarse, tanto los días de entre semana como los del fin de semana y de las horas dormidas de la población general y por consumo de tabaco. ....	491
Tabla 4.13 Distribución de las diferentes tipologías circadianas por sexo. ....	493

Tabla 4.14 Media de variables del PSQI según el grado de calidad de sueño de la población. ....	496
Tabla 4.15 Media de la puntuación del cuestionario de adherencia a la DM, del PSQI y de la ESS según el tipo de cronotipo. ....	509
Tabla 4.16 Correlaciones de Pearson y p-valor entre las variables del estudio. ....	521
Tabla 4.17 Características de variables antropométricas, bioquímicas, de presión arterial y de ingesta energética en la población total y según el sexo en la población estudiada. ....	525
Tabla 4.18 Porcentaje de individuos con diabetes y utilización de diferentes fármacos en la población total y según el sexo en la población estudiada. ....	527
Tabla 4.19 Consumo de tabaco en la población total y según el sexo en la población estudiada. ....	527
Tabla 4.20 Percepción de la salud en la población total y según el sexo en la población estudiada. ....	528
Tabla 4.21 Nivel de estudios en la población total y según el sexo en la población estudiada. ....	529
Tabla 4.22 Características de las variables de temperamento en la población total y por sexo. ....	530
Tabla 4.23 Polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y su asociación con el IMC. ....	539
Tabla 4.24 Polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y su asociación con las horas totales de sueño los días laborables. ....	541
Tabla 4.25 Polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y su asociación con las horas totales de sueño los días de fin de semana. ....	543

---

Tabla 4.26 Polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y su asociación con el cronotipo.....	545
Tabla 4.27 Asociación entre el grado de metilación de determinados sitios CpG en genes reloj y el IMC.....	549
Tabla 4.28 Asociación entre los lugares de metilación en los genes de cronobiología seleccionados y la diabetes. ....	553

## Resumen

**Introducción:** A pesar de la importancia del sueño, del cronotipo y de otras variables relacionadas con los ritmos circadianos, muchos de los estudios epidemiológicos sobre factores de riesgo cardiovascular todavía no han incorporado el análisis de las mismas. Estas variables, que vamos a denominar en su conjunto como variables cronobiológicas, pueden tener gran influencia en el desarrollo de obesidad, diabetes y otras patologías relacionadas, y a su vez pueden interactuar con otras variables del estilo de vida, como la dieta o la actividad física, contribuyendo a una compleja red multifactorial. Además, las variables cronobiológicas pueden tener una importante influencia genética y epigenética que todavía no ha sido bien estudiada en población mediterránea. **Objetivos:** Analizar la influencia de las principales variables cronobiológicas (fundamentalmente cronotipo y sueño y sus características) en población mediterránea, y la asociación de éstas con otras variables del estilo de vida y con varios fenotipos de salud cardiometabólica. Además, se analizará la contribución genética y epigenética en estas variables de una manera amplia, a través del cribado de polimorfismos genéticos y de lugares de metilación en los principales genes candidatos. **Metodología:** Análisis transversal en población mediterránea reclutada en la Comunidad Valenciana, incluyendo hombres y mujeres tanto de población de edad avanzada de alto riesgo cardiovascular y síndrome metabólico (n=465), como población más joven de menor riesgo cardiovascular (n=751). Se analizarán en ambas poblaciones las principales variables cronobiológicas, del estilo de vida y de salud cardiometabólica, teniendo en cuenta la perspectiva de género. Asimismo, en la población de alto riesgo se realizará un análisis genético y epigenético de los polimorfismos más relevantes, así como de la metilación de citosinas en los principales genes candidatos relacionados con la cronobiología, y se

efectuarán los análisis bioinformáticos y estadísticos de asociación con los fenotipos de interés, empleando los modelos de regresión más adecuados, incluyendo ajustes multivariantes específicos para estos estudios.

**Resultados:** Tanto en la población mediterránea joven como en la de edad avanzada y de alto riesgo cardiovascular, las variables cronobiológicas han mostrado asociaciones significativas relevantes con variables del estilo de vida y con fenotipos cardiometabólicos, detectando algunas diferencias por edad y sexo que tienen que ser consideradas en futuros estudios y aplicaciones. Así, en población más joven existe un mayor porcentaje de personas con el cronotipo vespertino (18% vespertino moderado y 1,9% vespertino extremo) que en población de edad avanzada (3,5% vespertino moderado y 0,7% vespertino extremo). Esta evolución a un cronotipo más matutino con la edad ha sido descrita en otras poblaciones. En el análisis por sexo, detectamos diferencias según la población, de manera que en población joven el cronotipo matutino fue más frecuente en mujeres, mientras que la tendencia fue inversa en población de edad avanzada. Fundamentalmente, en la población joven se observa que el cronotipo matutino se asocia con una mayor adherencia a la dieta mediterránea ( $p=0,031$ ). También la una buena calidad del sueño se asocia en esta población con mayor adherencia a este tipo de dieta ( $p=0,019$ ), observándose un mayor porcentaje de buenos dormidores en los sujetos con mayor adherencia a la DM. Además de con la dieta mediterránea, la calidad del sueño, la duración del sueño y la somnolencia diurna también se asociaron con otros fenotipos de interés en población joven. En población de edad avanzada los hombres tuvieron una mayor duración del sueño que las mujeres tanto entre semana como en fin de semana ( $p=0,001$ ), contribuyendo a explicar la mayor somnolencia diurna encontrada en mujeres en población mediterránea. En el análisis de las variables de personalidad en población de edad avanzada, encontramos diferencias por sexo respecto a las dimensiones de psicoticismo ( $p<0,001$ ) y sinceridad o

deseabilidad social ( $p=0,001$ ), siendo ambas superiores en las mujeres. El neuroticismo fue la variable de la personalidad que más se asoció inversamente con adherencia a dieta mediterránea ( $p<0,05$ ). Los análisis genéticos y epigenéticos en genes candidatos revelaron importantes y novedosas asociaciones de los mismos con variables cronobiológicas. Paralelamente, a través de randomización mendeliana, distintos polimorfismos genéticos y metilaciones se asocian con fenotipos cardiometabólicos. Entre ellos destacamos los siguientes: La asociación del rs11123853 en el gen NPAS2 y la metilación del lugar cg25801387, también en dicho gen, con el índice de masa corporal; así como la metilación en el lugar cg21140419 del gen BHLHE41 con diabetes.

**Conclusiones:** Los resultados destacan la relevancia de las variables cronobiológicas en fenotipos de estilo de vida y riesgo cardiometabólico en población mediterránea, así como el interés de la investigación de marcadores genéticos y epigenéticos en los genes relacionados.

# 1. Introducción

## 1.1 El sueño

### 1.1.1 Antecedentes

El sueño es por excelencia la condición fisiológica que ha recibido mayor atención a lo largo de la historia de la humanidad. Este frecuente interés se ha plasmado tanto en la poesía, la novela como en el campo de la ciencia (Vizcarra D, 2000). Se han producido manifestaciones tanto positivas como negativas de este fenómeno. Durante buena parte de la historia de la humanidad el sueño se ha considerado una pérdida de tiempo que nos alejaba de todo lo que sucedía durante las horas de vigilia. En el Antiguo Testamento, y entre muchos poetas de la antigüedad, el sueño se emplea como metáfora de la muerte. El sueño se contrapone con el modo de vida de una sociedad competitiva, puesto que durante el mismo perdemos nuestra identidad y no somos ni consumidores ni productores. De esta manera, hay varias personalidades que han hecho gala de dormir muy poco tiempo. Sin embargo, otros como Shakespeare o Miguel de Cervantes supieron ver las bondades de este aparente “tiempo perdido”. Este último ponía en boca de Sancho Panza: “el sueño es manjar que quita el hambre, agua que ahuyenta la sed, fuego que calienta el frío, frío que templará el ardor, moneda general con que todas las cosas se compran, balanza y peso que iguala al pastor con el rey y al simple con el discreto” (Madrid JA, 2019).

Su naturaleza dinámica, el hecho de importar un tercio de nuestras vidas, constituir el período de mayor vulnerabilidad ante el medio y su

estrecha relación con el comportamiento en la vigilia ha generado un constante interés (Vizcarra D, 2000).

Durante siglos, el conocimiento sobre el sueño y sus alteraciones se basó exclusivamente en la autoexperiencia y en la observación del comportamiento de las personas cuando dormían. Solo fue desde la mitad del siglo XIX cuando el sueño comenzó a ser objeto de experimentación, cuando Kohlschütter estudió la profundidad del sueño aplicando sistemáticamente variados estímulos acústicos. En las siguientes décadas, procesos fisiológicos que se producen durante el sueño, como la distribución del volumen sanguíneo, la fatiga muscular y el ciclo de 24 horas de actividad-descanso fueron investigados. Esto fue factible por los mejores avances en las ciencias naturales y en la instrumentación, los cuales permitieron medir las funciones corporales de las personas cuando dormían por técnicas como la pletismografía y la actigrafía. Sin embargo, dado que el cerebro es el órgano esencial para la regulación del sueño, las investigaciones sistemáticas sobre el sueño tuvieron que esperar a las técnicas que permitiesen el estudio de la actividad del cerebro durante el sueño. Tal método estuvo disponible con la invención del electroencefalograma (EEG) por Hans Berger en la segunda década del pasado siglo. Solo unos pocos años después, los avances en las tecnologías hicieron posible realizar registros continuos de EEG durante el sueño en humanos y animales (Schulz H & Salzarulo P, 2016).

Gran parte del interés inicial del hombre en el sueño se desarrolló en la interpretación del contenido onírico (Vizcarra D, 2000). Varias culturas de la antigüedad trataron de entender el fenómeno del sueño. La historia de la medicina del sueño empieza en el lejano pasado humano, en múltiples civilizaciones. El conocimiento sobre la ciencia del sueño en el pasado es limitado, en parte debido a las limitadas escrituras que han

sobrevivido y en parte también por nuestra habilidad para descifrarlas (Kirsch DB, 2011).

Entre las culturas de la antigüedad que comenzaron su interés por el sueño se encuentra la cultura del antiguo Egipto, donde destacan los papiros de Chester Beatty (1350 a.C) (Vizcarra D, 2000) y los papiros de Edwin-Smith y los de Ebers (Kirsch DB, 2011). Los primeros pretendían una enseñanza de la interpretación de los sueños (Vizcarra D, 2000), lo que transmite la importancia de los sueños en la cultura egipcia (Kirsch DB, 2011); además de dar una importancia relevante a la higiene y a la limpieza, inspirándose en Toht e Imhotep, deidades curativas (Vizcarra D, 2000). Por otro lado, los papiros de Edwin-Smith y Ebers detallan la evaluación y el tratamiento de numerosas dolencias. La semilla de la amapola, fuente de opio, se describe en el papiro de Ebers como un tratamiento para el dolor, y se ha sugerido que también pudo ser usada para el tratamiento del insomnio. La escopolamina y el alcohol podrían haber tenido semejantes usos también (Kirsch DB, 2011). El vino, otras bebidas alcohólicas ligeras y las plantas medicinales, como el floripondio y la belladona, eran utilizados como tratamientos y pudieron haber sido empleadas para el insomnio. Un hecho interesante es la presencia de especialidades en la medicina egipcia que señala Herodoto (siglo V a. C). Es posible que algunos se especializaran tanto en interpretación onírica como en tratamientos de los trastornos del sueño. Artemidoro de Daldis fue quien trató con mayor extensión la interpretación de los sueños en su obra *Oneirocritica* (Vizcarra D, 2000).

En tiempos semejantes en la India, el *Atharva-Veda*, uno de los textos más antiguos de la medicina tradicional hindú incluye a la *Rauwolfia serpentina*, de donde se obtiene la reserpina. Fue usada para el tratamiento de la ansiedad y es posible que también para el insomnio. En la antigua China el balance entre fuerzas positivas Yang y fuerzas negativas Yin

explicaban la enfermedad. El sueño era entendido como un estado de unidad con el universo y muy importante para la salud (Vizcarra D, 2000). Otras opciones disponibles para el tratamiento de los desórdenes del sueño incluían la efedra o Ma Huang y el ginseng (Kirsch DB, 2011).

En cuanto a los griegos la colección de poemas épicos de Homero (900 a. C) nos transporta al siglo XII a. C. En ellos, Homero señala la importancia del sueño y su deificación en la forma de Hypnos (dios del sueño) registrado en el libro 14 de la Iliada. Homero también menciona a Asclepio, quien se convertiría en el dios de la curación. Los templos erigidos en su honor se utilizaron como centros de curación en procesos que se daban durante la noche, en los que el enfermo yacía en el “*Abaton*”, lugar sagrado del interior del templo, mientras recibía pócimas que ayudarían a su curación. La relación del sueño como medio de alcanzar la curación por medio del contacto con lo divino y el uso de pócimas son evidencia del sincretismo entre religión y medicina que marcaba la tónica en esos tiempos (Vizcarra D, 2000).

Alcmaeon, de la escuela médica de Crotona, al sur de Italia (siglo V a. C) propuso tal vez la primera teoría acerca del origen del sueño, postulando que el sueño ocurría cuando los vasos sanguíneos cerebrales se tornaban plétóricos y que el cerebro era el centro de la memoria, del pensamiento y, por tanto, del sueño. La ausencia de sangre en el cerebro producía el despertar, según la misma propuesta. Esta idea del cerebro como centro del sueño fue decisiva para la futura orientación de las ideas al respecto (Vizcarra D, 2000).

Empedocles (siglo V a. C) de la escuela médica de Sicilia, estableció el concepto de los 4 elementos: aire, tierra, fuego y agua como componentes de todas las cosas. El sueño, según él, se producía por el enfriamiento del fuego en la sangre (Vizcarra D, 2000).

Hipócrates (siglos V-IV a. C), padre de la medicina occidental, estableció que el sueño es debido a la sangre que, desde los miembros, fluye a las regiones internas del organismo en sentir opuesto a Alcmaeon. Creía además que los narcóticos derivados del opio podrían ser utilizados como tratamiento (Vizcarra D, 2000).

Aristóteles (siglo IV a. C) propuso la teoría que los sueños significaban predicciones del futuro y que el dormir estaba relacionado con los alimentos ingeridos en la medida que estos generaban vapores que, a través de los vasos sanguíneos, ascendían al cerebro e inducían somnolencia. Los vapores al enfriarse restaban calor al cerebro, y en su retiro a regiones inferiores del organismo, generaban el inicio del sueño, el cual continuaba hasta que los alimentos fueran digeridos (Vizcarra D, 2000).

Los textos religiosos occidentales también revelan creencias en torno a la importancia del sueño. Dentro del Antiguo Testamento, Eclesiastés dice “dulce es el sueño del trabajador”. Los sueños también eran un método de profecía frecuentemente mencionada en la *Biblia. El Talmud*, uno de los tratados centrales del judaísmo, remarca que dormir es una sexagésima muerte, vinculando la pérdida temporal de la conciencia con un estado más permanente, similar a los pensamientos de los filósofos griegos (Kirsch DB, 2011).

Ya en el siglo XVII, conocido como el siglo de la revolución científica y del crecimiento de la ciencia neuronal; destaca Descartes (Kirsch DB, 2011) y su teoría mecanicista (Vizcarra D, 2000). Él creía que, durante el sueño, la glándula pineal podría producir una pequeña cantidad de “espíritus animales”, lo que haría que los ventrículos del cerebro colapsaran y los nervios (que actuarían como conductos que transportarían el fluido) se volverían flácidos (Kirsch DB, 2011). Por lo tanto, el sueño

sería dependiente del efecto que la glándula pineal ejercería sobre los ventrículos cerebrales. Al mantenerlos llenos, el colapso de los ventrículos producido por la pérdida del “espíritu animal” en la pineal, causaría que los ventrículos cerebrales “colapsaran”, induciendo el sueño (Vizcarra D, 2000). Durante la vigilia, la glándula pineal, que estaría mucho más activa, mantendría los ventrículos abiertos (Kirsch DB, 2011).

Otro autor que destacó en este siglo fue Thomas Willis, que desarrolló los principios de la práctica de la neurología (Vizcarra D, 2000) y es considerado uno de los padres de esta rama de la medicina (Kirsch DB, 2011). Tuvo opiniones revolucionarias sobre el sueño, el sonambulismo y el insomnio. Su libro, “*The Practice of Physick*”, publicado en 1692, tiene varias referencias relacionadas con la somnolencia y el insomnio. Los escritos de este autor con respecto a “espíritus animales” en el cerebelo y su trastorno en los sueños encajan con el contexto del modelo hidráulico de Descartes (Kirsch DB, 2011). Señaló los efectos del café, así como el rol del láudano para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas. De manera relevante concibió la idea de que los trastornos del sueño no eran una sola enfermedad sino un síntoma de un conjunto de enfermedades (Vizcarra D, 2000). Sus descripciones sobre la narcolepsia y el síndrome de piernas inquietas suenan ciertas todavía hoy (Kirsch DB, 2011).

El siglo XIX se podría considerar el periodo de renacimiento del sueño. Los científicos existentes a principios del siglo XIX demostraron un gran interés en la función cerebral. Entre ellos destacan, entre otros, Luigi Ronaldo y Marie Jean Pierre Flourens. El primero pudo inducir un “estado de sueño” en aves por la eliminación del hemisferio cerebral, experimento que fue replicado en palomas por la segunda (Kirsch DB, 2011).

Se postularon cuatro teorías principales del sueño en este período de tiempo: la vascular, la química, la neuronal y la conductual. La teoría

vascular tiene sus raíces en la antigua medicina griega, basada en la suposición de Alcmaeon de que el sueño era causado porque se llenaba el cerebro de sangre. Las teorías de Von Haller fueron un paso más allá, sugiriendo que ese flujo de sangre causaba inflamación del cerebro y así interrumpía a los “espíritus animales”. Uno de los primeros libros dedicados exclusivamente al sueño y sus trastornos fue el escrito por el médico escocés Robert MacNish. Este libro, titulado “*La filosofía del sueño*”, no solo apoyaba la teoría del flujo sanguíneo, sino que también defendía la dualidad del sueño: el estado activo del cerebro durante la vigilia y la condición pasiva del cerebro durante el sueño. Sin embargo, esta teoría del flujo sanguíneo estaba en conflicto con las ideas de Johann Friedrich Blumenbach, que apoyaban también otros médicos (Kirsch DB, 2011).

Camilo Golgi demostró la célula nerviosa por primera vez en 1873, y varias teorías neuronales se basaron en su estudio de neurohistología. Hermann Rabl-Ruckhard postuló la teoría del “neuroespongio” en 1890, que implicaba el bloqueo de la transmisión de información entre neuronas, permitiendo el sueño. Otros científicos sugirieron modelos alternativos de cambios en los axones y en las dendritas de las neuronas, relacionados con el sueño, pero no fue hasta el comienzo de la década de 1900 que los neurotransmisores se convirtieron en el modelo dominante para la transferencia de información cerebral (Kirsch DB, 2011).

El tipo de teoría principal final apareció con explicaciones conductuales a finales del siglo XIX. Estas teorías tendían a describir la actividad más que a proveer de una cierta explicación. En 1889, Charles-Édouard Brown-Séquard, un destacado neurólogo, escribió que el sueño era un reflejo inhibitorio. Marie de Manaceine escribió en 1897 que el sueño era el estado de reposo de la conciencia. Pavlov y otros continuaron expandiendo esta teoría hasta bien entrado el siglo XX (Kirsch DB, 2011).

El siglo XIX fue la época de los avances en los aspectos más prácticos de la medicina del sueño. La primera medicación producida específicamente para inducir el sueño fue el bromuro en 1853. Varias otras opciones fueron apareciendo en la segunda mitad del siglo. William Hammond escribió “*El Sueño y sus trastornos*” en 1869 en el que principalmente hablaba sobre el insomnio. En 1880, Jean-Baptiste-Édouard Gélinau describió las manifestaciones clínicas de la narcolepsia. Aunque mayormente han sido científicos y filósofos los que han descrito los desórdenes del sueño, Charles Dickens, novelista británico del siglo XIX, describió el personaje (o quizás la caricatura) de Joe, el chico gordo, quien representaba un severo caso de apnea del sueño o hipoventilación por obesidad (Kirsch DB, 2011).

El crecimiento del campo del sueño se produciría en el siglo XX. La teoría conductual del sueño de Ivan Paulov apareció para hacerse más prominente que las teorías química y vascular, a medida que éstas fueron desapareciendo (Kirsch DB, 2011).

Cajal (Premio Nobel en 1906) postuló que la alteración en la transmisión de información por la glia podía explicar el sueño. En el siglo XX la modificación de la estructura neuronal como explicación fue abandonada, adaptándose la de los neurotransmisores para entender la transmisión de información y los mecanismos del sueño (Vizcarra D, 2000).

Aunque la actividad eléctrica del sistema nervioso fue demostrada por Luigi Galvani en el siglo XVIII y Richard Caton en 1875 descubrió potenciales de acción en el cerebro, no fue hasta 1925 cuando Hans Berger midió la actividad eléctrica del cerebro humano (Kirsch DB, 2011). Este fue el aporte más importante a la praxis clínica de la medicina del sueño. Vino de la electrofisiología y se convirtió, con el desarrollo de la polisomnografía (PSG), en el estándar dorado de las pruebas para el sueño.

Berger en 1929, fue el primero en registrar actividad eléctrica del cerebro humano, demostrando diferencias entre la vigilia y el sueño. Esto permitió que, en 1937, Loomis, Harvey y Hobart clasificaran el sueño en cinco estadios (Vizcarra D, 2000).

Alfred Loomis evaluó los cambios en las ondas cerebrales durante el sueño en 1937. Fueron dos grupos, uno en Chicago y otro en Harvard, quienes realizaron la mayoría de las pruebas relacionadas con la investigación del sueño. En el grupo de Loomis (Harvard) enumeran las etapas del sueño de la A a la E, desde el ritmo de la vigilia a etapas del sueño de movimientos oculares no rápidos (NREM). La investigación en el sueño avanzó en 1953 gracias al descubrimiento por Kleitman y su estudiante Eugene Aserinsky del sueño de movimientos oculares rápidos (REM). Ellos desarrollaron el electrooculograma para ayudar a caracterizar mejor los movimientos oculares. Luego, cuando preguntaban a los sujetos sobre los sueños, los sueños visuales vividos eran más comúnmente reportados en la fase REM (Kirsch DB, 2011).

La identificación de un tipo de sueño con contenido onírico, REM y un EEG que recuerda al de la vigilia, fue lograda en 1953 por Aserinsky y Kleitman en Chicago, durante registros poligráficos prolongados en la noche. En 1957, Kleitman y Dement describieron la presencia de fases, desterrando definitivamente la idea del sueño como un estado homogéneo. En los años 60, la asociación para el estudio psicofisiológico del sueño se reunió para debatir sobre los hallazgos en investigación y crear un sistema consistente para las etapas del sueño. “*Un manual de terminología estandarizada, técnicas y sistema de puntuación para las etapas del sueño en sujetos humanos*” fue publicado en 1968 por Rechtschaffen y Kales, con la esperanza de que aumentaría notablemente la comparabilidad de los resultados reportados por diferentes investigadores. Con esta publicación, una definición formal de polisomnograma estaba vigente, se definía un

epoch de sueño como 30 segundos y se clarificaban las etapas del sueño (vigilia, tiempo de movimiento, etapas 1-4 (sueño NREM) y sueño REM. La tecnología polisomnográfica podría ser usada para evaluar no solo el sueño sino también la somnolencia diurna. Este manual sigue vigente hogaño y es estándar mundial (Kirsch DB, 2011; Vizcarra D, 2000).

Una de las conclusiones más importantes en el desarrollo de la investigación en sueño fue la señalada por Moruzzi y Magoun en 1949, la del sistema de la “Sustancia reticular ascendente activadora del sistema nervioso central” (SRAA). Su rol activante se demostró al estimular eléctricamente esta zona y observar patrones electroencefalográficos de vigilia, con ello la “desaferentación” como disminución de la estimulación periférica dejaría de ser aceptada, para en su reemplazo enfocar a la SRAA como la estimuladora para la alerta. Estos conceptos llevaron a Jouvett en 1959 a demostrar la atonía muscular asociada al sueño REM. Jouvett en 1969 y posteriormente McCarley y Hobson en 1975, propusieron el modelo que reunía células y neurotransmisores activadores e inhibidores del sueño REM con asiento al tronco encefálico, involucrando acetilcolina, serotonina, núcleos del rafe y sistema gigantocelular de la protuberancia entre los más importantes (Vizcarra D, 2000).

Así, poco a poco el aumento de la perspicacia clínica, dio origen a una clasificación internacional de trastornos del sueño, cuya última edición fue presentada en 1997 y que considera 88 condiciones en su clasificación, donde 3 han sido las más relevantes: la narcolepsia, el síndrome de apnea del sueño y el insomnio (Vizcarra D, 2000).

Finalmente, la historia reciente de la praxis moderna de la medicina del sueño inicia en los años 60, pero es en los 70 en la universidad de Stanford en California donde inicia la medicina clínica del sueño, con el uso rutinario de sensores cardiorrespiratorios junto con el EEG,

electroculograma y electromiograma (EMG) continuos en el registro de toda la noche. Este arreglo sería denominado PSG por Hollan. El modelo de Stanford incluyó la responsabilidad por el manejo y cuidado de los pacientes, más allá de la mera interpretación de laboratorio. Este modelo es el que ha sido aplicado y ha devenido en la formación de especialistas en medicina del sueño. En 1990 se crea el “American Board of Sleep Medicine” con el propósito de certificación en la nueva especialidad. Con el continuo incremento en el reconocimiento de la importancia de la medicina de los trastornos del sueño muchas sociedades científicas internacionales han sido fundadas (Vizcarra D, 2000).

En 1989 la asociación de los centros de desórdenes del sueño produce la “*Clasificación diagnóstica del sueño y los desórdenes del despertar*”, que organiza y define los trastornos del sueño. Este libro evolucionó hasta lo que hoy es la clasificación internacional de los trastornos del sueño (Kirsch DB, 2011).

El final del siglo XX y principios del XXI han visto el advenimiento de nuevos medicamentos para el tratamiento de los trastornos del sueño. El medicamento más influyente fue el zolpidem, aprobado para el tratamiento del insomnio por la Agencia del gobierno de Estados Unidos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 1993 (Kirsch DB, 2011).

La evaluación clínica de los trastornos del sueño en una clínica formal comenzó en Estados Unidos (EEUU) en la clínica de narcolepsia de la Universidad de Stanford en los años 60 bajo la dirección del doctor William Dement. Cuando otras clínicas empezaron a abrir en EEUU, estas empezaron a agruparse bajo la asociación de centros de los trastornos del sueño, que hoy en día es la Academia Americana de la Medicina del Sueño

(AAMS). La Asociación Médica Americana reconoció la medicina del sueño como una especialidad en el año 1995 (Kirsch DB, 2011).

A pesar del interés por el fenómeno del sueño ya desde la civilización egipcia, el interés científico y médico por el sueño y sus trastornos es muy reciente (Contreras A, 2013). Allan Hobson escribió en su libro “*Sueño*”: “Más se ha aprendido sobre el sueño en los últimos 60 años que en los anteriores 6000” (Kirsch DB, 2011). Pese a este proceso y aunque todas las personas dormimos y además este fenómeno ocupa un tercio de nuestras vidas, no podemos elucidar claramente todavía la pregunta más simple, ¿por qué necesitamos dormir? (Cherasse Y & Urade Y, 2017).

### **1.1.2 Definición, funciones y mecanismos**

La palabra sueño proviene del latín “*somnus*”. Según el diccionario de la Real Academia Española (RAE), la palabra sueño tiene siete acepciones. La primera (acto de dormir) hace referencia al proceso fisiológico como tal, mientras que hay otras que se refieren tanto al aspecto onírico, que viene del griego “*ónar*” que significa “ensueño” (acto de representarse en la fantasía de alguien, mientras duerme, sucesos o imágenes) o (sucesos o imágenes que se representan en la fantasía de alguien mientras duerme) como al aspecto de deseo (cosa que carece de realidad o fundamento y, en especial, proyecto, deseo, esperanza sin probabilidad de realizarse), entre otras. En el transcurso de estas líneas nos referiremos al sueño desde el significado de la primera acepción del término sueño en la RAE (Aguirre-Navarrete RI, 2007; RAE).

El sueño siempre ha fascinado a la humanidad como ya se ha mencionado. Existe una gran cantidad de reseñas y tratados, científicos y

no científicos, que intentan explicar el fenómeno del sueño, pero ninguno ha sido lo suficientemente completo como para obtener una aceptación general (Thakkar MM et al, 2015).

Se podría decir que el sueño es un estado biológico activo de reposo físico y mental esencial para la vida y la salud óptima, en el que una persona se vuelve relativamente inactiva e inconsciente de su entorno, lo que involucra una disminución de la capacidad de respuesta al medio ambiente, una disminución motora y un aumento del umbral de respuesta a información sensorial (Aguirre-Navarrete RI, 2007; Velayos JL et al, 2007; Peuhkuri K et al, 2012; Medic G et al, 2017; Smith PC & Mong JA, 2019). Es una característica conservada desde los invertebrados hasta los mamíferos (Didikoglu A et al, 2020b).

En el sueño se precisa de un ambiente y una postura adecuados, que son variables en distintas especies: hay animales que pueden dormir de pie, y otros que pueden hacerlo con los ojos abiertos. En contraposición al coma, el estado de sueño es reversible en respuesta a estímulos adecuados y genera cambios electroencefalográficos que lo distinguen del estado de vigilia. La disminución en la motricidad de la musculatura esquelética y en el umbral de reactividad a estímulos son otras dos características de este estado (Velayos JL et al, 2007).

El sueño está controlado por el reloj circadiano, la homeostasis sueño-vigilia y el comportamiento voluntario (Pehkuri K et al, 2012) y es la mayor actividad humana rítmica en los humanos (Sridhar GR & Sanjana NSN, 2016). El sueño se puede medir de manera subjetiva, a través por ejemplo de cuestionarios, o de manera objetiva, mediante PSG, actigrafía o EEG, medidas estas últimas que proporcionan resultados más objetivos (Pehkuri K et al, 2012).

En contraste con otros factores de riesgo de estilo de vida de enfermedades crónicas, el sueño no ha tenido la misma cantidad de atención en la salud pública o la investigación clínica y práctica hasta recientemente (Frank S et al, 2017).

El sueño es un fenómeno en el comportamiento animal tan enigmático como omnipresente. A pesar de estar entre los estados de comportamiento más comunes de la vida, el sueño sigue siendo un fenómeno que se resiste a una explicación fácil (Smith PC & Mong JA, 2019). El objetivo del sueño es uno de los grandes misterios no resueltos de la biología y ha fascinado a las personas durante milenios. Aunque la función o funciones del sueño están todavía sin resolver, grandes progresos se han hecho para entender los mecanismos que controlan el sueño y el insomnio (Brown RE et al, 2012).

A pesar del riesgo para la vida que supone el hecho de dormir, la mayoría de los organismos complejos y algunos no tan complejos, sorprendentemente duermen (Madrid JA, 2019). No hay evidencia clara de que ninguna especie animal pueda sobrevivir sin dormir (Lattanzi S et al, 2018). Si nos centramos en los mamíferos, existen modos de dormir muy diferentes. Desde la jirafa con menos de 5 horas de sueño hasta la zarigüeya americana que duerme unas 20 horas al día. La mayoría de las especies son polifásicas, es decir, duermen periodos cortos varias veces al día. Otras, como los búhos o los humanos son mono o bifásicos con uno o dos periodos de sueño diarios (Madrid JA, 2019). Los delfines, por lo general sostenidos como animales que no duermen porque se mueven continuamente, han desarrollado un “sueño unihemisférico”, con un ojo cerrado y la mitad del cerebro mostrando las ondas lentas características del sueño profundo. Estos hallazgos son una prueba complementaria de que el sueño no se puede eliminar y debe cumplir funciones básicas (Lattanzi S et al, 2018).

Todo indica que el sueño es necesario para el bienestar general. Entre las funciones que se le atribuyen encontraríamos funciones de restauración del rendimiento, en la fisiología sistémica (homeostasis metabólica, regulación del apetito, funcionamiento del sistema inmune, hormonal y cardiovascular), también estaría implicado en la consolidación de la memoria, procesos neurológicos y funciones cerebrales (Golem DL et al, 2014; Krueger JM et al, 2016; Medic G et al, 2017; Didikoglu A et al, 2020b). Esto lo haría esencial para la vida y sus alteraciones podrían dar lugar a graves problemas de salud. Aun así, el sueño es el último gran proceso fisiológico para el que existe una falta de consenso sobre su función (Corella D et al, 2018; Krueger JM et al, 2016).

El sueño, biológicamente, no constituye una falta total de actividad (Velayos JL et al, 2007). Ahora está bien establecido que el sueño no es un proceso unitario ni pasivo. Más bien, intrincados sistemas neuronales a través de mecanismos complejos son responsables del inicio y mantenimiento del sueño. Un criterio importante adicional que se incluye en la definición de sueño es que el sueño está regulado homeostáticamente, es decir, la pérdida de sueño se compensa con un aumento del “impulso” por dormir y un consiguiente “rebote del sueño” (Thakkar MM et al, 2015). Aunque clínicamente se presenta como una reducción de la interacción con el medio ambiente y como inactividad, fisiológicamente representa un período de intensa actividad, actuando sobre la reparación tisular, la consolidación de la memoria y el crecimiento somático (dos Santos C & Lahorgue M, 2019).

Es un estado dinámico donde grupos de neuronas siguen activas desempeñando un papel diferente al de la vigilia (Aguirre-Navarrete RI, 2007).

El sueño es el resultado de la sinergia entre al menos dos procesos principales: un mecanismo regulatorio homeostático (Proceso S) que depende de la acumulación del sueño durante la vigilia, y un mecanismo autosostenido circadiano (Proceso C) que establece el tiempo para dormir y para estar despierto a lo largo del ciclo de 24 horas. Los osciladores centrales y periféricos controlan el proceso circadiano. El oscilador principal dependiente de la luz está compuesto por un denso grupo de neuronas situado en el hipotálamo, denominado núcleo supraquiasmático (NSQ). Sin embargo, el proceso homeostático del sueño está controlado por una red que se distribuye principalmente en el cerebro e involucra varios (y quizás locales) mecanismos cerebrales (Tucci V, 2016).

La organización temporal de la liberación de las hormonas contrarreguladoras como el cortisol y la hormona del crecimiento, así como la liberación de hormonas que juegan un papel fundamental en la regulación del apetito, como la leptina y la grelina, es en parte dependiente de los horarios del sueño, así como su duración y calidad. La tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina también están marcadamente moduladas por el ciclo sueño-vigilia. La propensión al sueño y la arquitectura de éste están controladas por la interacción de dos mecanismos de mantenimiento del tiempo en el NSQ, la ritmicidad circadiana y la homeostasis sueño-vigilia (Leproult R & Van Cauter E, 2010).

Encontramos diferentes núcleos encargados de varios componentes del ciclo sueño-vigilia (Tabla 1.1) (Aguirre-Navarrete RI, 2007).

Tabla 1.1 Núcleos importantes referenciales en la activación de las diferentes etapas del ciclo sueño-vigilia (Aguirre-Navarrete RI, 2007).

<b>Núcleos</b>	<b>Función</b>
Hipotalámico posterior (NHP) Ventrolateral preóptico (VLPO) Reticular pontis oralis lateral (NRPO) Supraquiasmático (NSQ)	Vigilia Sueño NREM Sueño REM Regulación (reloj) del ciclo sueño-vigilia

Entre las estructuras anatómicas que nos mantendrían despiertos se encuentran el tallo cerebral y el sistema activador reticular ascendente (SARA), la región del hipotálamo posterior, el núcleo del rafé, el locus ceruleus, el núcleo basal de Meybert, la amígdala, el NSQ, el núcleo tuberomamilar, área ventro tegmental, núcleos tegmentales ventro-lateral y el pedúnculo-pontino (Aguirre-Navarrete RI, 2007).

Fue en 1998 cuando se descubrió la sustancia involucrada en la acción del hipotálamo lateral responsable del despertar y la vigilia. Fueron dos grupos de investigadores independientes, los cuales identificaron un componente que se sintetizaba en un pequeño grupo de neuronas polimorfas que se encontraban específicamente en la región posterior y lateral del hipotálamo. Un grupo las llamó hipocreatinas y el otro grupo las llamó orexinas (Aguirre-Navarrete RI, 2007).

Se ha demostrado que existe una mayor concentración de terminales y receptores de hipocreatinas en el locus ceruleus del tallo cerebral y el núcleo tuberomamilar del hipotálamo (ambos relacionados directamente con el mantenimiento o generación de vigilia) y que sus

neuronas noradrenérgicas e histaminérgicas, respectivamente, son facilitadas con la aplicación de hipocretina, lo que sugiere su importancia en el sistema del despertar. Además, el aumento del tiempo de vigilia, en animales de experimentación al inyectar hipocretinas intraventricularmente, también apoya esta hipótesis. Por otro lado, la disminución de esta sustancia produce el efecto contrario (Aguirre-Navarrete RI, 2007).

También se ha demostrado que una subpoblación de neuronas de hipocretinas diferente a las que producen el despertar se activarían durante el sueño REM. Las hipocretinas están involucradas en la facilitación de la actividad motora, tono muscular, el despertar, sueño REM, ciclo sueño-vigilia y participarán también en funciones metabólicas (regulación del apetito), neuroendocrinas y vegetativas. En la Figura 1.1 se muestran todas las estructuras anatómicas con sus respectivos neurotransmisores del despertar que entran en acción ante los estímulos externos e internos que estimulan SARA, las hipocretinas y todos los otros componentes. La actividad de las hipocretinas es menor durante el sueño NREM que durante la vigilia (Aguirre-Navarrete RI, 2007).

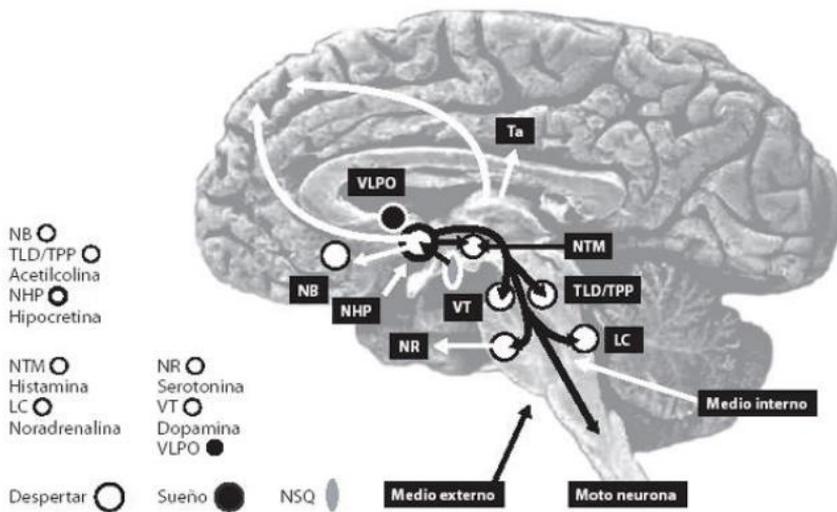


Figura 1.1 Núcleos involucrados en el sistema del despertar, sueño y ciclo sueño-vigilia (Aguirre-Navarrete RI, 2007).

A principios del siglo XX, von Economo identificó áreas cerebrales que modulan el sueño mediante el estudio de individuos que padecían “encefalitis letárgica” debido a la epidemia mundial de gripe a finales de la década de 1920. Concluyó que un área del cerebro responsable de la inducción del sueño estaba ubicada en el hipotálamo anterior y una región promotora de la vigilia en el hipotálamo posterior. Años más tarde, durante la década de 1960, los registros electrofisiológicos sistemáticos en neuronas dentro de ganglios aislados reconocieron por primera vez los circuitos neuronales que alteran comportamientos específicos. A partir de entonces, las investigaciones han mapeado los circuitos neuronales que regulan el sueño y la vigilia, confirmando en gran medida las hipótesis anteriores de von Economo. Estudios elocuentes e intensivos más recientes han identificado redes excitadoras e inhibitoras que modulan la excitación, sueño NREM y sueño REM. Las redes regulan el sueño y la vigilia, en parte, debido a proyecciones neuronales a áreas cerebrales tanto locales

como distales, y las sustancias producidas por las células cerebrales pueden modularse a sí mismas, las células circundantes y las células en áreas cerebrales distales. En general, existe un equilibrio entre las moléculas relacionadas con la excitación y las moléculas que promueven el sueño, y este equilibrio puede estar modulado por regiones del cerebro que dominan la producción de estas moléculas, lo que a su vez influye en los estados de vigilia (Figura 1.2) (Zielinski MR et al, 2016).

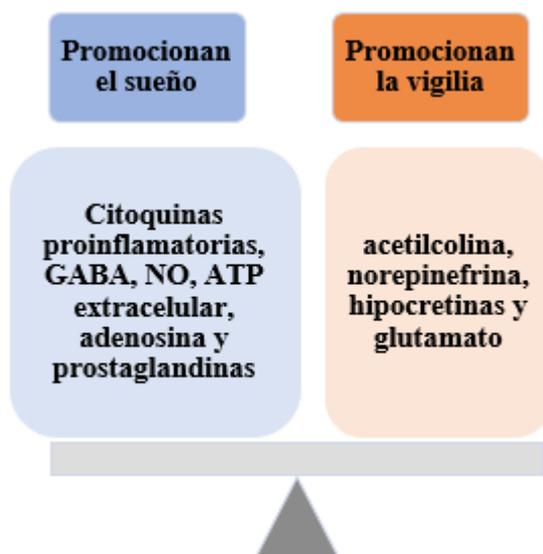


Figura 1.2 El sueño y la vigilia son determinados por un balance de sustancias promotoras del sueño y de la vigilia. GABA ácido gamma aminobutírico, NO óxido nítrico, ATP adenosín trifosfato (modificado de Zielinski MR et al, 2016).

Como se muestra en la Figura 1.3A, la activación cortical necesaria para mantener la vigilia se apoya en una extensa red de estructuras subcorticales y vías de señalización. Los principales neuroquímicos de este “sistema de excitación ascendente” incluyen la norepinefrina excitatoria que surge del locus ceruleus, la serotonina de los núcleos del rafe de la línea media, la histamina del núcleo tuberomamilar, la dopamina de la materia

gris periacueductal ventral, la acetilcolina del núcleo tegemental pedunculopontino y el laterodorsal tegmentum of the pons y la orexina del área peróptica (Carley DW & Farabi SS, 2016).

La iniciación y el mantenimiento del sueño requiere la supresión de la actividad en los sistemas de excitación ascendentes. Esto se logra mediante neuronas inhibitoras del área preóptica ventrolateral (Figura 1.3B), que permanecen activas durante el sueño. Los “disparadores” moleculares que activan esta área preóptica ventrolateral e inician el sueño no se han definido completamente, pero de momento la evidencia sugiere que quizás la adenosina extracelular sea un candidato. La adenosina se acumula en el cerebro anterior durante la vigilia y disminuye con el sueño continuo. Los receptores de adenosina se expresan en el área preóptica ventrolateral y la adenosina activa las neuronas de esta área, lo que la convierte en un candidato razonable para ser el “interruptor del sueño”. A pesar de esta posible evidencia, es casi seguro que otras moléculas también juegan un papel importante en estas funciones de señalización que controlan la iniciación y mantenimiento del sueño (Carley DW & Farabi SS, 2016).

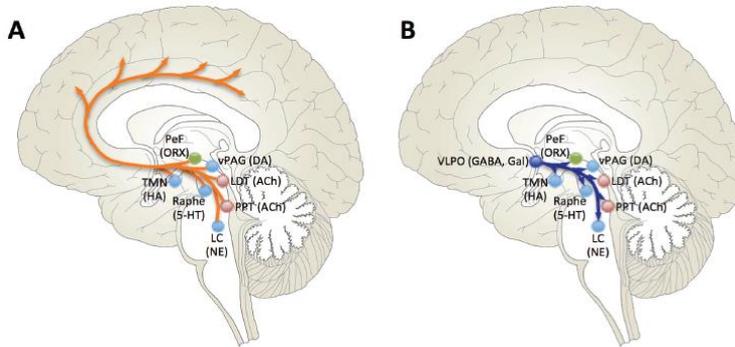


Figura 1.3 Redes cerebrales que regulan el sueño y la vigilia. El panel A muestra elementos clave de los sistemas de excitación ascendente, con proyecciones excitatorias difusas a la corteza. El panel B muestra las vías que surgen del hipotálamo que inactivan el sistema de excitación ascendente durante el sueño. ACh acetilcolina, DA dopamina, GABA ácido gamma aminobutírico, Gal galina, HA histamina, LDT laterodorsal tegmentum, NE norepinefrina, ORX orexina, PeF región perifornical, PPT pedunculopontine tegmentum, TMN núcleo tuberomamilar, Vpag materia gris ventral periacueductal, 5-HT 5-hidroxitriptamina (Carley DW & Farabi SS, 2016).

Desde los días de von Economo y después Moruzzi y Magoun, se ha aprendido mucho sobre la neurobiología del sueño y la vigilia. Ahora sabemos que las neuronas que producen acetilcolina y monoaminas como norepinefrina, serotonina, dopamina e histamina promueven varios aspectos de la vigilia. Además, las orexinas/hipocretinas ayudan a mantener largos períodos de vigilia mientras suprimen el sueño REM. El sueño NREM está regulado principalmente por vías neurales que se originan en el VLPO y otras regiones preópticas, aunque también está influenciado por somnógenos difusibles como la adenosina. El sueño REM es impulsado por neuronas en la pertuberancia que producen acetilcolina y GABA. Estos descubrimientos proporcionan un marco útil para comprender mejor los trastornos del sueño y los efectos de los medicamentos sobre el sueño. Sin embargo, a pesar de estos avances, quedan sin respuesta muchas preguntas

de importancia clínica, como qué falla en los circuitos para causar parasomnias o cuáles son las funciones del sueño REM y NREM (España RA & Scammell TE, 2011).

### **1.1.3 Epidemiología**

Hipócrates dijo: “Es mucho más importante saber qué persona tiene la enfermedad que qué enfermedad tiene esa persona”. La epidemiología incluye no solo el número de nuevos y existentes casos de una determinada dolencia o enfermedad que ocurren entre una población (incidencia y prevalencia), sino también el impacto y la carga que esas dolencias o enfermedades tienen sobre la sociedad y las personas que viven en ella (Amara AW & Maddox MH, 2017).

La epidemiología del sueño se refiere al estudio de los patrones y desórdenes del sueño a lo largo de la población (Hale L, 2007). La medicina del sueño es un campo joven de la medicina, y como tal, la epidemiología de la medicina del sueño se encuentra en sus primeras etapas de estudio. Debido a esta relativa historia corta y la evolución de la clasificación de los trastornos dentro del campo, todavía queda mucho que aprender sobre la epidemiología de la medicina del sueño (Amara AW & Maddox MH, 2017).

En 2008, la Fundación de Educación para la Salud del Hospital Clínico San Carlos de Madrid realizó un estudio mediante entrevistas telefónicas a 3.026 españoles mayores de 18 años, que reveló que los españoles duermen una media de entre siete y ocho horas, algo más los fines de semana y días festivos. Aunque más de la mitad de las personas entrevistadas reconoce no tener problemas para conciliar el sueño, un 32% se despierta con la sensación de haber tenido un sueño no reparador y un

35% finaliza el día muy cansado. La siesta se vincula como una tradición española, pero en este estudio casi el 60% asegura que nunca la realiza y solo un 16% de los encuestados duerme siesta a diario, más frecuentemente en mayores de 35 años y en regiones como Baleares y Asturias. La duración media de la siesta en España es de una hora, según refleja el estudio. Cuando se interroga sobre los hábitos de vida, los españoles consideran que dormir bien es más importante que tener una alimentación sana o practicar algún deporte (Merino Andréu M et al, 2016).

Otro estudio realizado en mayores de 15 años en nuestro país demuestra que los españoles, en realidad, dormimos mejor de lo que muchos creen. Aunque nos acostamos más tarde en España, un 80% de los sujetos investigados declara dormir al menos siete horas al día, con una latencia de sueño más reducida que en Francia y una duración total del sueño significativamente mejor que en países como Reino Unido, Portugal o Alemania. Los autores también observan que los españoles tienen mejores hábitos de sueño que otros ciudadanos europeos; solo un 12% reconoce tener unos horarios de sueño irregulares, tres veces menos que en Italia, Alemania o Reino Unido, logrando dormir mejor de lo esperado y con menos síntomas de insomnio que en otros países (20,8-22,8%). En este análisis, un 5,5% de los sujetos estudiados toma alguna medicación para dormir, habitualmente a diario y menos frecuentemente que en países como Francia y Finlandia. En estos casos, los fármacos más prescritos han sido benzodiazepinas, seguido de hipnóticos y productos sin necesidad de receta médica (Merino Andréu M et al, 2016).

En ancianos, los problemas de sueño afectan al 16,6-31,2% de ellos, pero en España sólo un 24,3% describe estos síntomas, cifra inferior a la objetivada en países vecinos como Francia y Portugal. Algunos factores inciden negativamente en el sueño de los ancianos, como el sexo femenino,

la edad avanzada, la enfermedad subyacente o la ausencia de cónyuge (viudedad, divorcio). Varios estudios realizados en nuestro país que analizan los hábitos de sueño en niños y adolescentes concluyen que solo un 20% no tiene unos horarios de sueño regulares de forma habitual, pero muchos de ellos reconocen falta de sueño, más acusada en adolescentes, que se manifiesta como sueño insuficiente (12,7-31,3%) y necesidad de dormir siesta (6,6-29,5%). En España se ha observado que hasta un 22,2% de los niños menores de dos años, un 3% de los niños mayores y un 6,2% de los adolescentes duermen con los padres y, en los últimos años, este fenómeno se ha descrito con mayor frecuencia en niños italianos de la misma edad. Finalmente debemos concluir que los estudios realizados en la población española coinciden en afirmar que los problemas de sueño son más frecuentes en mujeres y en sujetos de mayor edad. Aunque factores culturales respecto a la actitud ante el sueño podrían influir en las diferencias objetivadas, los hábitos de sueño en nuestro país reproducen patrones descritos en poblaciones culturalmente diferentes, con mayor duración del sueño los fines de semana y, probablemente, reducción del sueño nocturno en los últimos años, como ya se ha descrito en otros países europeos (Merino Andréu M et al, 2016).

En España, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2006 pregunta respecto al sueño en estilos de vida y consumo de fármacos. Los resultados muestran una duración media del sueño de 7,7 horas para todos los grupos de edad (Figura 1.4) y 7,2 horas para el grupo de 25 a 65 años (Palanca Sánchez I et al, 2011).

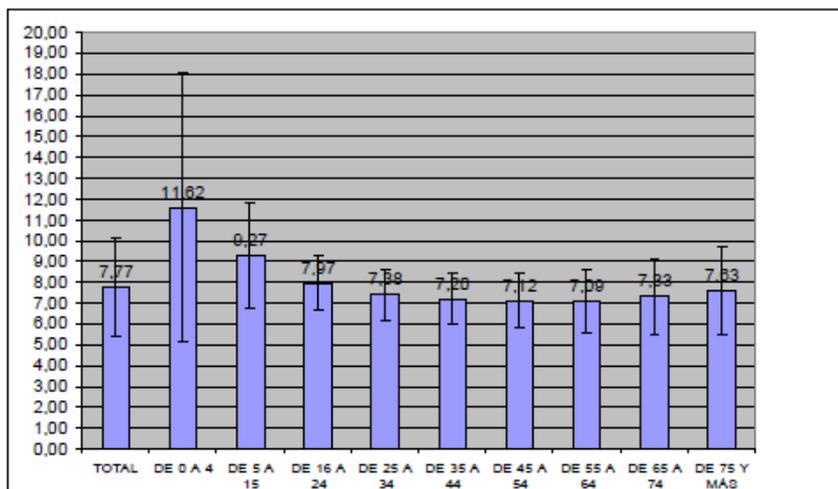


Figura 1.4 Duración del sueño en la población española, por grupos de edad según la ENS del año 2006 (Palanca Sánchez I et al, 2011).

Los problemas del sueño, descritos como dificultades para iniciar el sueño, despertares frecuentes y despertar precoz, la mayoría de los días o todos los días, están presentes en más del 10-15%, con predominio de los despertares frecuentes y un claro aumento con la edad (Figura 1.5) (Palanca Sánchez I et al, 2011).

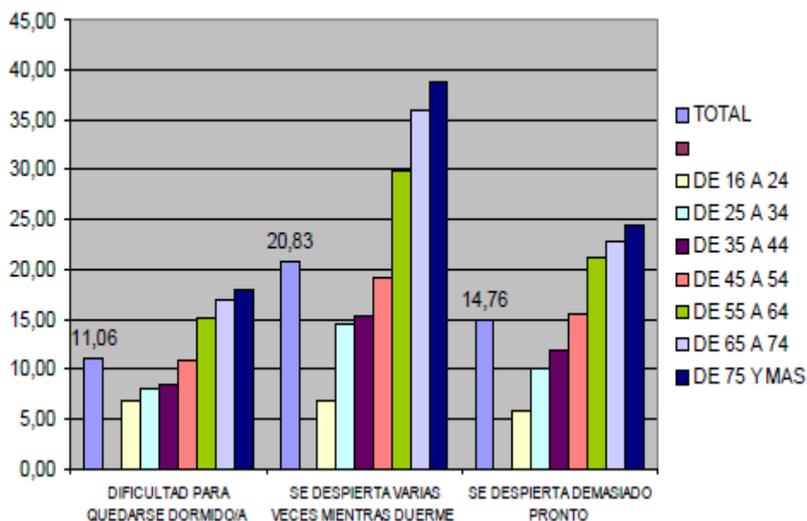


Figura 1.5 Porcentaje de trastornos del sueño por grupos de edad según la ENS de 2006 (Palanca Sánchez I et al, 2011).

El 14,3% de la población consume medicamentos del grupo de los tranquilizantes y pastillas para dormir. Este porcentaje se incrementa con la edad y es superior en el sexo femenino (Figura 1.6) (Palanca Sánchez I et al, 2011).

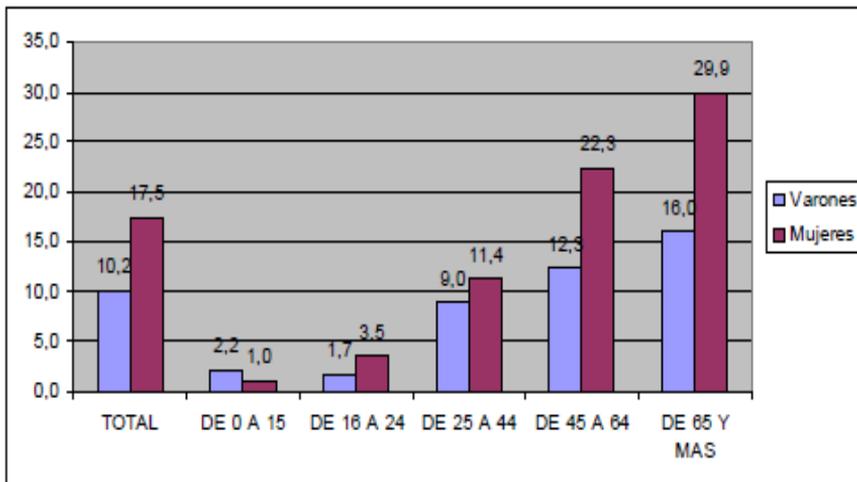


Figura 1.6 Consumo de tranquilizantes y pastillas para dormir, en la población española, por grupos de edad según la ENS de 2006 (Palanca Sánchez I et al, 2011).

El Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS), en su barómetro de marzo del año 2017, preguntó a 2487 encuestados a qué hora normalmente se iban a dormir los días de entre semana y los días de fin de semana, así como a qué hora se levantaban (también diferenciando entre los días de entre semana y los de fin de semana). Para la primera pregunta, el porcentaje más alto se encuentra en las personas que se van a dormir entre las 23 y las 00 horas. Sin embargo, destaca que el porcentaje de personas que se van a la cama entre las 00 y la 1 de la madrugada es más alto que el que se va a dormir entre las 22 y las 23 horas. En el fin de semana el porcentaje más alto se da en las personas que se van a dormir entre las 00 y la 1 de la madrugada (Figura 1.7) (Barómetro marzo 2017 CIS).

	Laborable	Festivo
Antes de las 10 de la noche	5,7	3,6
Entre las 10 y antes de las 11 de la noche	19,0	10,6
Entre las 11 y antes de las 12 de la noche	35,5	24,9
Entre las 12 y antes de la 1 de la madrugada	27,0	30,2
Entre la 1 y antes de las 2 de la madrugada	7,0	15,3
A las 2 de la madrugada o más tarde	3,1	11,0
(NO LEER) No tiene un horario fijo	2,5	3,8
N.S.	0,2	0,4
N.C.	0,2	0,2
<b>(N)</b>	<b>(2.487)</b>	<b>(2.487)</b>

Figura 1.7 En un día laborable normal, ¿a qué hora suele usted acostarse? ¿Y en fin de semana o día festivo? (Barómetro marzo 2017 CIS).

Respecto al horario de levantarse de la cama, entre semana el mayor porcentaje se da en el rango de entre las 7 y las 8 de la mañana, mientras que en el fin de semana el rango con mayor porcentaje se da entre las 8 y las 9 de la mañana (Figura 1.8) (Barómetro marzo 2017 CIS).

	Laborable	Festivo
Antes de las 6 de la mañana	6,2	1,8
Entre las 6 y antes de las 7	20,1	5,9
Entre las 7 y antes de las 8	35,5	16,4
Entre las 8 y antes de las 9	23,3	31,6
Entre las 9 y antes de las 10	8,9	26,1
A las 10 de la mañana o más tarde	3,5	14,0
(NO LEER) No tiene un horario fijo	2,2	3,8
N.S.	0,2	0,3
N.C.	0,1	0,1
<b>(N)</b>	<b>(2.487)</b>	<b>(2.487)</b>

Figura 1.8 ¿Y a qué hora suele usted levantarse entre semana? ¿Y en fin de semana o día festivo? (Barómetro marzo 2017 CIS).

Los estudios dirigidos a conocer la prevalencia de las quejas y trastornos del sueño en la población general adulta son escasos en España, datan de hace tiempo y están referidos a áreas geográficas limitadas o a una sola patología. Alrededor del 30% de la población sufre insomnio a lo largo de su vida y en un tercio de los casos, se cronifica. La prevalencia del insomnio crónico en la población general se estima en el 9%. Sin embargo, en la población que acude a los centros de atención primaria la prevalencia puede ser más alta (17%), así como también el uso de hipnóticos (Palanca Sánchez I et al, 2011).

A pesar de la importancia del sueño, más de 70 millones en EEUU y aproximadamente 45 millones de personas en Europa tienen un desorden del sueño crónico que les afecta en el funcionamiento diario y en la salud (Medic G et al, 2017).

Respecto al continente europeo, un estudio reflejó que las mujeres tienen más problemas de sueño que los hombres. Polonia fue el país donde las mujeres tenían más problemas de sueño, mientras que en Dinamarca era donde menos. En cuanto a los hombres, el país donde ellos tienen mayores problemas de sueño es Estonia mientras que en el que menos es Países Bajos. La mayor diferencia entre géneros al evaluar los problemas de sueño se encuentra en Alemania, mientras que la menor se da en Austria (van de Straat V & Bracke P, 2015).

En una encuesta transversal realizada el día 21 de marzo de 2002 (día internacional del sueño), por diferentes metodologías, en los países de Austria, Bélgica, Brasil, China, Alemania, Japón, Portugal, Eslovaquia, Sudáfrica y España se observó que la población española y portuguesa se iba más tarde a dormir en comparación con el resto de países. El país en el que más porcentaje de personas realizaban siesta fue Brasil y en el otro

extremo se encontraba Japón. La mayor duración de sueño se reportó en Portugal mientras que los que menos horas de sueño disfrutaban eran los japoneses. En el total de los países, el 24% pensaban que no dormían bien, siendo los que mayor calidad de sueño tenían los austriacos y lo que pensaban que dormían peor los belgas (Figura 1.9) (Soldatos CR et al, 2005).

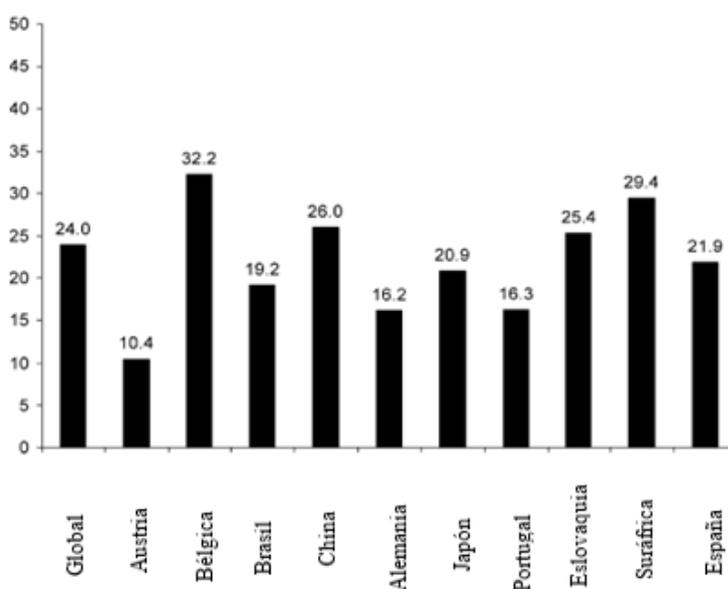


Figura 1.9 Porcentaje de sujetos que reportan “no dormir bien” (Soldatos CR et al, 2005).

Según las recomendaciones de la Fundación Nacional del Sueño de EEUU, la duración apropiada de sueño se encuentra entre 7 y 9 horas por noche (Covassin N & Singh P, 2016). Los americanos duermen de promedio 6,9 horas cada noche (Ramar K & Olson EJ, 2013) y solo el 48% de los estadounidenses informa que duerme esas horas, mientras que el 26% duerme entre 6 y 7 horas y el 20% menos de 6 horas por noche (Covassin

N & Singh P, 2016). Más del 50% de los estadounidenses informan que duermen regularmente menos de 7 horas por noche (Depner CM et al, 2014).

El Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo del Comportamiento (BRFSS) es el principal sistema de encuestas telefónicas relacionadas con la salud de EEUU que recopila datos estatales sobre los residentes, con respecto a sus comportamientos de riesgo relacionados con la salud, afecciones crónicas de la salud y uso de servicios preventivos. En cuanto a la duración del sueño de los estadounidenses en 2014 se realizó una encuesta entre 444306 personas, un 11,8% reportaron menos de 5 horas de sueño, el 23% dormía 6 horas, el 29,5% reportaban 7 horas, el 27,7% decían que dormían 8 horas, el 4,4% 9 horas y el 3,6% decía que dormía más de 10 horas. En promedio, un 65,2% reportaba una duración de sueño saludable (Figura 1.10) (Liu Y et al, 2016).

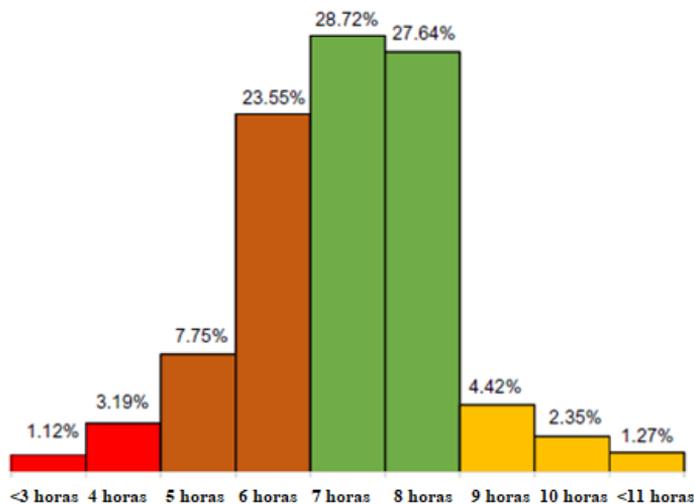


Figura 1.10 Distribución de la duración del sueño en la población de EEUU (BRFSS 2014) (Grandner MA, 2019).

---

En cuanto a la prevalencia por grupos de edad, el grupo mayoritario que dormía más de 7 horas eran los mayores de 65 años, comparado con los otros grupos de edad. El estado con menor duración del sueño fue Hawai con un 56,1% y el que más Dakota del Sur con un 71,6%. Este fue el primer informe publicado que documenta el estado de las duraciones del sueño de cada persona autoinformada en los 50 estados de EEUU y el distrito de Columbia. La menor prevalencia de duración del sueño en este estudio entre los adultos negros no hispanos en relación con los blancos no hispanos, es coherente con una comparación anterior a nivel nacional de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de EEUU (NHANES). Los resultados también sugieren que la posesión de estudios superiores y el empleo podrían ser determinantes de una duración de sueño saludable. Se observó una menor prevalencia de duración de sueño saludable en el sureste de los EEUU y en estados a lo largo de los montes Apalaches. Esta distribución es similar a las variaciones geográficas en estimaciones de prevalencia de obesidad, diabetes y tasas de mortalidad por enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular (Figura 1.11) (Liu Y et al, 2016).

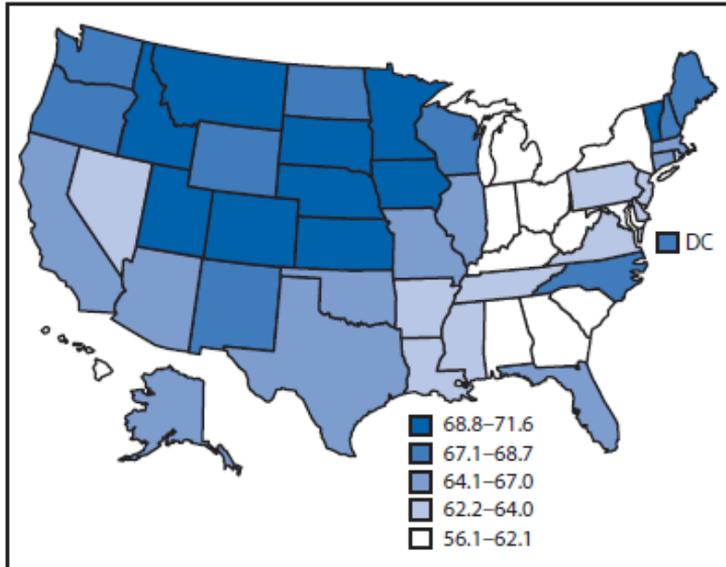


Figura 1.11 Porcentaje por ajuste por edad de adultos que reportan 7 o más horas de sueño en un período de 24 horas, por estados (Liu Y et al, 2016).

En otra encuesta del BRFSS que se realizó en el año 2009 en doce estados a 74571 personas, el 35,3% reconoció haber dormido menos de 7 horas, el 48% roncaba, el 37,9% reconoció haberse quedado dormido sin querer durante el día al menos un día de los 30 últimos anteriores y el 4,7% informó de que alguna vez había cabeceado o se había quedado dormido mientras conducía en los últimos 30 días. Además, esto ocurría con mayor frecuencia en las personas que dormían menos de 7 horas que en las que dormían más de esas horas (Figura 1.12) (McKnight-Eily LR et al, 2011).

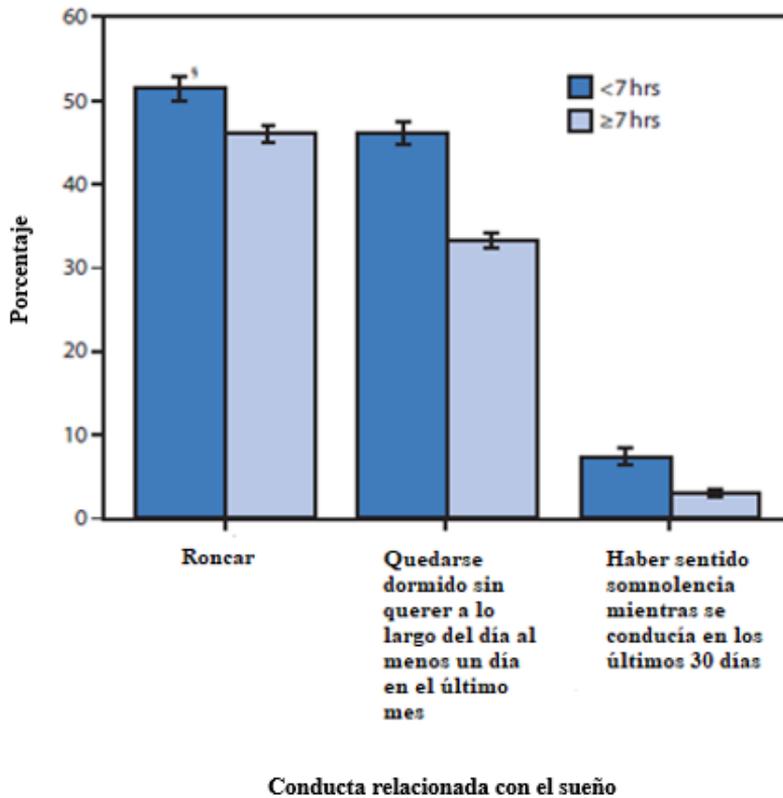


Figura 1.12 Porcentajes ajustados por edad de ciertos comportamientos relacionados con el sueño, por cantidad de sueño (modificado de McKnight-Eily LR et al, 2011).

Hay varias limitaciones clave en la literatura existente sobre la epidemiología del sueño insuficiente. Primero, hay una falta de claridad de métodos estándar de oro para estimar los niveles de duración del sueño de la población. La mayoría de los estudios utilizan medidas de autoinforme como son las encuestas telefónicas, las cuales están plagadas de problemas psicométricos. Todavía no existe ninguna base de datos nacional representativa que estime la duración del sueño basada en herramientas estándar, especialmente las que registran el sueño fisiológico. En segundo lugar, la definición de sueño insuficiente varía ampliamente entre todos los

estudios. Además, no está claro si la determinación de sueño insuficiente debe hacerse sobre el sueño fisiológico o el sueño percibido. En tercer lugar, las definiciones de sueño insuficiente están basadas en recomendaciones nomotéticas y a nivel poblacional, las cuales no tienen en cuenta las necesidades individuales de duración del sueño, habilidad del sueño, y resiliencia a la pérdida del sueño. El futuro trabajo debe tener en cuenta estas consideraciones para poder adoptar una mejor medicina de precisión o personalizada en la duración del sueño (Grandner MA, 2019).

#### **1.1.4 Etapas del sueño**

El sueño tiene distintos grados de profundidad, y se presentan modificaciones fisiológicas concretas en cada una de las etapas del mismo. Para el estudio de los cambios funcionales que se dan durante el sueño se atiende a unas variables que se denominan indicadores del sueño: el EEG, los movimientos oculares y el tono muscular. La PSG constituiría el registro de estos tres indicadores (Velayos JL et al, 2007).

Según las grabaciones de EEG sobre el sueño, éste se distingue fácilmente de otros estados de conciencia alterada como la anestesia o el coma, ya que es fácilmente reversible y autorregulable. La AASM clasifica los estados de sueño/vigilia en insomnio (etapa W), 3 estados de NREM (etapas 1, 2 y 3) y el sueño REM (etapa R) (Bah TM et al, 2019).

El sueño en la etapa N1, denominado sueño ligero o transitorio, se produce después de la vigilia y se caracteriza por baja tensión y una actividad EEG rápida, incluida la actividad theta de 4-8 hercios (Hz) y una actividad beta de baja amplitud (> 13 Hz), junto con movimientos lentos de los ojos y una amplitud variable del EMG. La etapa N1 es muy corta y dura

entre 1 y 7 minutos. La etapa N2 del sueño denominada sueño intermedio, típicamente sigue a la etapa N1 del sueño y se caracteriza predominantemente por una actividad theta (4-8 Hz) y ráfagas ocasionales de actividad más rápida, junto con ningún movimiento ocular y una actividad EMG tónicamente baja. Además, la etapa N1 puede mostrar una actividad mínima de alfa (8-13 Hz) y delta (0-4 Hz), así como también la presencia de los complejos K (formas de onda con gran amplitud) y husos del sueño (ráfagas de 11-16 Hz). La etapa N2 viene acompañada por una disminución progresiva de la función metabólica y fisiológica periférica, incluyendo la presión sanguínea, secreciones gastrointestinales y actividad cardíaca. La etapa N2 dura unos 20 minutos. La etapa N3 del sueño, también denominado sueño de ondas lentas o profundas, se caracteriza por ondas lentas de alta amplitud, dominadas por actividad delta (0-4 Hz), así como reducciones adicionales en la actividad muscular. La etapa N3 tiene el umbral más alto de agitación, muy lejos del umbral que se produce en las etapas N1 y N2. La etapa REM del sueño (etapa R), conocido como sueño paradójico o activo, se caracteriza por frecuencias mixtas de baja amplitud de EEG theta (4-8 Hz), entremezcladas con ondas alfa (8-13 Hz), junto con movimientos oculares rápidos y pronunciados y atonía (Bah TM et al, 2019).

Comparando con la supresión de la actividad metabólica y fisiológica que se observa en el sueño NREM, esta actividad durante el sueño REM es mayor. Por ejemplo, la presión arterial (PA) y la frecuencia cardíaca aumentan y muestran fluctuaciones intermitentes, la respiración se vuelve irregular y el consumo de oxígeno por parte del cerebro se incrementa. La etapa de sueño REM se asocia con los sueños, las erecciones del pene en los hombres e hinchazón del clítoris en mujeres. Los ciclos del sueño en adultos sanos empiezan en la etapa N1, seguido de la N2 hasta la N3 y después el sueño REM, y así se completa un ciclo del sueño que dura

entre 60 y 120 minutos. Varios de estos ciclos se dan a lo largo de la noche (Bah TM et al, 2019), alternándose sucesivamente, unas cuatro o cinco veces por noche (Figuras 1.13 y 1.14) (Velayos JL et al, 2007). Al principio de la noche, la proporción de la etapa N3 es mayor que etapa R, mientras que conforme avanza la noche la contribución del sueño REM al ciclo se incrementa. La etapa N3 representa entre el 10 y el 25% del tiempo total del sueño, mientras que el sueño REM comprende entre el 20 y el 25% del total del sueño (Bah TM et al, 2019).

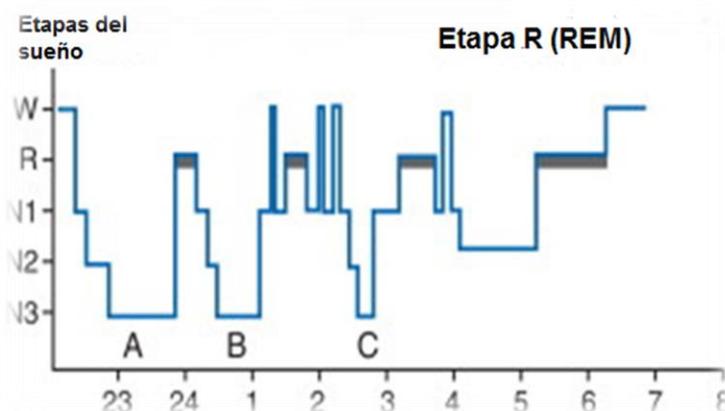


Figura 1.13 Hipnograma que muestra el sueño normal de un adulto (modificado de Berry RB & Wagner MH, 2015).

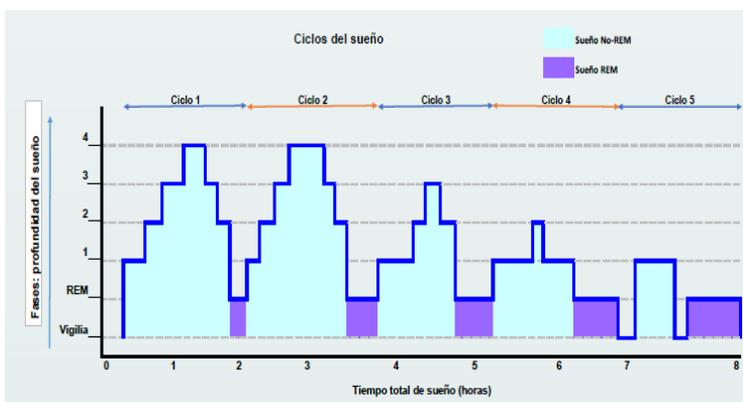


Figura 1.14 Esquema de los ciclos de sueño, sus distintas fases y tipos de sueño (Corella D et al, 2018).

En general, el sueño profundo, que se denomina sueño de ondas lentas (SWS) y la etapa REM disminuyen con la edad en los adultos. Sin embargo, la proporción NREM de las etapas 1 y 2 incrementa con la edad (Li J et al, 2018). De los 50 años en adelante los cambios que se producen en las etapas del sueño son tiempo de sueño avanzado, es decir, acostarse y levantarse más temprano; mayor latencia del sueño, es decir, cuesta más conciliar el sueño; menor duración general del sueño, mayor fragmentación del sueño, por ejemplo, sueño menos consolidado con más despertares, agitación o transiciones a etapas del sueño más ligeras; sueño más frágil, es decir, mayor probabilidad de ser despertado por estímulos sensoriales externos; cantidad reducida de sueño profundo NREM conocido como SWS; mayor tiempo de las etapas 1 y 2 del sueño ligero NREM; menos y más cortos ciclos del sueño REM-NREM y un mayor tiempo de vigilia durante la noche (Mander BA et al, 2017).

### **1.1.5 Variables del sueño**

La importancia del sueño para la salud se ha equiparado con la de la dieta y la actividad física. Los estudios epidemiológicos apoyan la idea de que un sueño insuficiente tiene implicaciones negativas para la salud, pero también indica, por ejemplo, que los horarios también pueden incidir en nuestra salud. La duración y la calidad del sueño son los parámetros más nombrados y estudiados a lo largo de las diferentes investigaciones sobre el sueño. Sin embargo, otros parámetros o variables también parecen ser importantes en el objetivo de medir el sueño lo más específicamente posible. Mucha más investigación es necesaria sobre el sueño para aclarar ciertos aspectos de este fenómeno (Hittle BM & Gillespie GL, 2018).

### **1.1.5.1 Duración del sueño**

La duración del sueño es definida como la cantidad de sueño que se obtiene cada noche (St-Onge M-P et al, 2016). Sesiones de sueño suficientemente largas y reparadoras cada noche son una indiscutible piedra angular de una buena salud (Golem DL et al, 2014).

La duración y el patrón del sueño muestran diferencias en los países desarrollados debido a un mayor tiempo de trabajo, más disponibilidad, mayor tasa de trabajo por turnos y somnolencia diurna y cansancio inducidos excesivos. Se ha observado en diferentes estudios que tanto la corta como la larga duración del sueño son factores de riesgo para enfermedades como el síndrome metabólico (SM), la diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2), obesidad, dislipemia y enfermedades cardiovasculares (ECV) como accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio o hipertensión (HTA) (Morovatdar N et al, 2019).

La cantidad de sueño que una persona necesita varía individualmente y depende de varios factores, uno de los cuales es la edad. Con la edad, la latencia del sueño, los despertares, así como la reducción de la duración del sueño aumentan, aunque la disminución de la duración del sueño por las noches va acompañada de un aumento de siestas durante el día (Peuhkuri K et al, 2012).

La duración del sueño ha recibido creciente atención a lo largo de los años y se ha demostrado que tiene una importante influencia en muchos procesos biológicos como la inflamación, regulación de la glucosa, apetito y gasto energético, así como procesos psicológicos como la consolidación de la memoria y la atención. En conjunto, se cree que estos hallazgos explican las asociaciones encontradas entre corta duración del sueño y

resultados adversos como obesidad, DMT2, ECV, depresión, así como la disminución de la productividad laboral o accidentes de tráfico. Los continuos avances en las tecnologías como iluminación artificial, televisión, ordenadores, internet y otros se cree que están detrás de una corta duración del sueño. Esto produce preocupaciones de salud y económicas. Específicamente, la duración del sueño puede ser un importante comportamiento de estilo de vida modificable que afecta a la salud, bienestar y calidad de vida y por tanto un importante contribuyente a los costes sanitarios y económicos (Matricciani L et al, 2017).

Una duración del sueño de 7-9 horas para los adultos entre 24 y 64 años y de 7-8 horas para los adultos mayores (65 años o más) es necesaria para una salud óptima, mientras que una duración de menos de 6 horas para los adultos y entre 5-6 horas para los adultos mayores sería insuficiente, de acuerdo con la Fundación Nacional del Sueño. La prevalencia de la duración corta de sueño se está incrementando (Dashti HS et al, 2015). La Fundación Nacional del Sueño de EEUU hace recomendaciones del sueño según la etapa de la vida (Figura 1.15) (Golem DL et al, 2014). La Asociación Española del Sueño (ASENARCO) también realiza similares recomendaciones de sueño a la población según la edad en su Guía del Sueño (Figura 1.16) (Abad Blasco MA et al, 2017).

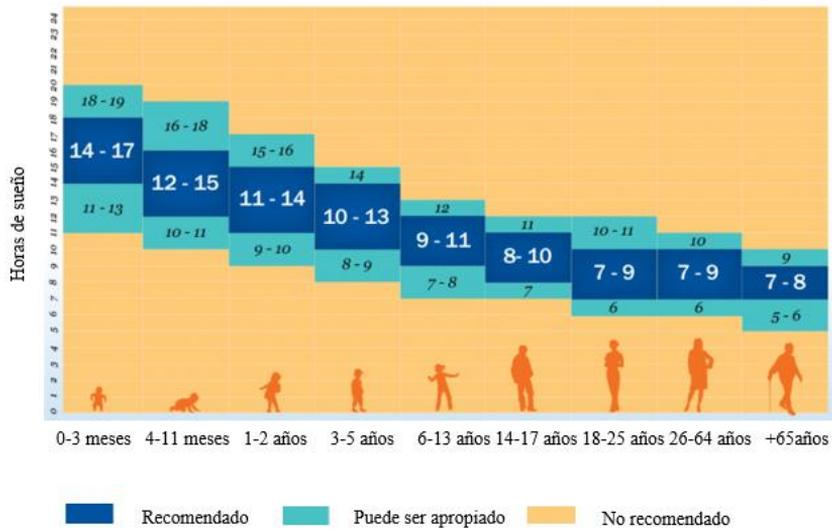


Figura 1.15 Recomendaciones de la duración del sueño a lo largo de las etapas de la vida (modificado de Fundación Nacional del Sueño, 2015).

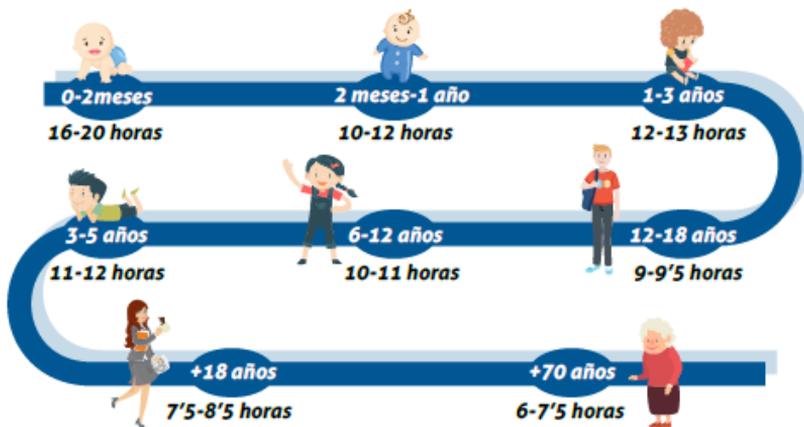


Figura 1.16 Recomendaciones de duración del sueño por edad (Abad Blasco MA et al, 2017).

La noción de que los adultos sufren privación crónica del sueño y pérdida de sueño en general está muy extendida, tanto en la literatura popular como académica. A pesar de ello, las investigaciones sistemáticas revelan que existe poca evidencia para apoyar la afirmación de que la duración del sueño de los adultos ha disminuido en las últimas décadas. Un meta-análisis reciente de datos polisomnográficos tiende a respaldar estos hallazgos, revelando que el tiempo de sueño objetivo no ha disminuido durante los últimos 50 años. Normalmente los hallazgos que se atribuyen a problemas en la salud se derivan en los estudios que utilizan medidas subjetivas del sueño como por ejemplo una sola pregunta acerca de las horas de media que duerme al día, incorporando un componente subjetivo de calidad del sueño posiblemente (Matricciani L et al, 2017).

Tanto la duración como la calidad del sueño son conceptos subjetivos autoinformados, al menos como se mide actualmente en la mayoría de los estudios poblacionales. En consecuencia, las razones de las disminuciones observadas pueden estar relacionadas con las percepciones más que con la realidad. Hasta que no tengamos medidas objetivas del sueño medidas a nivel poblacional, no podemos decir con certeza que la duración o la calidad del sueño de los adultos se ha deteriorado (Matricciani L et al, 2017).

La AASM y la Sociedad de Investigación del Sueño (SRS) llegaron a un consenso en las recomendaciones a seguir sobre la duración del sueño, basado en la evidencia científica reciente, por el cual se recomienda dormir cada día 7 horas o más para la promoción de una salud óptima en adultos de entre 18 y 60 años de manera general, ya que las variabilidades individuales en la necesidad del sueño están influenciadas por la genética y factores médicos, conductuales y medio ambientales. La duración menor de 7 horas de sueño está relacionada con eventos adversos para la salud como

son el aumento de peso, la obesidad, la diabetes y ECV, depresión y mayor riesgo de mortalidad. También aclara que dormir más de 9 horas puede ser apropiado para adultos jóvenes, individuos que recuperen horas de sueño e individuos con patologías. Para los demás, no hay todavía suficiente evidencia científica para saber si este hecho puede o no suponer un riesgo para la salud (Watson NF et al, 2015).

Sin embargo, no hay un número mágico o una cantidad ideal de horas de sueño al día que se pueda aplicar igual a todo el mundo. La cantidad óptima de sueño debe ser individual, ya que depende de muchos factores. No obstante, es una suposición justa decir que la cantidad óptima de sueño, para la mayoría de las personas, debería de estar dentro del rango apropiado según su edad (Chaput J-P et al, 2018).

Las posibles causas de esta disminución de la duración del sueño se han atribuido entre otras razones a actividades para mantener despiertas a las personas como son la televisión, los compromisos laborales/escolares y el uso de la tecnología, así como otros factores como la luz y el consumo de cafeína (Matricciani L et al, 2017).

La larga duración del sueño se ha asociado con un incremento significativo del riesgo de mortalidad, diabetes incidente, ECV, ataque cerebral, enfermedad coronaria y obesidad. Se necesitan más estudios para esclarecer los mecanismos subyacentes que existirán entre estas relaciones. Si las intervenciones para reducir la duración del sueño reducirían el riesgo de estas diferentes complicaciones de la salud es todavía una pregunta abierta (Jike M et al, 2018).

En una revisión sistemática de la relación de la duración del sueño con el riesgo de caídas, observaron que esta relación mostraba una dosis-respuesta en forma de “U”, demostrando esta asociación y siendo el riesgo

más bajo de caída entre las personas que dormían de 7 a 8 horas. Sin embargo, el estudio tenía muchas limitaciones y son necesarios más estudios para poder corroborar esta relación (Wu L & Sun D, 2017).

Los factores de riesgo de la disrupción del sueño son bastantes y pueden ser tanto factores biológicos, psicológicos, genéticos y sociales (Tabla 1.2) (Medic G et al, 2017).

Tabla 1.2 Factores de riesgo que contribuyen a la privación o disrupción del sueño (Medic G et al, 2017).

<b>Categoría</b>	<b>Factores de riesgo</b>
Estilo de vida	Consumir cantidad excesiva de cafeína Beber alcohol y abuso de drogas Trabajo por turnos, <i>jetlag</i> Ir a la universidad
Medioambiente	Ruido y luz excesivos
Psicosocial	Ansiedad y preocupación Padres de niños jóvenes Cuidadores de personas con una enfermedad crónica o terminal
Trastornos del sueño	Insomnio AOS Síndrome de piernas inquietas Narcolepsia Trastornos del ritmo circadiano
Condiciones médicas	Dolor Enfermedad restrictiva pulmonar Enfermedad renal crónica Diabetes Enfermedad neurodegenerativa Trastornos mentales Uso de ciertas medicaciones

En individuos sanos, las consecuencias a corto plazo incluyen una mayor respuesta al estrés, dolor, depresión, ansiedad, déficit de cognición y memoria y rendimiento. Las consecuencias a largo plazo incluyen HTA, dislipemia, ECV, ganancia de peso, SM y DMT2. También hay evidencia de que la interrupción del sueño puede aumentar el riesgo de ciertos cánceres y muerte en hombres y suicidio en adolescentes (Medic G et al, 2017).

Se ha visto una probable asociación entre la larga duración del sueño y mayor mortalidad. Sin embargo, se recomienda aumentar los estudios y la calidad para verificar esta asociación (García-Perdomo HA et al, 2019).

Estudios anteriores han encontrado una relación en forma de “U” entre la mortalidad y la duración del sueño en los días de entre semana. En el estudio de Akerstedt T et al analizaron esta relación, pero con la duración del sueño de los días de fin de semana. Entre los individuos de menos de 65 años, el sueño corto (5 horas de sueño o menos) durante los fines de semana al inicio se asoció con una tasa de mortalidad un 52% más alta, en comparación con el grupo de referencia (7 horas de sueño), mientras que no se observó asociación para el sueño largo en los días de fin de semana (9 horas de sueño o más). Cuando, en cambio, se analizaron diferentes combinaciones de duración del sueño de días de entre semana y días de fin de semana, se observó una asociación perjudicial con dormir constantemente 5 horas de sueño o menos y 8 horas o más, en comparación con dormir constantemente de 6 a 7 horas de sueño (grupo de referencia). La tasa de mortalidad entre los participantes con poco sueño durante los días de entre semana, pero mucho sueño durante los fines de semana, no difirió de la tasa del grupo de referencia. Entre individuos de 65 años o más, no se observó ninguna asociación significativa. Por lo tanto, posiblemente,

la duración larga del sueño en los días de fin de semana podría compensar el sueño corto de los días de entre semana (Akerstedt T et al, 2020).

En la revisión sistemática de da Silva AA et al, observaron que, entre adultos mayores, tanto la corta como la larga duración del sueño están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. Además, la larga duración del sueño se asoció con la mortalidad cardiovascular (da Silva AA et al, 2016).

Por todos estos resultados, entre otros, la creciente evidencia sugiere una asociación entre la corta y larga duración del sueño y resultados adversos para la salud. Se ha visto que tanto la corta como la larga duración del sueño son predictores significativos de muerte en las poblaciones de estudios prospectivos (Cappuccio FP et al, 2010b).

Es una hipótesis ampliamente repetida que nunca antes en la historia de la humanidad nos habíamos enfrentado a tales desafíos para nuestro sueño. Se ha planteado la hipótesis de que la industrialización, la urbanización y los avances tecnológicos han hecho que ignoremos o anulemos nuestra tendencia natural a dormir más, y lo hacemos a un gran costo para nuestra salud y calidad de vida. Sin embargo, la revisión de Youngstedt SD et al refleja reticencias hacia esta postura. Remarca que los relatos históricos desmienten el mito de que la gente dormía más o mejor hace siglos, cuando el sueño se veía comprometido por la peste, el miedo a los merodeadores nocturnos, una menor capacidad para controlar la temperatura ambiente o tratar enfermedades. Según la estimación de Ekirch, hace siglos el sueño se producía típicamente en dos periodos nocturnos en la cama, cada uno duraba aproximadamente 3-4 horas, lo que sugiere que la duración media del sueño probablemente no excedía las 7 horas. Se ha culpado a la bombilla de la falta de sueño. En cambio, estudios

antropológicos recientes de personas en sociedades con poca o ninguna electricidad no han logrado indicar que estas personas duermen más que las personas de sociedades industrializadas. En resumen, no se discute en esta revisión que el sueño interrumpido e inadecuado son altamente prevalentes y que están asociados con riesgos significativos, ni que la privación experimental del sueño tiene innumerables efectos negativos. No obstante, la noción de una epidemia reciente de sueño insuficiente y la especulación de que es un contribuyente principal a las epidemias modernas de obesidad, DMT2, SM se basa en gran medida en la cuestión de si la duración del sueño ha disminuido en las últimas décadas, y de acuerdo con revisiones recientes de datos subjetivos, esta revisión no respalda esta noción (Youngstedt SD et al, 2016).

El sueño corto se correlaciona con varias características demográficas. La duración del sueño disminuye con la edad, con un promedio de diez minutos por década. Las diferencias sexuales también existen, teniendo los hombres menor duración de sueño que las mujeres, aproximadamente una diferencia de 25-45 minutos, posiblemente debido a las hormonas o a factores sociológicos como los roles de género. La variación por raza/etnia también existe, con los africanos americanos generalmente teniendo menor cantidad de sueño que otros grupos raciales/étnicos. La duración del sueño también se ha asociado con menor nivel educativo y de ingresos económicos, aunque algunos estudios no observan esta asociación. Las personas que no están casadas también suelen tener menor duración de sueño que las que están casadas. Otros factores que se han estudiado también son los factores del vecindario, las características de nuestro entorno social más próximo también podrían influir en la duración del sueño. Por ejemplo, las personas que viven en un entorno urbano tienen más posibilidades de tener un sueño más corto que las personas que viven en un entorno rural. El empleo también sería otro

factor que se ha asociado con el sueño, teniendo menor duración los que poseen un empleo de jornada completa comparándolos con los que están desempleados, jubilados o tienen un empleo de otras características. El tipo de trabajo y las horas totales también influirán en esta asociación. Por ejemplo, los trabajadores por turnos tendrán más posibilidades de tener una corta duración del sueño. El tiempo frente a las pantallas (televisión, ordenador, móviles, etc) también es un factor importante a tener en cuenta, sobre todo en niños y adolescentes. La cultura también se ha visto como otro factor. Además de la duración del sueño, la calidad del sueño, la eficiencia, la somnolencia diurna, los horarios y la variabilidad han sido examinados individualmente con la obesidad, aunque menos frecuentemente (Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

#### **1.1.5.2 Calidad del sueño**

La calidad del sueño puede ser definida de maneras diferentes. Usando medidas objetivas del sueño, como la PSG, la calidad del sueño puede ser caracterizada por la cantidad de SWS y la cantidad de sueño REM que cada persona obtiene cada noche. Estas dos etapas del sueño ocurren con mayor duración a medida que avanza la noche. El SWS es un sueño profundo y tiene una función reparadora, y además consolida la memoria junto con el sueño REM. Usando PSG y actigrafía, la calidad del sueño puede ser definida por la eficiencia del sueño o la cantidad de tiempo en la cama que se está dormido, así como la latencia de inicio del sueño, que es la cantidad de tiempo que uno toma en quedarse dormido por la noche. La eficiencia del sueño baja (generalmente <85%) y la latencia de sueño larga (más de 20-30 min) caracterizan típicamente un mal sueño. (St-Onge M-P et al, 2016). No obstante, el concepto de calidad del sueño no ha sido rigurosamente definido (Peuhkuri K et al, 2012).

El Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI) es la medida genérica de la calidad del sueño de uso común en entornos clínicos y de investigación. El PSQI es actualmente el único instrumento clínico estandarizado que cubre una amplia gama de indicadores relevantes para la calidad del sueño. Elementos relacionados como los trastornos del ritmo circadiano y los efectos de la medicación (la que no sea para ayudar a dormir), aunque no estén cubiertos, pueden ser inferidos en base al análisis de datos de elementos disponibles, junto con una historia clínica detallada del paciente. Considerando una amplia evidencia sobre diferencias morfológicas entre sexos en los genes del reloj circadiano, control respiratorio, respuesta al estrés y la acción de las hormonas sexuales sobre los mecanismos del sueño, es probable que la calidad del sueño se vea influenciada por el sexo (Mollayeva T et al, 2016).

Aunque existe una gran variedad de herramientas para el diagnóstico de los trastornos del sueño, el PSQI ha sido considerado como una de las más adecuadas para valorar de forma cuantitativa la calidad del sueño en una amplia variedad de poblaciones clínicas, entre ellas los pacientes oncológicos (Carralero et al; 2013).

Los indicadores de mala calidad del sueño, como síntomas de insomnio, uso de medicamentos para dormir y visitas a los centros de salud que involucran quejas del sueño han aumentado en varios países desde la década de 1990. Estos hallazgos sugieren que hay una disminución en la calidad del sueño en la población adulta. Sin embargo, esto puede ser debido a las percepciones de disminución de la calidad del sueño, mayor conciencia de los medicamentos para dormir y un umbral más bajo para la búsqueda de ayuda para problemas del sueño, así como reducciones reales de la calidad del sueño (Matricciani L et al, 2017).

Dormir bien por la noche es importante para nuestra salud en general. Sin embargo, todavía no está bien definido qué implica en realidad “un buen sueño por la noche”, en la percepción de la persona que duerme. La calidad del sueño percibida puede variar de una persona a otra. Un sujeto puede relacionar una buena calidad del sueño con no despertarse por la noche, mientras que otro puede interpretar una breve latencia del sueño como una buena calidad del sueño. Además de las medidas de sueño autoinformadas, la calidad del sueño percibida se puede expresar en función de medidas más objetivas como la PSG o métodos basados en actigrafía (Goelema MS et al, 2019).

La calidad del sueño a menudo medida por instrumentos como el PSQI, ha sido asociada con la obesidad en algunos estudios, pero no en otros (Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

La calidad del sueño incluye aspectos cuantitativos del sueño, como la duración, latencia y número de despertares, así como también más aspectos puramente subjetivos, como la “profundidad” del sueño o la “reparación” del sueño. Los síntomas físicos y cognitivos de una pobre calidad del sueño incluyen cansancio, pérdida de concentración, menor umbral del dolor, ansiedad, nerviosismo, pensamientos irracionales, alucinaciones, pérdida del apetito, estreñimiento y ser más propenso a accidentes. Los problemas del sueño son una preocupación pública seria porque afectan a la calidad y el bienestar de vida. Además, son costosos. Los costes económicos directos del insomnio se estimaron en 30 billones en EEUU en 1995 (Hayashino et al; 2010). A nivel mundial, se ha calculado que los costes anuales, tanto de los costes directos como de los indirectos por atención médica por insomnio, superan los cien mil millones de dólares (Taddei-Allen P, 2020).

Varios estudios han demostrado la asociación entre problemas del sueño y la presencia de diferentes comorbilidades, como ECV, diabetes, HTA, derrame cerebral, cáncer o fractura de cadera. Y, además, la presencia de estas comorbilidades se ha visto también que aumentan el riesgo de presentar depresión. A pesar de la aparente asociación entre la presencia de estas comorbilidades y una menor calidad del sueño, todavía no está claro si la presencia de dos o más de estas comorbilidades resultan en una menor calidad del sueño que la presencia de solo una de estas comorbilidades o cómo la depresión contribuye a la pobre calidad del sueño en los casos con estas múltiples comorbilidades (Hayashino et al; 2010).

#### **1.1.5.4 Siesta y somnolencia diurna**

La siesta es definida como un periodo corto de sueño que se realiza típicamente en las primeras horas de la tarde (normalmente después de la comida principal del día). Es una práctica común en muchas partes del mundo, incluyendo la región mediterránea. Asimismo, entre las personas mayores se puede dar una prevalencia alta, de hasta el 68,6% en la población anciana. Se considera un hábito vinculado a una buena salud a través de un postulado mecanismo de alivio del estrés, además de una mejora en el rendimiento y en el restablecimiento de la vigilia (Liu X et al, 2015; Cappuccio FP & Miller MA, 2017; Papandreou C et al, 2019). Algunos estudios apoyan esta suposición, observando como la siesta podría disminuir el riesgo de mortalidad en sujetos con una corta duración del sueño (Mehra R & Patel SR, 2012).

Contrariamente a la opinión popular de que las siestas son beneficiosas para la salud, las siestas más largas o frecuentes pueden estar asociadas con peores efectos a largo plazo para la salud. Las siestas pueden

ser un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en la población anciana. Particularmente, estas personas que requieren siestas pueden tener una enfermedad no reconocida o privación del sueño durante la noche. Muchos estudios han sugerido que las siestas durante el día pueden aumentar la mortalidad. Un estudio indicó que el mayor riesgo de mortalidad fue solo significativo en sueño nocturno de más de 9 horas. Otros no encontraron estas asociaciones. En el meta-análisis de Liu X et al, observaron que la siesta diurna autoinformada es un predictor de riesgo leve, pero estadísticamente significativo de mortalidad por todas las causas, mas no de mortalidad cardiovascular. No obstante, no está claro si el riesgo es atribuible a la somnolencia diurna excesiva o a las siestas durante el día solamente. Se requieren estudios prospectivos bien diseñados basados en poblaciones más jóvenes para determinar si la siesta diurna es un predictor independiente de mortalidad (Liu X et al, 2015). Otros estudios también han observado esta asociación. Siestas largas, especialmente aquellas que se realizan todos los días y duran más de una hora, se han asociado con mayor morbilidad y mortalidad comparando con personas que no realizan siesta. También se ha observado mayor prevalencia de SM en personas que realizan siesta que en personas que no la realizan. En el estudio de Papandreou C et al en una población mediterránea observaron que la siesta de duración larga estaba asociada con una mayor prevalencia de DMT2 y mayor nivel de adiposidad (Papandreou C et al, 2019).

Sin embargo, la somnolencia diurna, que a menudo es caracterizada por la siesta diurna, se ha considerado como un signo temprano o indicador de riesgo de una variedad de problemas de salud, como depresión, deterioro cognitivo, enfermedad de Parkinson y otras enfermedades crónicas debilitantes. Mientras que las primeras pruebas en los países mediterráneos sugirieron que la siesta se asociaría con resultados cardiovasculares favorables, la asociación contemporánea entre la siesta y el riesgo de

mortalidad es incierta. Los países de la zona mediterránea se caracterizan por tasas más bajas de mortalidad cardiovascular en comparación con otros países como EEUU, donde en un estudio observaron que la siesta confería mayor riesgo cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres. Claramente, la evidencia poblacional hasta ahora es inconsistente y puede depender en gran medida de las diferencias en factores culturales, ambientales y demográficos. Por lo tanto, no está claro si las siestas durante el día son un factor de riesgo o un factor protector para el riesgo cardiovascular (Cappuccio FP & Miller MA, 2017).

La somnolencia diurna es un problema clínico complicado, que a menudo indica una anomalía fisiológica seria subyacente. Ha sido asociada con un mayor riesgo de mortalidad, un incremento del riesgo de accidentes automovilísticos, mayor riesgo de accidentes laborales, y una mayor prevalencia de comorbilidades como la diabetes, el derrame cerebral e infarto de miocardio. La clasificación internacional de los desórdenes del sueño, en su segunda edición del 2005, definía la somnolencia diurna como la dificultad de mantener el estado de alerta durante la fase de vigilia dentro del ciclo sueño-vigilia de 24h. Sin embargo, existen otras muchas definiciones sobre la somnolencia diurna. La definición operativa más usada es la de que es la velocidad, facilidad o probabilidad de quedarse dormido en lugar de permanecer despierto (Kendzierska et al; 2014).

#### **1.1.5.5 Variabilidad y horarios del sueño**

La investigación limitada sugiere que una mayor variabilidad del sueño, generalmente definida como la desviación estándar de la duración del sueño evaluada por actigrafía, está asociada con la obesidad tanto en niños como adultos. Aquellos con alta variabilidad del sueño pueden experimentar una falta de sincronización en los patrones de alimentación

debido a variación en el sueño. Alternativamente, la alta variabilidad del sueño puede ser indicativa de sueño insuficiente ciertas noches de la semana y compensación en otras noches. En estudios transversales, la alta variabilidad del sueño se ha asociado con una mayor ingesta diaria de energía y un mayor consumo de bebidas azucaradas y, por otro lado, también se ha observado que niños que han tenido un sueño consistente a lo largo de la semana, tienen mayores niveles de actividad física (Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

El horario tardío del sueño, generalmente definido como el punto medio del sueño, también se ha asociado con la obesidad en algunos estudios, pero no todos los hallazgos han sido sólidos. Al igual que la variabilidad del sueño, el horario del sueño puede influir en la obesidad al cambiar el horario de los patrones de alimentación. En comparación con los que duermen antes, los que duermen más tarde tienen más probabilidades de saltarse el desayuno y comer después de la cena (Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

#### **1.1.5.6 Eficiencia del sueño**

La baja eficiencia del sueño, definida como el porcentaje del intervalo del sueño dormido, también se ha asociado con la obesidad. Aquellos con baja eficiencia del sueño pueden experimentar privación selectiva del sueño en la etapa N3. Esto se ha relacionado con la obesidad abdominal, a través de mecanismos potenciales como el sistema nervioso autónomo y el eje suprarrenal hipofisario hipotalámico (Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

La inconsistencia en la definición operativa de la eficiencia del sueño crea confusión con respecto a la conceptualización y el uso del

constructo por parte de los investigadores y médicos. La fuente de la inconsistencia es el denominador de la definición operativa ampliamente publicada de la eficiencia del sueño: relación entre el TTS y el tiempo en cama (multiplicado por 100 para obtener un porcentaje) (Reed DL & Sacco WP, 2016).

Cuando se toma literalmente, el tiempo en cama incluye actividades no relacionadas con el sueño (por ejemplo, conversar con una pareja, enviar mensajes de texto con el móvil o ver la televisión) tanto antes de iniciar el sueño como después del despertar final. Sin embargo, la construcción de la eficiencia del sueño se refiere al TTS en comparación con la cantidad de tiempo dedicado a intentar conciliar el sueño inicialmente y al sueño discontinuo. Las actividades no relacionadas con el sueño en la cama no reflejan este concepto. Además, el tiempo fuera de la cama durante los despertares nocturnos, una manifestación de discontinuidad del sueño, deben incluirse en el denominador de la eficiencia del sueño. El uso del tiempo en cama como denominador también puede crear un problema metodológico cuando la eficiencia del sueño es una medida de resultado en la investigación de intervenciones del sueño (Reed DL & Sacco WP, 2016).

Se propone que la investigación y la práctica se beneficiarían al aclarar y adoptar una definición operativa consistente que capture con mayor precisión el constructo de la eficiencia del sueño. Un denominador alternativo, la duración episódica del sueño, se ha propuesto; donde la duración episódica del sueño sería la latencia del inicio del sueño, más el TTS, más el tiempo despierto después del inicio del sueño inicial (pero antes del despertar final), más el tiempo de intentar dormir después del despertar final (Reed DL & Sacco WP, 2016).

La importancia de la eficiencia de sueño es comprensible porque captura un problema fundamental para quienes sufren insomnio: pasar demasiado tiempo en la cama tratando de dormir. Si bien el concepto de eficiencia del sueño parece claro, la literatura revela inconsistencia en cómo la eficiencia del sueño se define operativamente. Por ejemplo, en un meta-análisis reciente de estudios polisomnográficos del sueño informó que solo 6 de los 18 estudios definieron explícitamente la eficiencia del sueño como la razón del tiempo total de sueño entre el tiempo en la cama. Dada la importancia de la eficiencia del sueño en la investigación y en la práctica del sueño, una discusión de la conceptualización y operacionabilidad de la eficiencia del sueño puede ser útil (Reed DL & Sacco WP, 2016).

#### **1.1.5.7 Higiene del sueño**

Una buena salud del sueño se caracteriza por una suficiente duración, buena calidad, unos horarios apropiados y regulares y la ausencia de alteraciones o trastornos del sueño (Medic G et al, 2017).

La higiene del sueño se define como un conjunto de recomendaciones ambientales y de comportamiento destinadas a promover un sueño saludable, y se desarrolló originalmente para su uso en el tratamiento del insomnio leve a moderado. Durante la educación sobre la higiene del sueño, los pacientes aprenden sobre hábitos de sueño saludables y se les anima a seguir un conjunto de recomendaciones para mejorar su sueño. Aunque la investigación ha demostrado vínculos entre los componentes individuales de la higiene del sueño y el sueño subsiguiente, la evidencia de la educación sobre la higiene del sueño como tratamiento para el insomnio ha sido limitada y no concluyente. En conjunto, la falta de datos de apoyo y la disponibilidad de alternativas de tratamiento conductual eficaces y respaldadas empíricamente han llevado a la conclusión de que la

educación sobre la higiene del sueño es ineficaz como una monoterapia para el insomnio. Por lo tanto, se ha desviado la atención de la higiene del sueño en el contexto de la medicina clínica del sueño, y se considera su utilidad potencial en el ámbito de la salud pública, donde la higiene del sueño todavía se usa ampliamente. Aunque la utilidad de la educación sobre la higiene del sueño puede ser limitada en entornos clínicos, existen varias razones para considerar su potencial para mejorar el sueño y promover la salud en la población general. Además de ser de uso común y fácil de obtener, la educación sobre la higiene del sueño no requiere la participación directa de un médico y, por lo tanto, puede difundirse ampliamente entre las personas que probablemente no busquen tratamiento médico para sus problemas de sueño. Las recomendaciones sobre la higiene del sueño pueden entregarse a través de una variedad de medios, lo que da como resultado un mayor acceso. La base de evidencia actual para cada recomendación individual de higiene del sueño debe evaluarse y expandirse para respaldar una mayor aclaración de las recomendaciones (Irish LA et al, 2015).

En la revisión de Irish LA et al, se evaluó el apoyo empírico de las recomendaciones individuales de la higiene del sueño para adultos con problemas de sueño no clínicos. En general, el apoyo limitado a las recomendaciones individuales de higiene del sueño en la población adulta general no es el resultado de efectos nulos, sino más bien la necesidad sustancial de replicar y ampliar el trabajo actual. La educación sobre la higiene del sueño tiene el potencial de ser una estrategia clave para mejorar el sueño en la población general, y las investigaciones futuras tienen el potencial de ampliar su utilidad y evaluar su eficacia. Para maximizar la utilidad de la educación sobre la higiene del sueño en la población general, la investigación futura debe abordar varios temas clave. En primer lugar, el campo se beneficiaría de los estudios de recomendaciones de higiene de

sueño que sean aplicables a los patrones de comportamiento naturales. La compleja interacción entre los patrones de comportamiento y ambientales también debe considerarse en el contexto de la higiene del sueño. En contraste, algunas combinaciones de componentes de la higiene del sueño pueden resultar en una mejora más colectiva del sueño. Además, debe dedicarse mayor atención a comprender las diferencias individuales en el uso y la eficacia de las recomendaciones de la higiene del sueño. Por último, es importante señalar que las malas prácticas de higiene del sueño pueden ser una respuesta compensatoria a los problemas o trastornos del sueño. En conclusión, la investigación futura debe tener como objetivo fundamental mejorar la eficacia de las recomendaciones específicas de higiene del sueño en la población general (Irish LA et al, 2015).

La educación sobre la higiene del sueño se usa comúnmente como tratamiento del insomnio en la práctica general. Si la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (un tratamiento con una base de evidencia más sólida) debe proporcionarse antes que la educación sobre la higiene del sueño, sigue sin estar claro. La revisión de Chung KF et al se llevó a cabo esta pregunta, pero sin llegar a conclusiones claras y concisas (Chung KF et al, 2018).

Entre los puntos a seguir en una adecuada higiene del sueño, se recomienda evitar estimulantes antes de irse a dormir, tener horarios de sueño regulares, que el ejercicio físico que se realice sea al menos dos horas antes de irse a dormir y que el ambiente sea silencioso, oscuro y cómodo (Sridhar GR & Sanjana NSN, 2016). Otras sociedades y asociaciones, como la Sociedad Mundial del Sueño (“*World Sleep Society*”) ha creado los diez mandamientos de la higiene del sueño para adultos, con el objetivo de conseguir un sueño óptimo. Entre algunos de ellos destacan no exceder los 45 minutos si ésta se realiza y evitar el alcohol y el tabaco (Granados

Gurrola AD, 2018). La ASENARCO también realiza unas recomendaciones para conseguir un sueño óptimo (Figura 1.17) (Abad Blasco MA et al, 2017).



Figura 1.17 Recomendaciones para una óptima higiene del sueño según la Guía del Sueño de la ASENARCO (Abad Blasco MA et al, 2017).

### 1.1.6 Trastornos del sueño

La reciente publicación de la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-3) representa otro paso más en la evolución de la nosología de los desórdenes del sueño. ICSD-3 se basa en los fundamentos básicos de la segunda edición (ICSD-2), reteniendo las mismas principales secciones de diagnóstico de ese manual (Figura 1.18) (Sateia MJ, 2014). La ICSD-3 se realizó en el año 2014. Los cambios más drásticos respecto al ICSD-2 fueron la unión de las categorías

de insomnio secundario en una sola categoría de insomnio crónico. En la sección de trastornos centrales de la hipersomnolencia, la nomenclatura de narcolepsia se cambia a narcolepsia tipo 1 y narcolepsia tipo 2. En la sección de trastornos respiratorios relacionados con el sueño, se agregaron varias categorías de diagnóstico nuevas y se estableció que el diagnóstico de un trastorno de hipoventilación relacionado con el sueño requería la confirmación de una presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) elevada (Eiki I & Inoue Y, 2015).



Figura 1.18 Principales secciones de diagnóstico del ICD-3 (modificado de Sateia MJ, 2014).

La ICSD-3 describe el síndrome del sueño insuficiente como la imposibilidad de obtener un sueño nocturno necesario para mantener una vigilia en alerta. Los síntomas incluyen somnolencia diurna con necesidad incontrolada de dormir o interrupciones en el sueño, duración del sueño corta para la edad, necesidad de un despertador o ser despertado por otra persona, y duración del sueño más prolongada sin tales medidas en los días

libres (por ejemplo, fines de semana o vacaciones). El patrón de sueño es persistente durante al menos tres meses y se produce una reversión del problema del sueño con la extensión de éste. El sueño insuficiente se asocia con el riesgo de múltiples problemas para la salud como inflamación, depresión, estrés, ansiedad, obesidad, diabetes y ECV (Depner CM et al, 2014).

En todo el mundo, los trastornos del sueño afectan a más de un tercio de la población adulta general, y la prevalencia está aumentando debido en parte al envejecimiento de la población y a la urbanización (Boakye D et al, 2017). Con el drástico cambio de la clasificación de los trastornos del sueño en la segunda mitad del siglo XX, el síndrome de la apnea obstructiva del sueño (AOS) pasó a ocupar el 44% de los casos diagnosticados de trastornos del sueño (Figura 1.19) (Schulz H & Salzarulo P, 2016).

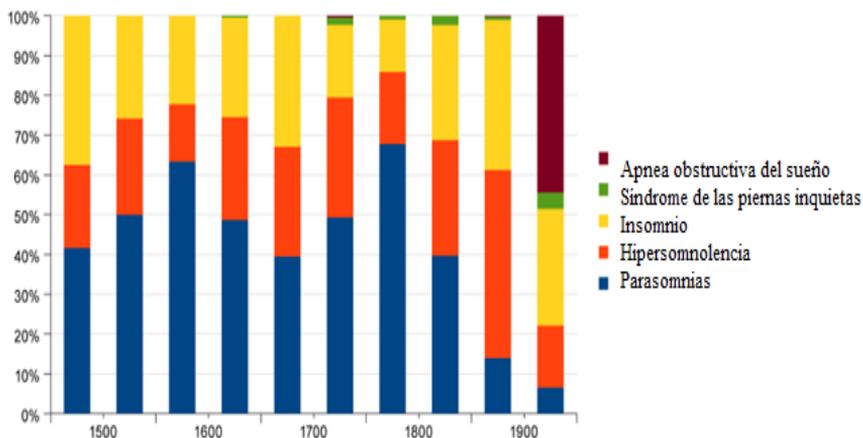


Figura 1.19 Frecuencia relativa (valores porcentuales) de referencias de cinco categorías de trastornos del sueño desde el año 1500 hasta 1999 (modificado de Schulz H & Salzarulo P, 2016).

### **1.1.6.1 Insomnio**

El insomnio es uno de los trastornos del sueño más comunes en la vejez. Según la ICSD-3 por la AASM, el insomnio es definido como una dificultad persistente con la iniciación, duración, consolidación o calidad del sueño que ocurre a pesar de tener las oportunidades y circunstancias adecuadas para dormir, y resulta en una forma de discapacidad durante el día. Pero según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (quinta edición) es definido como una insatisfacción reportada con la cantidad o la calidad del sueño, y asociado con dificultad para conciliar el sueño, mantener el sueño o despertar temprano por la mañana y que causa malestar o deterioro clínicamente significativo, que ocurre al menos tres noches por semana durante tres meses, y que ocurre a pesar de tener oportunidad adecuada para dormir, y no está mejor explicado por otro trastorno o abuso de sustancias. Aunque la prevalencia del insomnio en los ancianos es bastante alta, hay una amplia variación en los informes de diferentes partes del mundo (Tabla 1.3) (Gulia KK & Kumar VM, 2018).

Tabla 1.3 Resultados de prevalencia de los trastornos del sueño en población de 60 o más años en diferentes estudios realizados en estos países (Gulia KK & Kumar VM, 2018).

<b>Región</b>	<b>Prevalencia (%)</b>
España	36,1
Francia	30
EEUU	23-34/26,4/21,3
Italia	45/44,2
Hong Kong	38,2
Hawai	32,6
India	15,2/32
Turquía	60,9
Nigeria	27,5
Japón	26,4
Noruega	38,6
Tailandia	46,3
Taiwán	6/41
China	10,4/49,7
Corea del Sur	29,2
Egipto	33,4/62,1/33,4
Singapur	13,7

La ICSD-3 distingue tres tipos de insomnio: insomnio crónico, insomnio a corto plazo (Sateia MJ, 2014) o también llamado insomnio agudo, relacionado con el estrés o transitorio (Singh B et al, 2019) y otros tipos de insomnio. Los criterios de diagnóstico para el insomnio crónico son problemas para la iniciación o el mantenimiento del sueño, circunstancias y oportunidades adecuadas para dormir, y consecuencias por

el día. Esto se tiene que dar al menos tres veces por semana a lo largo de tres meses. El insomnio conductual de la infancia está incluido dentro del diagnóstico del trastorno del insomnio crónico (Sateia MJ, 2014).

Más de un tercio de los adultos experimentan insomnio transitorio en algún momento de sus vidas. En aproximadamente el 40% de los casos, el insomnio puede convertirse en una condición más crónica y persistente. El diagnóstico se hace cuando el paciente reporta insatisfacción con el sueño, así como también otros síntomas por el día (como por ejemplo somnolencia, disminución de la atención y alteraciones del estado del ánimo) al menos tres noches por semana y que hayan persistido al menos tres meses para ser un insomnio crónico. Aunque se han descrito varios subtipos de insomnio, el diagnóstico y el tratamiento es similar. Los mecanismos fisiopatológicos precisos subyacentes al insomnio todavía no se han identificado, pero se han propuesto varios modelos neurobiológicos y psicológicos. Los factores contribuyentes incluyen factores conductuales, cognitivos, emocionales y genéticos. Éstos a menudo se clasifican conceptualmente en factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores. Los tratamientos disponibles para el insomnio incluyen tanto terapias farmacológicas como no farmacológicas. El tratamiento debe considerar otras comorbilidades que conducen a la interrupción del sueño, incluyendo otros trastornos primarios del sueño. El asesoramiento inicial y una educación sobre buenos hábitos de sueño es normalmente de ayuda, y a menudo suficiente para reducir los síntomas del insomnio. En casos de insomnio persistente, la terapia cognitivo-conductual puede ser útil. Algunos estudios han demostrado que este tipo de terapia puede tener igual o mejor efecto que el tratamiento farmacológico, y que el efecto es más prolongado en el tiempo. En general, los medicamentos que más se suelen usar para el tratamiento del insomnio son benzodiazepinas, zolpidem,

agonistas de la melatonina, antagonistas de la orexina, antidepresivos y antihistamínicos (Pavlova MK & Latreille V, 2019).

El insomnio es una de las quejas médicas más frecuentes, alrededor del 10% de los individuos sufren insomnio crónico en alguna etapa de sus vidas, con consecuencias durante el día. La prevalencia del insomnio aumenta con la edad. Es más común en mujeres que en hombres y también más entre la población sin empleo, divorciados, viudos, separados o de menor nivel socioeconómico. El insomnio coexiste con una condición médica, trastorno psiquiátrico y abuso de sustancias en el 0,5%, 3% y 0,2% de los casos en población general, respectivamente. Los pacientes con insomnio informan de aumento de la fatiga, somnolencia, confusión, tensión, ansiedad, depresión, rendimiento disminuido y menor calidad de vida. Se ha relacionado también el insomnio con mayor riesgo de diabetes, ECV, depresión, ansiedad y abuso de sustancias. Tanto la AASM, la Asociación Británica de Psicofarmacología y el Colegio Americano de médicos recomiendan la terapia cognitivo-conductual para el insomnio antes que la prescripción de medicación como terapia inicial, porque la medicación tiene un mayor riesgo de efectos adversos y de dependencia física y psicológica (Singh B et al, 2019).

Aproximadamente el 30% de la población mundial tiene síntomas de insomnio (Bannai M & Kawai N, 2012). En EEUU el insomnio afectaría al 33% de la población, y un 10% de la población de este país habría tenido alguna vez insomnio (que haya ocurrido todas las noches durante al menos dos semanas) (Ramar K & Olson EJ, 2013).

En Europa la prevalencia del insomnio severo está entre el 4% y el 22%. Afecta más a las mujeres. En los hombres el primer pico se da entre los 24 y los 34 años, y el segundo pico después de los 65 años. Por otro

lado, las mujeres presentan un pico en conexión con la menopausia. En Italia, el estudio Morfeo I detectó una prevalencia del 20% de insomnio en la población y un 40% de casos con síntomas por el día (Gianfredi V et al, 2018). Se han realizado diferentes estudios que arrojan cifras diferentes en cada país. Francia es el país donde se ha registrado una mayor prevalencia de insomnio diagnosticado con un 19%. Le siguen Rumanía (15,8%) y Noruega (15,5%). Finlandia seguiría con un 11,7%, Suecia con un 10,5%, Hungría un 9%, Italia un 7%, España un 6,4% y por último Inglaterra con un 5,8% y Alemania con un 5,7% (Riemann D et al, 2017).

En España, el insomnio afecta a uno de cada cinco españoles, es más frecuente en mujeres que en hombres, y la prevalencia aumenta con la edad. En un estudio que se realizó por vía telefónica a 4065 participantes de más de 15 años, un 20,8% de la muestra reportó al menos un síntoma del insomnio que ocurría tres noches por semana. En cuanto a varios síntomas del insomnio, se observó diferencia clara en cuanto a los despertares nocturnos y el madrugar demasiado en los grupos de edad de 55 a 64 años y en el 65 o más años con respecto a los otros grupos de edad, siendo más prevalente estos síntomas en los grupos citados (Figura 1.20) (Ohayon MM & Sagales T, 2010).

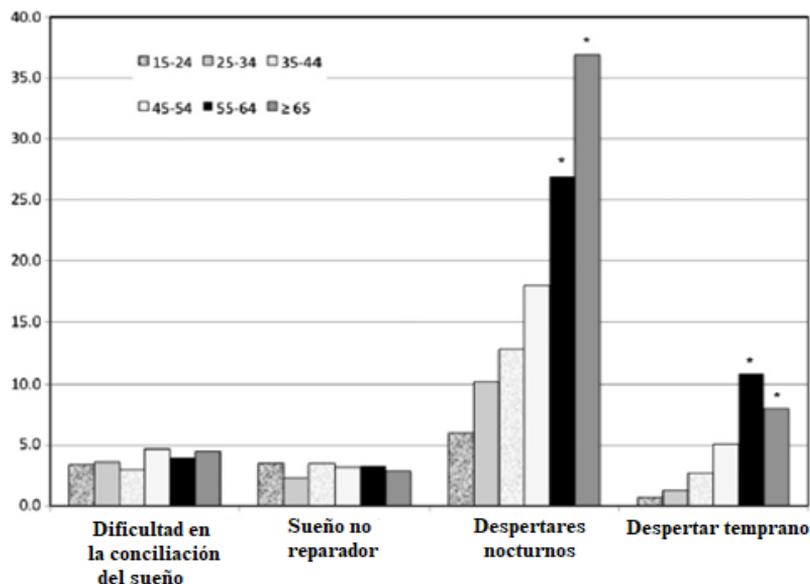


Figura 1.20 Prevalencia de los síntomas del insomnio por grupos de edad (Ohayon MM & Sagales T, 2010).

En otro estudio realizado en una zona de salud de Mallorca, la prevalencia del insomnio fue del 21,1%. Fue más común en mujeres, jubilados, desempleados, viudos y divorciados. Dos tercios tenían sobrepeso u obesidad. La mitad refería dificultades para realizar las actividades de la vida diaria y mantener un buen estado de ánimo. El 41,1 % refería que habitualmente tomaba fármacos para dormir. Las medidas terapéuticas más utilizadas eran la higiene del sueño y las benzodiacepinas. Predomina el tratamiento farmacológico mientras que las terapias no farmacológicas de demostrada efectividad son muy ocasionales (Torrens I et al, 2019).

### 1.1.6.2 Trastornos respiratorios

Los trastornos respiratorios se han dividido en cuatro secciones dentro de la ICSD-3: el AOS, el síndrome de apnea central del sueño (ACS),

trastornos de hipoventilación relacionados con el sueño y el trastorno de hipoxemia relacionado con el sueño. Dentro del AOS encontramos dos tipos (diferencia entre niños y adultos) y dentro del ACS y los trastornos de hipoventilación relacionados con el sueño hay varios tipos también (Sateia MJ, 2014).

#### **1.1.6.2.1 Síndrome de la apnea obstructiva del sueño**

El diagnóstico del AOS en adultos requiere tanto de signos y síntomas; como somnolencia, fatiga, insomnio, ronquidos, alteración respiratoria nocturna subjetiva o apnea observada; o un trastorno psiquiátrico o médico asociado, como HTA, enfermedad coronaria arterial, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto, diabetes, disfunción cognitiva o trastornos del estado de ánimo; junto con cinco o más eventos respiratorios obstructivos predominantes (apneas obstructivas y mixtas, hipoapneas, esfuerzos respiratorios relacionados con despertares, según lo definido por el manual de puntuación de la AASM); por hora de sueño durante una PSG. Alternativamente, una frecuencia de quince o más eventos respiratorios obstructivos por hora de sueño satisface los criterios, incluso con ausencia de síntomas o trastornos asociados. El cambio más significativo de la ICSD-2 a la ICSD-3 es que un índice de evento respiratorio (basado en horas de tiempo de monitoreo) puede ser derivado para un test fuera del centro de sueño especializado (Sateia MJ, 2014).

El AOS afecta al 4% de los hombres y al 2% de las mujeres, con una mayor prevalencia en personas mayores. Se caracteriza por un cierre parcial (hipopnea) o completo (apnea) de la parte superior de la vía aérea a pesar del esfuerzo respiratorio. El AOS da lugar a somnolencia diurna excesiva, deterioro cognitivo, accidentes laborales y choques de vehículos de motor. La evidencia científica también sugiere que el AOS causa HTA

(Ramar K & Olson EJ, 2013). Entre los países con mayor prevalencia del AOS se encuentran EEUU, Alemania, Francia, Brasil, Rusia, Japón, China, India, Pakistán y Nigeria (Benjafield AV, 2019).

El AOS se caracteriza por el colapso repetitivo de las vías respiratorias superiores durante el sueño (Figura 1.21), lo que provoca fragmentación del sueño, desaturación del oxígeno y somnolencia diurna excesiva y se asocia negativamente con la calidad de vida. En adultos de mediana edad en los EEUU la prevalencia estimada de AOS leve es del 10%, AOS moderado un 3,8% y AOS grave un 6,5%. Se estima que entre el 80 y el 90 % de las personas con AOS están sin diagnosticar. La presencia y la severidad se determinan generalmente mediante PSG, un análisis multimodal que mide parámetros neurológicos (EEG) y parámetros cardiorrespiratorios durante el sueño. Los sensores respiratorios detectan disminuciones en la ventilación que son clasificados como apneas (cese casi completo del flujo de aire durante diez segundos) e hipoapneas (disminución parcial del flujo de aire durante diez segundos) o despertares relacionados con el esfuerzo respiratorio (cambios sutiles en el flujo del aire debido a un aumento de la resistencia de las vías respiratorias superiores que resulta en despertares). El índice de apnea-hipoapnea (AHI), que es la medición estándar establecida para medir los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, se define como el número de apneas e hipoapneas que ocurren durante el sueño dividido por el número total de horas de sueño. La AASM clasifica la gravedad del AOS según el AHI, entre 5-15 eventos por hora con un AOS leve, AOS moderado entre 15 y 30 eventos por hora y un AOS grave con más de 30 eventos por hora. Sin embargo, el AHI no es una medida suficiente por sí misma para predecir con precisión los posibles resultados adversos del AOS (Chang H-P et al, 2020).

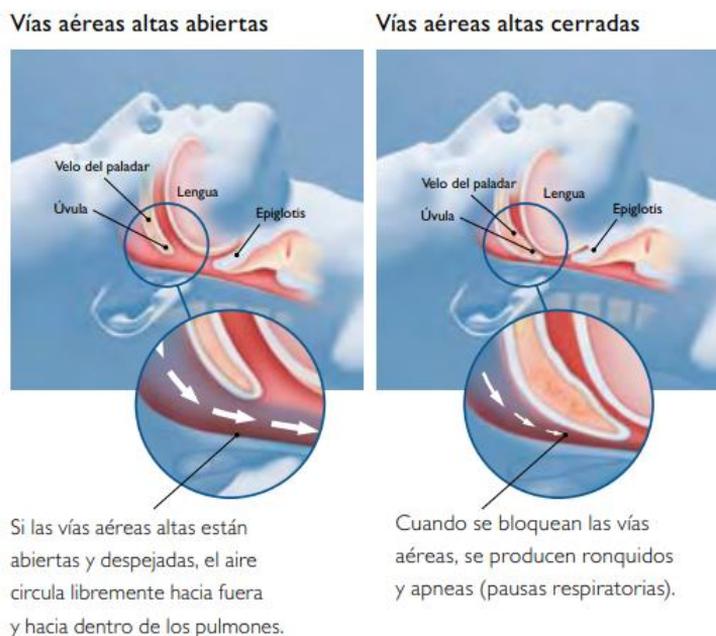


Figura 1.21 Colapso de las vías respiratorias en pacientes con AOS (ASENARCO).

El AOS es una condición caracterizada por la presencia de colapso completo o parcial de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que resulta en fragmentación del sueño asociada con episodios rápidos de hipoxia intermitente, activación del sistema simpático y estrés oxidativo, además de desaturación de hemoglobina que conduce al despertar de los sujetos afectados. El AOS se asocia con un amplio espectro de comorbilidades cardiovasculares, metabólicas y neurocognitivas que parecen ser particularmente evidentes en pacientes obesos, mientras que afecta a ambos sexos de manera diferente. En los últimos años, los estudios sobre AOS han aumentado considerablemente, pero en la práctica clínica, sigue siendo una enfermedad muy infradiagnosticada. Hasta la fecha la mejor herramienta para el diagnóstico de AOS es la PSG nocturna. Sin embargo, dado que no es adecuada para un gran número de pacientes, la

prueba de sueño en el hogar también es un método de diagnóstico aceptado. Actualmente, el principal objetivo de la investigación es identificar métodos para lograr un sistema de detección no invasivo y altamente predictivo para estos sujetos (Conte L et al, 2020).

#### **1.1.6.2.2 Síndrome de la apnea central del sueño**

El mayor cambio en la ICSD-3 es la adición de un tratamiento emergente para la ACS. Este diagnóstico corresponde a lo que se ha venido a llamar “apnea compleja del sueño”. Sin embargo, la definición de la apnea compleja del sueño en los estudios publicados ha sido variada. Aunque todas las definiciones han incluido un requisito de ACS persistente o residual después del tratamiento eficaz del AOS, hay una sustancial discrepancia respecto a la naturaleza de la ACS (Sateia MJ, 2014).

#### **1.1.6.2.3 Trastornos de hipoventilación relacionados con el sueño**

La hipoventilación ahora requiere explícitamente la demostración de niveles elevados de  $PCO_2$ , ya sea por determinación directa por gasometría arterial o más comúnmente, por medidas como el  $CO_2$  espiratorio final o transcutáneo. El síndrome de hipoventilación por obesidad requiere de una demostración de  $PCO_2$  diurna elevada (mayor de 45 mmHg), además por supuesto de un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30. Pacientes con otras formas de trastorno de hipoventilación relacionado con el sueño pueden presentar o no presentar esta hipoventilación diurna (Sateia MJ, 2014).

### **1.1.6.3 Trastornos de hipersomnolencia central**

Estos trastornos están caracterizados por una somnolencia diurna excesiva (hipersomnolencia), que no es atribuible a otro trastorno del sueño, específicamente aquellos que resultan en la perturbación del sueño, como los trastornos respiratorios relacionados con el sueño o trastornos en los ritmos circadianos. Los trastornos centrales de la hipersomnolencia suelen ser causados por anomalías intrínsecas del sistema nervioso central (SNC) en el control del sueño-vigilia, aunque otras condiciones médicas o sustancias pueden explicar la hipersomnolencia. Entre estos tipos de trastornos destacan la narcolepsia (tipos 1 y 2) y la hipersomnia idiopática (Sateia MJ, 2014).

#### **1.1.6.3.1 Narcolepsia**

La narcolepsia históricamente se ha subdividido en narcolepsia con o sin cataplexia. La deficiencia de hipocretina u orexina es el sello distintivo de la narcolepsia tipo 1. La narcolepsia tipo 2 debe tener ausencia de cataplexia y los niveles de orexina no deben cumplir los criterios de una narcolepsia de tipo 1 (Sateia MJ, 2014). La narcolepsia como término fue acuñado por Gélinau en 1880 y es un trastorno neurológico crónico del sueño que se manifiesta como una dificultad para mantener la vigilia y el sueño durante períodos prolongados. Actualmente la narcolepsia se divide en dos tipos de acuerdo con la clasificación internacional de trastornos del sueño 3ª edición narcolepsia tipo 1 y tipo 2. La de tipo 1 se caracteriza por somnolencia diurna excesiva, cataplexia, alucinaciones hipagógicas y parálisis del sueño, por una marcada reducción en las neuronas del hipotálamo que producen orexina/hipocretina, neuropéptido asociado a la vigilia. La diferencia con la del tipo 2 es la ausencia de cataplexia (Miyagawa T & Tokunaga K, 2019).

La narcolepsia tiene una prevalencia de alrededor del 0,02%. Las características clínicas de la narcolepsia suelen comenzar en los adolescentes o en los veinteañeros, aunque el diagnóstico puede producirse años después. El inicio de esta enfermedad después de los 50 años es inusual. La tétrada clásica de la narcolepsia es excesiva somnolencia, cataplexia, alucinaciones que ocurren cuando nos quedamos dormidos (alucinación hipnagógica) y/o al despertar (alucinación hipnopómpica) y parálisis del sueño (Ramar K & Olson EJ, 2013).

La cataplexia es la disminución o pérdida repentina del tono muscular después de un desencadenante emocional, generalmente risa, pero a veces puede ocasionarse también a causa de otro tipo de emoción, como rabia o sorpresa. Estos ataques pueden durar desde unos segundos hasta unos minutos, y se conserva la conciencia del paciente (Ramar K & Olson EJ, 2013).

#### **1.1.6.3.2 Hipersomnolencia idiopática**

En la ICSD-2 se subdividió la hipersomnolencia idiopática con la condición de con y sin tiempo largo de sueño. Sin embargo, en la ICSD-3 se anula esta subdivisión (Sateia MJ, 2014).

#### **1.1.6.4 Trastorno de ritmo circadiano sueño-vigilia**

La desincronía entre el sistema circadiano interior y los tiempos de sueño-vigilia deseados puede resultar en uno de los seis tipos de trastornos de ritmo circadiano sueño-vigilia. Cuatro de estos seis son debidos a anomalías intrínsecas del sistema circadiano: trastorno avanzado de la fase sueño-vigilia, trastorno del retraso de la fase sueño-vigilia, trastorno del

ritmo sueño-vigilia que no es de 24 horas y trastorno del ritmo sueño-vigilia irregular. Los dos restantes se deben a factores extrínsecos que requieren que las personas estén despiertas en momentos que son desincronizados con sus ritmos intrínsecos. Son el trastorno por jet-lag y el trastorno por trabajo por turnos. Todos ellos a menudo provocan insomnio, somnolencia diurna y deterioro físico, emocional, neurocognitivo y social (Singh B et al, 2019).

#### **1.1.6.4.1 Trastorno avanzado de la fase sueño-vigilia**

Las personas con este trastorno desean irse antes a dormir por la noche y despertarse más temprano por la mañana. Es más común en los ancianos y surge en parte debido al avance de la fase fisiológica que ocurre con el envejecimiento y el debilitamiento de los ritmos circadianos debido a la edad y las señales ambientales. Esto puede estar determinado genéticamente en algunas personas. Cuando estos pacientes se obligan a retrasar la hora de dormir, por ejemplo, por compromisos sociales al día siguiente, se siguen despertando temprano, y acumulan así deuda del sueño (Singh B et al, 2019).

#### **1.1.6.4.2 Trastorno del retraso de la fase sueño-vigilia**

En este trastorno el ritmo circadiano promueve la vigilia hasta bien entrada la noche. Esto resulta en un retraso de la conciliación del sueño, típicamente más tarde de la medianoche. Si se intenta conciliar el sueño antes de la medianoche, ocurre el llamado insomnio al inicio del sueño. Por la mañana los pacientes pueden dormir hasta el medio día o más. Cuando los pacientes tienen que despertarse para ir al colegio o al trabajo, experimentan dificultades para despertarse y sienten somnolencia. Es más común en la adolescencia. La causa subyacente de este trastorno probablemente sea debida múltiples factores, incluyendo cambios

desarrollados en los tiempos sueño-vigilia, retraso fisiológico de los ritmos circadianos en la pubertad, cambios en los patrones de exposición a la luz solar, sensibilidad alterada a la luz y factores conductuales y sociales. Estos individuos por lo general padecen restricción crónica del sueño, función diaria dañada y una mayor probabilidad de depresión u otros trastornos psiquiátricos (Singh B et al, 2019).

#### **1.1.6.4.3 Trastorno del ritmo sueño-vigilia que no es de 24 horas**

Existe un fallo del sistema circadiano que no puede entrar en un ciclo de 24 horas y este es progresivamente retrasado. La causa más común es la ceguera, ya que esta limita el efecto arrastre del SNC por el ciclo diario de luz-oscuridad (Singh B et al, 2019).

#### **1.1.6.4.4 Trastorno del ritmo sueño-vigilia irregular**

El ritmo circadiano parece perder su influencia moduladora sobre el sueño y la vigilia y no logra consolidar periodos de sueño y vigilia. Como resultado, hay múltiples periodos de sueño cortos combinados con periodos de vigilia a lo largo de las 24 horas del día. Este trastorno se observa en pacientes con demencia, probablemente, debido tanto a la disrupción por la edad, como a la neurodegeneración del sistema circadiano (Singh B et al, 2019).

#### **1.1.6.5 Parasomnias**

Las parasomnias se dividen en tres grupos: las relacionadas con NREM, las relacionadas con REM y otros tipos de parasomnias (Sateia MJ, 2014). Son trastornos de la conducta o comportamientos anormales,

inesperados, inoportunos o indeseables, que tienen lugar al inicio del sueño, durante el mismo, o al despertar (Abad Blasco MA et al, 2017).

#### **1.1.6.5.1 Parasomnias relacionadas con NREM**

El grupo NREM incluye despertares confusionales, sonambulismo y terrores nocturnos. Los trastornos de la alimentación relacionados con el sueño han sido incluidos en este grupo. Los criterios generales de los trastornos del despertar incluyen episodios recurrentes de sonambulismo, respuesta ausente o inapropiada, informe de cognición o sueño limitado o nulo y amnesia parcial o total del episodio (Sateia MJ, 2014).

#### **1.1.6.5.2 Parasomnias relacionadas con REM**

Las pesadillas, parálisis recurrentes y el trastorno del comportamiento del sueño estarían incluidas en este subgrupo de parasomnias (Abad Blasco MA et al, 2017).

#### **1.1.6.6 Trastornos del movimiento relacionados con el sueño**

Hay diez tipos de estos trastornos, entre los que destacan el síndrome de piernas inquietas y el trastorno del movimiento periódico de las extremidades (Sateia MJ, 2014).

##### **1.1.6.6.1 Síndrome de las piernas inquietas**

Es un trastorno neurológico que afecta a entre el 2,5 y el 15% de la población de EEUU. Se caracteriza por cuatro puntos: la intensa necesidad de mover las piernas, generalmente acompañada o causada por sensaciones

incómodas; síntomas que comienzan o empeoran durante períodos de descanso o inactividad; síntomas que son total o parcialmente aliviados por movimientos como caminar o estirarse y síntomas que son peores o solo ocurren durante la tarde o la noche. El diagnóstico del síndrome de piernas inquietas se basa en hallazgos de la historia. Debido a que la condición puede ser un síntoma de deficiencia de hierro, una medición de ferritina puede ser requerida, incluso en ausencia de anemia. Un nivel de ferritina menor de 50 ng/ml está asociado con el síndrome de piernas inquietas. Este síndrome es hereditario en el 50% de los pacientes, aunque puede ser idiopático o secundario a fallo renal crónico, uso de antidepresivos, embarazo o neuropatía. La mayoría de los pacientes con este síndrome tienen movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, caracterizados por episodios periódicos repetitivos y estereotipados que ocurren predominantemente en las extremidades inferiores (Ramar K & Olson EJ, 2013).

#### **1.1.6.6.2 Trastorno del movimiento periódico de las extremidades**

Este trastorno puede ser diagnosticado cuando la frecuencia del movimiento de las extremidades, definida por el manual de puntuación por la AASM como más de quince por hora en los adultos y más de cinco por hora en niños. Los movimientos periódicos de las extremidades deben ir acompañados por alteración del sueño u otro deterioro funcional para establecer este diagnóstico (Sateia MJ, 2014).

## 1.2 Cronobiología

### 1.2.1 Antecedentes

Cronobiología es una palabra que deriva de tres términos griegos “kronos” (tiempo), “bios” (vida) y “logos” (estudio) (Garaulet M & Gómez-Abellán P, 2013). La RAE la define como el estudio de los ritmos biológicos (RAE).

Los ritmos biológicos son adaptaciones de los organismos a su medio ambiente que influyen a diversas funciones biológicas. Hay varios tipos de ritmos biológicos. Los ritmos circadianos son aquellos ritmos biológicos cuya frecuencia es cercana a un día (periodo de más de 20 horas y menos de 28 horas), como los ritmos de secreción de algunas hormonas como el cortisol o la melatonina. Los ritmos ultradianos se refieren a aquellos cuya frecuencia es superior a un ciclo por día (periodo de menos de 20 horas) como son la respiración, los latidos del corazón y los movimientos intestinales, entre otros; mientras que los ritmos infradianos son aquellos cuya frecuencia es menor de un ciclo por día (periodo de más de 28 horas) como podría ser el ciclo menstrual o los ritmos circalunares (Garaulet M & Gómez-Abellán P, 2013).

La cronobiología es una ciencia relativamente nueva, cuyo primer descubrimiento se produjo en el siglo XVIII de la mano de Linnaeus (Garaulet M & Gómez-Abellán P, 2013).

La fascinación histórica de la humanidad por el mundo temporal ha tomado muchas formas, desde peregrinaciones hasta *Stonehenge* en el momento del solsticio de verano durante más de 5000 años a nociones fantásticas sobre viajes en el tiempo. Este mundo ha dado forma a la vida

por medio de ritmos ambientales como el ciclo de luz-oscuridad de 24 horas, estímulos que han hecho que los organismos evolucionen sus propios sistemas de tiempo para anticiparse y adaptarse a los ciclos diarios y estacionales. La invención de la luz eléctrica por Thomas Edison en 1879 trajo posibilidades sin precedentes, y al inventor se le atribuye la frase de “el médico del futuro no dará ningún medicamento, pero instruirá al paciente en el cuidado del cuerpo humano, en la dieta, y en la causa y prevención de enfermedades”. Poco fue él consciente de que el uso inoportuno de su regalo al mundo es ahora uno de los varios cambios ambientales impuestos que nos podrían predisponer a muchas enfermedades a través de la alteración de los ritmos circadianos y el sueño (Potter GDM et al, 2016b).

Ya en la antigua Grecia, estudiosos como Hesíodo, Arquíloco, Hipócrates o Aristóteles observaron cómo la fisiología del ser humano, e incluso algunas enfermedades, estaban sometidas a ritmos biológicos diarios o estacionales. A pesar de todas estas reflexiones, tuvieron que transcurrir varios siglos hasta que el médico y filósofo Galeno reflejase el carácter rítmico de los procesos vitales de forma detallada. A partir de entonces, aumentaron las observaciones relativas a cómo el ser humano se regía por unos patrones temporales repetitivos (Calvo Fernández JR & Gianzo Citores M, 2018).

En este sentido, siglos después, naturalistas como Marian, Lineo o Candolle, tras observar durante años el comportamiento de distintas especies de plantas, dedujeron que en ellas existían unos ritmos biológicos internos que se mantenían a pesar de la ausencia de cambios periódicos en el ambiente, pero que estaban sincronizados con los ciclos de luz-oscuridad. No fue hasta un siglo más tarde cuando se evidenciaron comportamientos cíclicos similares en animales, principalmente en insectos (Calvo Fernández JR & Gianzo Citores M, 2018).

Fue un astrónomo, Jean-Jacques d'Ortous de Marian, el primero que proporcionó una visión temprana de esta relación evolutiva entre la fisiología y los ciclos geofísicos en 1729 (Kuhlman SJ et al, 2018). Previamente se había presumido que las flores rojas pequeñas de la planta *Kalanchoe blossfeldiana* se abrían por el día debido a la luz solar y se cerraban por la noche debido a la oscuridad. Sin embargo, cuando de Marian colocó estas plantas todo el día en total oscuridad, seguían abriéndose y cerrándose de la misma manera (Kraft M & Martin RJ, 1995).

Carl von Linne (1707-1778) construyó un reloj floral (Figura 1.22) señalando la previsibilidad de la apertura de los pétalos de flores y horario de cierre de varias especies de flores. Sin embargo, no fue hasta 200 años después que Erwin Bünning proporcionó la primera evidencia de la base genética de la generación de ritmos circadianos, demostrando que la duración del periodo es hereditaria en plantas de judías. Bünning también presentó una hipótesis influyente de que los osciladores circadianos se pueden utilizar para medir cambios estacionales, además de medir los ciclos diarios, y señaló la importancia adaptativa de seguimiento de cambios estacionales (Kuhlman SJ et al, 2018).



Figura 1.22 Reloj floral de Carl von Linne (Tortorello M, 2015).

Un gran avance en la comprensión de la base genética de la generación de estos ritmos lo hicieron Ronald Konopka y Seymour Benzer usando una pantalla mutante en *Drosophila melanogaster*. También sabemos por el trabajo de Karl von Frisch y Ingeborg Beling que las abejas usan sus relojes para visitar las flores en el momento del día en el cual están abiertas. Gustav Kramer demostró que las aves usan su reloj biológico durante las migraciones para ayudar a compensar por la posición cambiante del sol durante el día. También DeCoursey demostró que las ardillas listadas o rayadas usan su reloj biológico para cronometrar adecuadamente la búsqueda de alimento para evitar la depredación (Kuhlman SJ et al, 2018).

En el ser humano, los primeros estudios de cronobiología, basados en los cambios a lo largo de las 24 horas del día (ritmos circadianos), se remontan a los siglos XVI-XVII y se vinculan al médico y fisiólogo italiano

Sanctorius Padua (1561-1636). Durante treinta años, este científico se pesó varias veces al día y pesó también todos los alimentos que ingería y los fluidos que excretaba. Además, inventó un termómetro clínico, que utilizaba para medir los cambios de su propia temperatura corporal a lo largo de la jornada (Garaulet M, 2017).

Otra de las primeras referencias científicas sobre los ritmos circadianos son los trabajos del farmacéutico francés Julien-Joseph Virey (1775-1846), quien realizó su doctorado sobre "*Los cambios diarios y la periodicidad de sus fenómenos en la salud y las enfermedades*". En su obra mencionaba los ritmos biológicos y la conveniencia de tener en cuenta la hora del día para administrar ciertos medicamentos (Garaulet M, 2017).

Los ritmos biológicos empezaron a ser más estudiados por de Marian y Carl von Linné (Linnaeus) en la mitad del siglo XVIII. De Marian reportó en 1729 que la planta heliotrope conservaba un patrón estable de apertura de sus pétalos al cabo del día, aun cuando esta pasaba las 24 horas en oscuridad. El reloj floral de Linneo demostró que se podía usar el patrón de floración de ciertas especies de plantas para saber qué hora del día era y observó que incluso las plantas más sencillas presentaban relojes internos (Kirsch DB, 2011).

Durante el siglo XIX, el estudio de los ritmos circadianos comenzó en el cuerpo humano. James George Davey evaluó su propia temperatura corporal en 1845. Varios años después, en 1866, William Ogle describió un patrón similar, describiendo que la temperatura corporal era más alta por la mañana y descendía al anochecer, atribuyéndolo a variaciones periódicas que se producirían en las actividades de las funciones orgánicas (Kirsch DB, 2011).

Obviamente, estos hallazgos, que apuntaban a un origen endógeno de los ritmos biológicos, chocaban frontalmente con la fisiología

académicamente aceptada hasta aquel entonces y propugnada por Claude Bernard, quien defendía la existencia de un medio interno que debía mantenerse constante, y muy particularmente con el concepto de “homeostasis”, acuñado por Walter Cannon, que hacía depender los procesos y fenómenos biológicos de las influencias externas. Así, durante mucho tiempo llegó a compararse la cronobiología con los horóscopos y otras pseudociencias. Afortunadamente, aunque esta controversia sobre el origen de la ritmicidad se mantuvo durante muchos años, la comunidad científica finalmente se fue posicionando a favor de la hipótesis de su naturaleza endógena tras observar que: existían unos ritmos biológicos con periodos distintos de 24 horas (ritmos de curso libre); que esta periodicidad se transmitía a las generaciones (naturaleza hereditaria) y por último que las evidencias observadas no se debían a malas ejecuciones ni a fallos de las condiciones de los experimentos realizados y, por lo tanto, no se debían a una mera reacción pasiva a la luz natural (Calvo Fernández JR & Gianzo Citores M, 2018).

A principios del siglo XX fueron conducidos los primeros estudios de los ritmos circadianos en modelos animales, como abejas y roedores. Estudios iniciales en 1965 por Curt Richter sugirieron que la zona anteriorventral del hipotálamo era el lugar donde residía el reloj biológico. Una evaluación más detallada a principios de los 70 por múltiples grupos revelaron que la localización biológica del reloj estaba en una porción del hipotálamo anterior denominada NSQ (Figura 1.23) (Kirsch DB, 2011).

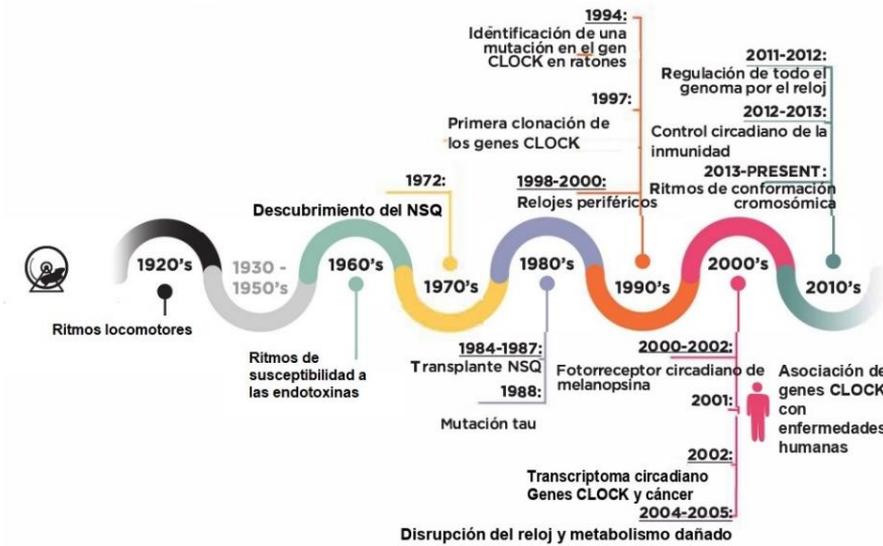


Figura 1.23 Línea del tiempo de los principales descubrimientos en la investigación del reloj circadiano en humanos (modificado de Rijo-Ferreira F & Takahashi JS, 2019).

En 1967, el botánico inglés Colin S. Pittendrigh, gracias al estudio de los ritmos biológicos de la mosca de la fruta, descubrió los principios básicos en los que se basa la cronobiología moderna (Garault M, 2017).

El inicio del campo de la biología circadiana moderna se remonta a la década de los 70, cuando el genetista Seymour Ben-zer y su alumno Ron Konopka se dedicaron al estudio de los genes que codifican el tiempo biológico en la mosca de la fruta. El gen llamado PER codifica una proteína que fue descubierta por Jeffrey Hall y Michael Rosbash. Aumenta durante la noche y disminuye durante el día (Farhud D & Aryan Z, 2018).

Para enfatizar la naturaleza endógena de los relojes biológicos, Franz Halberg en 1959 acuñó el término “*circadian*” (latín: *circa*=sobre; *dies*= día) para referirse a los ritmos diarios que son generados

endógenamente, y que siguen sus pautas aún en ausencia de cualquier señal ambiental (Kuhlman SJ et al, 2018).

La secreción circadiana del cortisol fue demostrada por Elliot Weitzman a finales de los años 60, y él, junto con Charles Czeisler, establecieron una relación entre la temperatura, el sistema endocrino y el ciclo de sueño-vigilia (Kirsch DB, 2011).

Finalmente, la cronobiología se consolidó como disciplina científica tras el congreso internacional celebrado en 1960 en Cold Spring Harbor (Nueva York) y la creación de una sociedad científica para su estudio. En esa década, estaba claro que prácticamente todos los organismos unicelulares, plantas y animales poseían un reloj circadiano, por lo que durante las décadas de los 60 y 70 las investigaciones se centraron en identificar su ubicación (Calvo Fernández JR & Gianzo Citores M, 2018).

Jeffrey Hall, Michael Rosbash y Michael Young recibieron el Premio Nobel de medicina y fisiología en el año 2017 por sus descubrimientos de los mecanismos moleculares que controlan los ritmos circadianos (Farhud D & Aryan Z, 2018).

### **1.2.2 Ritmos circadianos**

Como se ha introducido en el capítulo anterior, la cronobiología estudiaría los ritmos biológicos, y dentro de éstos existirían varios tipos de ritmos, entre los cuales se encontrarían los ritmos circadianos. Los ritmos circadianos son cambios físicos, mentales y conductuales que siguen un ciclo diario, y que responden, principalmente, a la luz y la oscuridad en el ambiente de un organismo (Madrid JA, 2019). Estos ritmos comportarían

cambios que se producen en nuestra fisiología a lo largo de las 24 horas del día, y dependerían del reloj interno de cada uno (Garaulet M, 2017; Simón Martín C & Sánchez-Múniz FJ, 2017).

Este reloj interno sería un reloj biológico, que constituye el dispositivo de tiempo innato de un organismo. El reloj principal en el cerebro coordina todos los relojes biológicos de un ser viviente al mantenerlos sincronizados. En los humanos, el reloj principal es un grupo de aproximadamente 20000 neuronas en forma de dos bolas de aproximadamente un milímetro cada una que forman una estructura llamada NSQ (Garaulet M, 2017; Madrid JA, 2019). La función de este reloj es ajustar óptimamente el comportamiento, la fisiología y el metabolismo de los organismos, debido a la rotación de la Tierra cada 24 horas alrededor de su eje, que expone a los organismos a fluctuaciones predecibles de luz y temperatura (Dufoo-Hurtado E et al, 2020).

Los relojes biológicos no son lo mismo que los ritmos circadianos. Los relojes biológicos producen ritmos circadianos y regulan su programación (Madrid JA, 2019).

El reloj central situado en el cerebro enviaría información a los distintos órganos y sistemas. Se sincronizaría con el exterior gracias a los cambios de luz y sería el encargado de sincronizar a los demás relojes periféricos situados por todo el organismo, y expresaría una serie de genes, denominados genes reloj, que se activarían o desactivarían dependiendo de la hora del día, produciendo proteínas que acelerarían o pararían al propio reloj, dando lugar a los ciclos de 24 horas. Para que el organismo funcione y la sincronización entre el reloj central y los periféricos sea la adecuada, es imprescindible la conexión del reloj central a la glándula pineal, que produce la melatonina, una hormona que está involucrada en el inicio del sueño (Garaulet M, 2017).

Los mecanismos moleculares de los relojes se han investigado en detalle desde que la primera mutación en un reloj fue aislada de la mosca de la fruta. Los genes del reloj son homólogos de moscas a mamíferos y así, los sistemas de reloj circadiano en todos los vertebrados tienen el mismo origen, mientras que las plantas, hongos y protistas tienen un desarrollo diferente de sus sistemas circadianos (Oike H et al, 2014).

En los humanos, la duración media del periodo de funcionamiento libre del reloj circadiano es de aproximadamente 24,3 horas (Bollinger T & Schibler U, 2014).

Nuestra vida diaria está controlada al menos por tres “relojes”. El reloj que mejor conocemos es el reloj social, que representa la hora local (referencia de tiempo social “oficial” dentro de una región/zona horaria determinada). El reloj social permite la interacción con los demás y llegar a tiempo a los sitios. El tiempo social está relacionado con el reloj solar que ha existido desde que se estableció la rotación estable de la Tierra sobre su propio eje y alrededor del sol. El tercer reloj es el reloj circadiano -nuestro reloj biológico- que controla todos los niveles de la fisiología, desde el metabolismo hasta el comportamiento, lo que permite una organización en sintonía con los ciclos ambientales diarios (Roenneberg T et al, 2019b).

La rotación de la Tierra no siempre se ha producido 24 horas por día. Cuando los primeros relojes circadianos se desarrollaron alrededor de 3 billones de años atrás, los días en la Tierra eran más cortos de 17 horas, y se ha ido enlenteciendo 2 milisegundos cada siglo: escalas de tiempo que permiten fácilmente que la evolución adapte los relojes biológicos a los cambios en las duraciones del día. En contraste, la evolución de nuestra biología ciertamente no puede mantenerse al día con los cambios que estamos realizando en nuestro “reloj social” (Roenneberg T et al, 2019).

Los organismos albergan “cronómetros endógenos” denominados relojes circadianos (Dibner & Schibler, 2015). El cronometraje circadiano es una característica omnipresente de la mayoría de los organismos que permite regulación temporal del metabolismo interno de un organismo para anticipar y responder a cambios recurrentes diarios en el medio ambiente (Maury E, 2019). El mayor propósito de un reloj molecular es generar oscilaciones en la expresión de los genes productores de relojes que regulan la fisiología y el comportamiento. Los conductores principales de la oscilación molecular son los factores heterodiméricos de transcripción CLOCK (Dibner C & Schibler H, 2015) o NPAS2 (Panda S, 2016) y BMAL1. Estas proteínas activadoras regulan su actividad cíclica y balancean la acumulación a través de dos grupos interconectados (los dos circuitos de retroalimentación negativa) (Figura 1.24) (Dibner C & Schibler H, 2015).

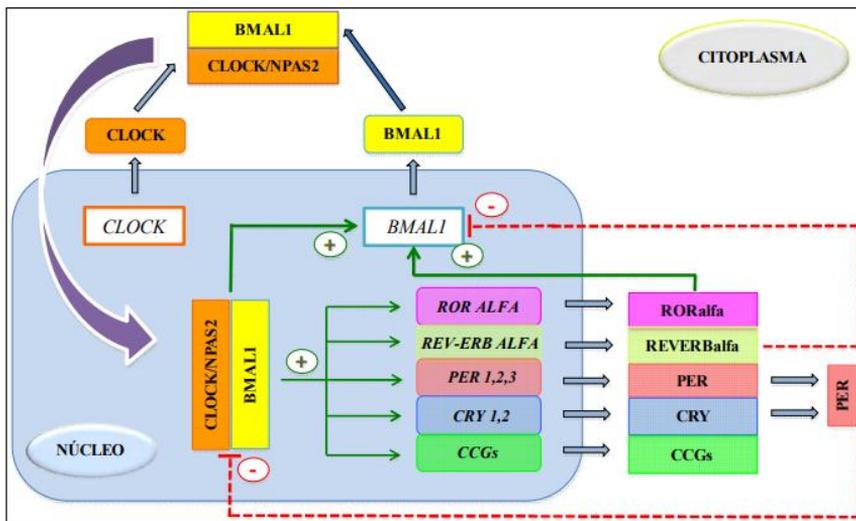


Figura 1.24 La maquinaria molecular circadiana (Simón-Martín C & Sánchez-Múniz FJ, 2017).

Los relojes biológicos controlan el comportamiento y la fisiología a través de un circuito de retroalimentación de transcripción-traducción codificado por activadores (CLOCK/BMAL1) y represores (PER/CRY) presentes en el cerebro y en células periféricas.

En el primer ciclo, los factores CLOCK y BMAL1 estimulan la transcripción de la codificación de los genes de las cuatro proteínas *corepressor* PER1, PER2, CRY1, CRY2 a través de la unión a E-box y el reclutamiento de varios coactivadores como CBP/p300, TRAPISO y SRC-2. Los niveles de ARNm y proteínas de CRY y PER aumentan y estos se ensamblan en grandes complejos proteicos que se unirán a los heterodímeros CLOCK-BMAL1. Esto resulta en el traslado y la inactivación del complejo activador CLOCK-BMAL1, de los promotores y potenciadores de los genes de Cry y Per, y por tanto en la represión de la transcripción de Cry y Per. Como consecuencia, las concentraciones de CRY1 y 2 y PER 1 y 2 decrecen hasta que ellas no pueden inhibir su propia expresión, y una nueva acumulación diaria del ciclo CRY-PER puede suceder (Dibner C & Schibler H, 2015).

Después del transporte al núcleo, los complejos de proteínas PER/CRY, a su vez, reprimen la actividad CLOCK/BMAL1 durante la noche circadiana, creando así un ciclo de retroalimentación negativa. PER/CRY se degrada progresivamente, lo que permite un nuevo ciclo. CRY en sí mismo es capaz de enlazar al dominio de transactivación (TAD) de BMAL1 en los sitios que se superponen con los sitios de unión del coactivador, la histona acetiltransferasa que se une a CREB (CBP), y su homólogo p300, para cambiar la activación transcripcional por CLOCK/BMAL1 (Maury E, 2019).

En el segundo ciclo, el cual involucra los receptores nucleares huérfanos REV-ERB  $\alpha$ , REV-ERB  $\beta$ , ROR  $\alpha$ , ROR  $\beta$  (solo expresado en

neuronas) y ROR  $\gamma$ ; BMAL1 y CLOCK controlan su propia expresión temporal (Dibner C & Schibler H, 2015).

Los mecanismos operativos transcripcionales en los dos ciclos de retroalimentación negativa incluyen fosforilación/desfosforilación y acetilación, entre otros. Algunas de estas modificaciones proteicas post-transcripcionales provienen de una relación entre ciclos circadianos y metabólicos; primer ciclo de retroalimentación negativa (interacciones CLOCK-BMAL1/E-box) y segundo ciclo (interacciones ROR/RORE). Los ciclos transcripcionales productores de genes juegan una diferencia de 180 grados (12 horas) (Dibner C & Schibler H, 2015).

ROR y REVERB impulsan la expresión rítmica del gen *Bmal1* actuando respectivamente para activar y reprimir su expresión a través de los elementos RRE presentes en su promotor (Figura 1.25). Las proteínas REV y ROR también afectan la expresión de *Cry1*, retrasando su expresión varias horas en relación con *Cry2*. Los eventos transcripcionales y postranscripcionales regulados que involucran una lista creciente de proteínas nucleares y citoplasmáticas generan ritmos endógenos de aproximadamente 24 horas en los niveles de ARNm y proteínas de la mayoría de estos trece reguladores transcripcionales. Además de controlar la expresión de cada uno, estos reguladores también impulsan la expresión rítmica de miles de genes diana mediante la unión de sitios reguladores en cis o mediante reguladores transcripcionales posteriores. La base transcripcional de los ritmos circadianos permite que un conjunto de reguladores transcripcionales acople temporalmente su actividad con la expresión rítmica sincrónica de cientos o incluso miles de genes, con un pico de expresión en distintos momentos del día (fase). Una expresión y función génica tan extensa y coordinada sería difícil de lograr con un mecanismo de sincronización basado completamente en interacciones proteína-proteína (Panda S, 2016).

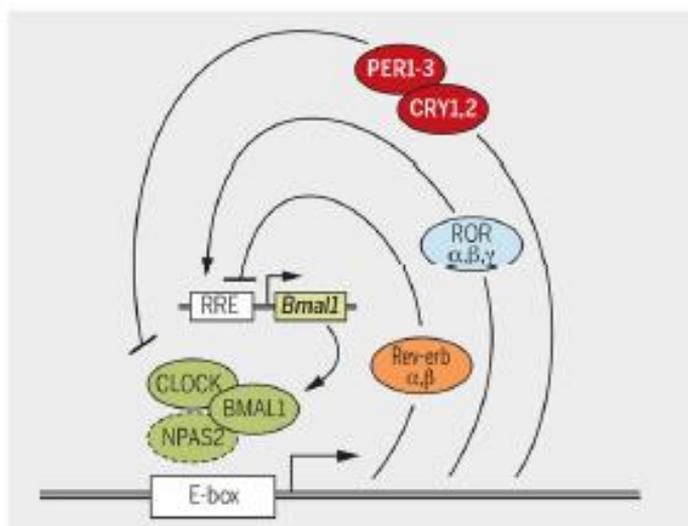


Figura 1.25 Esquema del bucle de retroalimentación transcripcional-traducciona autónomo (Panda S, 2016).

Los factores de transcripción circadianos también interactúan con una serie de coactivadores, correpresores y factores asociados a la cromatina que leen, escriben o borran las marcas de modificación de las histonas de cromatina para activar o reprimir la transcripción. Los complejos CLOCK/BMAL1 a menudo se asocian con la histona acetil transferasa p300 y la proteína de unión a CREB (CBP). Los represores CRY/PER se encuentran en complejos con histona desacetilasa (HDAC). Además, MLL1, MLL3, WDR5 y EZH2 forman complejos con factores de transcripción circadianos. Las interacciones entre REV.ERB y el correpresor N-CoR/HDAC3 son esenciales para la función represiva de REV-ERB. Una histona lisina desmetilasa, JARID1a, y una proteína Bhlhpas, USF1, ayudan en la transición entre los ciclos diarios de activación y represión al interactuar con los complejos CLOCK/BMAL1 y PER/CRY. Además de los ritmos en las modificaciones de histonas,

algunas proteínas del reloj circadiano también sufren acetilación y desacetilación. Los elementos promotores adicionales que actúan en cis (por ejemplo, CRE y HSE) median el ajuste rápido de los componentes del reloj circadiano en respuesta a cambios repentinos en el estado celular. En conjunto, la regulación transcripcional mediada por el reloj circadiano implica una gran cantidad de proteínas e interacciones funcionales (Panda S, 2016).

CLOCK y Bmal1 se unen a los hexanucleótidos de la caja E para activar la transcripción de *Per* y *Cry*, que son los genes del reloj. Estos inhiben la activación transcripcional de CLOCK/BMAL1. Subsecuentemente, la disminución de la activación de *Per* y *Cry* causa la activación transcripcional. Este ciclo toma aproximadamente 24 horas (Oda H, 2015).

El sistema circadiano está compuesto por un reloj maestro y una red de relojes periféricos, los cuales están organizados de manera jerárquica. Si bien el reloj maestro se encuentra en el NSQ del hipotálamo y regula las funciones principales del cuerpo, los relojes periféricos se encuentran en casi todos los tejidos del cuerpo (hígado, páncreas, músculos y tejido adiposo, entre otros) y regulan muchos procesos metabólicos. Similar a un director de orquesta, el reloj maestro usa las entradas del ciclo de luz-oscuridad para determinar la hora del día e imponer un orden temporal a los relojes periféricos. De esta manera, el reloj maestro coordina ritmos conductuales como el sueño-vigilia y ciclos de alimentación-ayuno, y así organiza una secuencia de procesos fisiológicos para optimizar el metabolismo, principalmente a través de los relojes periféricos (Zerón-Rugiero MF et al, 2019).

Los relojes biológicos necesitan señales cíclicas ambientales, denominadas “zeitgebers” (del alemán “zeit” = tiempo y “Geber” =

donante) para sincronizarse con el ambiente cíclico. El principal *zeitgeber* de los relojes en la mayoría de los organismos es el ciclo apropiado de luz-oscuridad. Un *zeitgeber* claro-oscuro es “apropiado” para los humanos, como para otros animales, si la duración de su porción clara (fotoperiodo) o su porción oscura correspondiente (scotoperiodo) no es demasiado corta, si la duración del ciclo de luz-oscuridad es cercana a las 24 horas, y si la diferencia de intensidad entre el fotoperiodo y el scotoperiodo es suficientemente fuerte (“fuerza del *zeitgeber*”). El factor ambiental más común para los humanos es la luz del sol del día natural y la oscuridad de la noche natural, pero teóricamente todos los demás ciclos de luz-oscuridad pueden servir como *zeitgebers* siempre que sigan los criterios de idoneidad anteriores (Roenneberg T et al, 2019). Otros factores ambientales son los cambios de temperatura y la ingesta de alimentos, que afectan principalmente a los relojes periféricos (Figura 1.26) (Zimmer P et al, 2019).

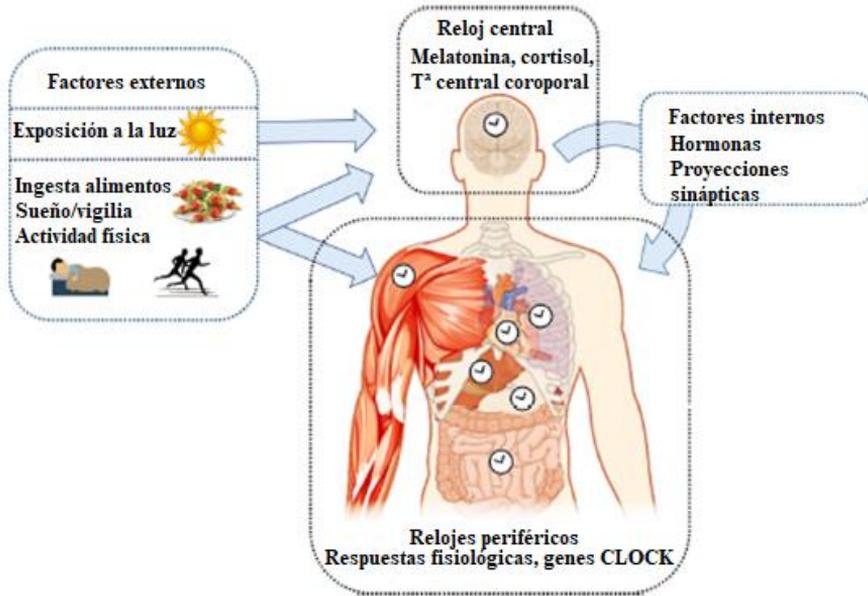


Figura 1.26 La arquitectura del sistema circadiano (modificado de Poggiogalle E et al, 2018).

En el ser humano el sistema circadiano se encuentra formado por estructuras bien diferenciadas encargadas de generar estos ritmos y de su sincronización con el medio, componiéndose principalmente por vías de entrada, relojes (central y periféricos, situados, respectivamente en el NSQ y en diversos órganos) y vías de salida (Figura 1.27) (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

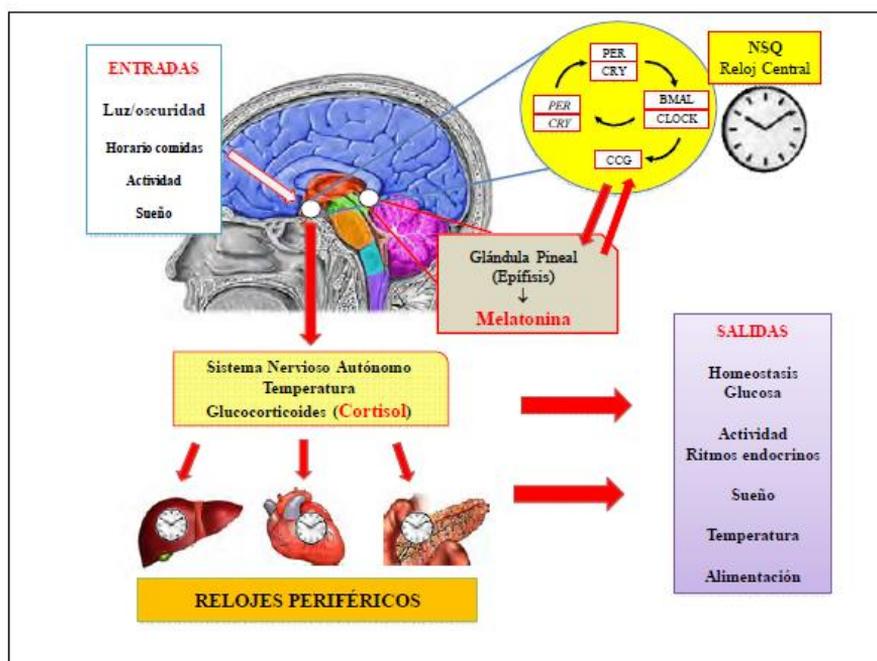


Figura 1.27 Organización general del sistema circadiano (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

El refranero popular ha solido sostener que los niños que duermen bien crecerán, quizás porque la hormona del crecimiento se secreta por la noche. Las úlceras estomacales tienden a empeorar pronto por la mañana. Por otro lado, hay más probabilidad de sufrir ciertos problemas que pueden llevar a la muerte por la mañana. El cuerpo humano es regulado por un reloj interno más de lo que suponemos (Oda H, 2015).

Sin embargo, la vida de hoy en día y “la sociedad de 24 horas”, han intensificado la exposición a la luz artificial tanto por el día como por la noche (Martínez-Nicolás A et al, 2019).

Una alta proporción de nuestros genes son regulados por el reloj biológico (se piensa que entre el 10 y el 30% del genoma humano), y

consecuentemente, una adaptación circadiana adapta nuestra fisiología a las diferentes partes del día (Figura 1.28) (Calvo-Fernández JR & Gianzo Citores M, 2018).

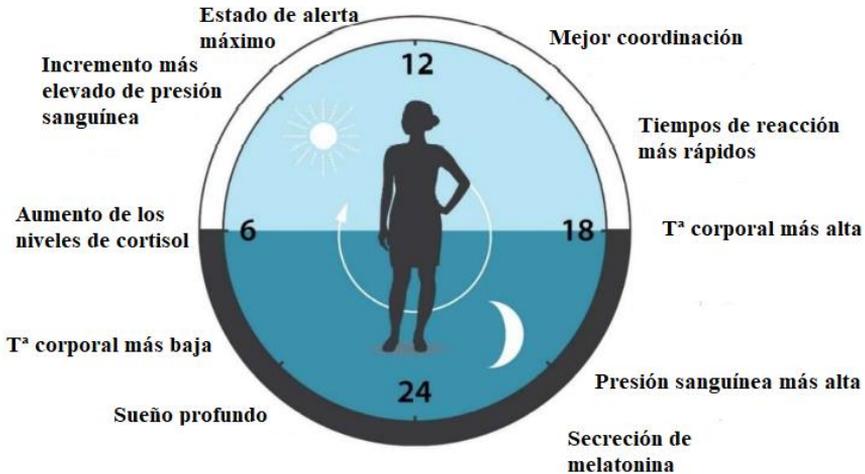


Figura 1.28 El reloj circadiano adapta nuestra fisiología a las diferentes fases del día (modificado de Farhud D & Aryan Z, 2018).

El descubrimiento de la maquinaria del reloj molecular en la década de los 90 llevó a un crecimiento explosivo del conocimiento sobre cómo el mecanismo circadiano autosostenido y autónomo de la célula son entrelazados con una red molecular multicapa para transmitir tiempo a las funciones metabólicas. Se espera que los estudios futuros puedan continuar dilucidando los mecanismos subyacentes a las interacciones entre el reloj circadiano y el metabolismo, particularmente el mecanismo de cómo las redes circadiano-metabólicas en los diferentes órganos y tejidos están sincronizados y funcionalmente coordinados. Progresando hacia este objetivo, ha habido una rápida acumulación de datos ómicos circadianos. El análisis integrado de estos datos contribuirá a nuestra comprensión de cómo la genética y el medio ambiente del reloj conducen a una disincronía

interna dentro y entre los tejidos y cómo esto puede contribuir a la disfunción del metabolismo y enfermedades no transmisibles crónicas (Jiang P & Turek FW, 2017).

### **1.2.3 Cronotipos**

Se ha definido el cronotipo como el conjunto de preferencias de un individuo respecto a las horas de la mañana o de la tarde, los horarios para acostarse o el estado de alerta máximo a lo largo del día (Wong PM et al, 2015; Taylor BJ & Hasler BP, 2018). Sin embargo, apoyando estas diferencias se encuentran diferencias temporales en la fisiología basadas en la biología circadiana de cada uno y en el ángulo de arrastre de la fase del ambiente exterior también. Esto se manifiesta como diferentes fases de variaciones temporales relativas al tiempo ambiental o social, no solo los patrones del sueño, sino también en el rendimiento físico, niveles hormonales, temperatura corporal central, facultades cognitivas y comportamiento alimentario. Así, los cronotipos reflejan diferencias en las fases de tiempo “interno” en relación con el tiempo externo, lejos de solo reportar una preferencia por los horarios de actividad o del sueño. El cronotipo tiene una base genética, y se modifica por el sexo, el desarrollo, la actividad física y el ambiente (Shawa N et al, 2018). Los individuos se podrían clasificar en base al cronotipo desde las personas con un cronotipo matutino extremo hasta un cronotipo vespertino extremo (Maukonen M et al, 2017). La fase de arrastre de un individuo sería el punto medio del sueño en los días libres (Taylor BJ & Hasler BP, 2018).

Las personas con un cronotipo vespertino son más propensas a la desalineación del reloj circadiano, como resultado de la desincronización entre el cronotipo y las demandas sociales, como por ejemplo los horarios

de trabajo (Maukonen M et al, 2017). Además, la relevancia del cronotipo es evidente cuando consideramos el aumento actual en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles, ya que existe evidencia que sugiere que los individuos de cronotipo vespertino sufren desacoplamiento entre el tiempo externo (señales ambientales y sociales) y el reloj interno, que da lugar a hábitos menos saludables (ingestas dietéticas menos saludables, patrones de sueño más deficientes, tabaquismo, jet lag social) y cambios metabólicos adversos, como por ejemplo peor control glucémico y un mayor IMC, lo que podría evolucionar en enfermedades relacionadas con la cronodisrupción, como la obesidad y la DMT2, entre otras (Maukonen M et al, 2017; Shawa N et al, 2018; Takahashi M et al, 2018; Martínez-Nicolás A et al, 2019).

Además, independientemente de la duración del sueño, el cronotipo vespertino se ha asociado con mayor frecuencia cardíaca, mayor presión sanguínea, hormonas del estrés elevadas, AOS, niveles de colesterol HDL (c-HDL) bajos, mayor IMC y DMT2 (Hittle BM & Gillespie GL, 2018).

El cronotipo de tipo matutino y de tipo vespertino correspondería a un 20% de la población cada uno, mientras que el restante 60% se correspondería con un cronotipo intermedio a estos dos (Antúnez JM, 2020), aunque otros autores apuntan a un 30% de matutinos, un 20% de vespertinos y el restante 50% de las personas se identificarían en algún lugar entre los extremos del cronotipo (Solomon NL & Zeiter JM, 2019).

El cronotipo está asociado con la preferencia por los horarios de varios tipos de comportamiento, sobre todo en el sueño. También se ha asociado con diferencias en los horarios de varios eventos fisiológicos, así como también aspectos de la personalidad. Es probable que el cronotipo de un individuo sea creado por una interacción entre el marcapasos circadiano endógeno y sus respuestas a la luz, y puede ser modulado por factores como

la edad y las circunstancias de la vida. Hay una variedad de eventos fisiológicos que varían según el cronotipo (secreción de la melatonina, cortisol, temperatura central), así como comportamientos que varían según el tipo de cronotipo (cognición, estado de ánimo, susceptibilidad al estrés y rasgos de la personalidad) (Solomon NL & Zeitzer JM, 2019).

Tanto las variaciones genéticas como los factores ambientales influyen en la distribución de los cronotipos en una población determinada (Figura 1.29). La comprensión de estos factores modificables y no modificables es esencial para planear encuestas transversales y cohortes longitudinales e identificar covariables de interés cuando se estudia cómo el cronotipo afecta a la asociación entre crononutrición y salud cardiometabólica (Almoosawi S et al, 2019).

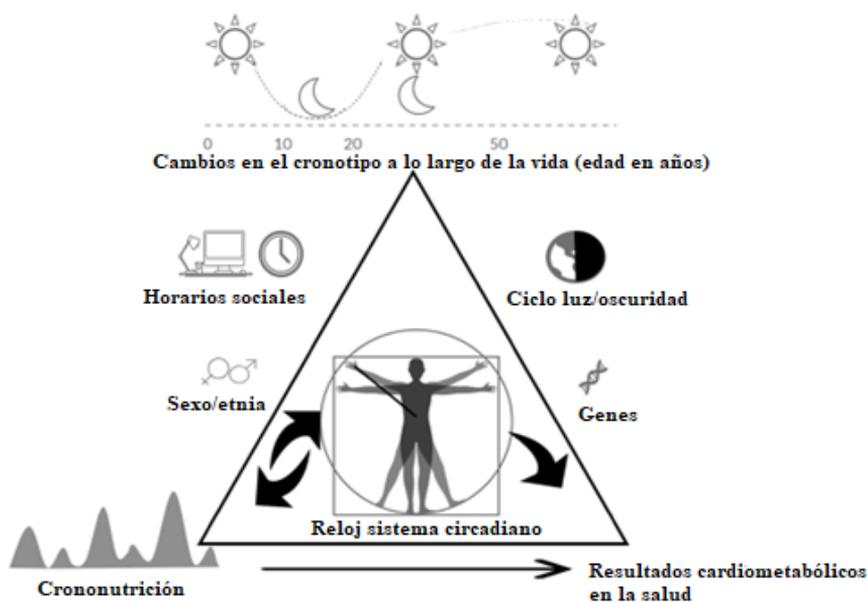


Figura 1.29 Resumen de los determinantes del cronotipo e investigación del marco de trabajo para examinar la asociación entre cronotipo, crononutrición y resultados cardiometabólicos en la salud (modificado de Almoosawi S et al, 2019).

Respecto a los factores no modificables, casos raros de familias con trastornos extremos del cronotipo se han descrito, como el síndrome avanzado de la fase del sueño. También se han identificado mutaciones específicas en reguladores del reloj circadiano que afectan a la conducta circadiana humana. Más recientemente, estudios de asociación de todo el genoma humano (GWAS) que utilizaron cuestionarios para evaluar individualmente el cronotipo, han descubierto importantes polimorfismos en regiones de genes reloj. Tales variantes genéticas pueden subyacer a diferencias interindividuales e interétnicas en el periodo del reloj circadiano endógeno que se manifiestan como diferencias en los cronotipos. Por ejemplo, en el Reino Unido observaron que las personas de etnia negra tenían 1,4 veces más probabilidades de ser cronotipo matutino que la etnia blanca. El sexo también es otro factor no modificable del cronotipo. Algunos estudios han informado de una mayor prevalencia del cronotipo vespertino en hombres que en las mujeres, aunque no todos los que han estudiado este tema. La falta de consistencia en los hallazgos podría deberse a la ausencia de información sobre factores de confusión relevantes que podrían afectar a una posible asociación entre sexo y cronotipo. La falta de diferencias sexuales en algunos estudios podría ser atribuible a las diferencias en la duración del sueño que cambian con la edad, que también es un importante determinante del cronotipo. En los niños, el cronotipo matutino es más prevalente, observándose un cambio al cronotipo vespertino en la pubertad. Por el contrario, sobre los 50 años se nota un cambio al cronotipo matutino, lo que implica que el envejecimiento influye en el cronotipo (Almoosawi S et al, 2019).

Además, se han visto diferencias de cronotipos entre diferentes países y diferentes latitudes. Incluso se han visto diferencias en cuanto a un entorno urbano o rural. Por ejemplo, la distribución de cronotipos entre la población de Sao Paulo era similar a la de Londres, a pesar de las

diferencias de latitud. Esto llevó a los autores a concluir que el fotoperiodo podría no ser el principal impulsor de la determinación de la distribución del cronotipo dentro de una población, sino más bien condiciones sociales impuestas por diferentes culturas o estilos de vida (rural o urbano) puede determinar más probablemente la prevalencia de un cronotipo u otro dentro de una población específica. De hecho, el papel de los factores sociales como determinantes claves modificables del cronotipo en un individuo se reconoce cada vez más. Por ejemplo, se podría argumentar que las condiciones sociales pueden influenciar los horarios y la duración de la exposición a la luz artificial en comparación con la luz natural, la cual es el principal motor del reloj circadiano. De este modo se ha asociado que cada hora en exposición a la luz del día se asocia con 30 minutos de sueño anticipado. Factores como el ruido y los horarios también pueden afectar al cronotipo (Almoosawi S et al, 2019).

En una muestra de la población general de Suiza y Alemania, se observó que los individuos con cronotipo vespertino acumulan deuda de sueño durante la semana laboral, que compensan durmiendo más los fines de semana. Por el contrario, los tipos matutinos extremos muestran un cambio menor en las horas de sueño entre el trabajo y los días libres, aunque acumulan deuda de sueño los fines de semana en un intento de mantenerse al día con las normas sociales. Estos resultados se han replicado en otras poblaciones y países (Almoosawi S et al, 2019).

En el estudio de Fischer D et al en una muestra de casi 60000 personas en EEUU analizaron el cronotipo de estas personas y sus posibles asociaciones según el sexo y la edad. Observaron una distribución casi normal en todos los grupos de edad. El valor medio del cronotipo es sistemáticamente diferente con la edad, cambiando a un cronotipo más vespertino en la adolescencia y disminuyendo hacia un cronotipo más matutino a partir de ahí. Los hombres suelen tener mayor prevalencia de

cronotipo vespertino que las mujeres antes de los 40 años (Fischer D et al, 2017).

No está claro si el cronotipo es un determinante (factor causal) de patrones de alimentación o ingesta de alimentos o simplemente un reflejo de un conjunto complejo de comportamientos que también afectan a la dieta (asociados a la dieta debido a factores de confusión). Además, puede ser que el cronotipo sea una consecuencia del (causado por) efecto de arrastre de los componentes de los alimentos o patrones de alimentación en los relojes periféricos (Figura 1.33). Esta literatura está emergiendo actualmente y estamos lejos de entender el vínculo entre cronotipo y dieta. En estudios que asociaron el cronotipo con la dieta en adultos mayores, se ha observado que los cronotipos vespertinos consumen más bebidas con cafeína por la noche, comen comidas más pesadas antes de acostarse, tienen horarios irregulares y realizan siesta con más frecuencia. También los cronotipos vespertinos es más probable que sean fumadores, tengan más trastornos de sueño y realizan menor actividad física (Almoosawi S et al, 2018).

El cronotipo también está intrínsecamente conectado con el bienestar. Las investigaciones indican un mayor riesgo de resultados adversos para la salud mental en personas con cronotipo vespertino (Figura 1.30) (Kivelä L et al, 2018; Taylor BJ & Hasler BP, 2018). La asociación entre cronotipos vespertinos y depresión está bien establecida de forma transversal, con apoyo de estudios longitudinales. El cronotipo también puede estar implicado en trastornos alimentarios. La vespertinidad se asocia con la depresión, incluido el trastorno afectivo estacional y la dependencia de sustancias, mientras que no hay evidencia con una relación con los trastornos de ansiedad y psicosis. En el trastorno bipolar, el cronotipo está relacionado con la depresión, pero no con la manía (Kivelä L et al, 2018).

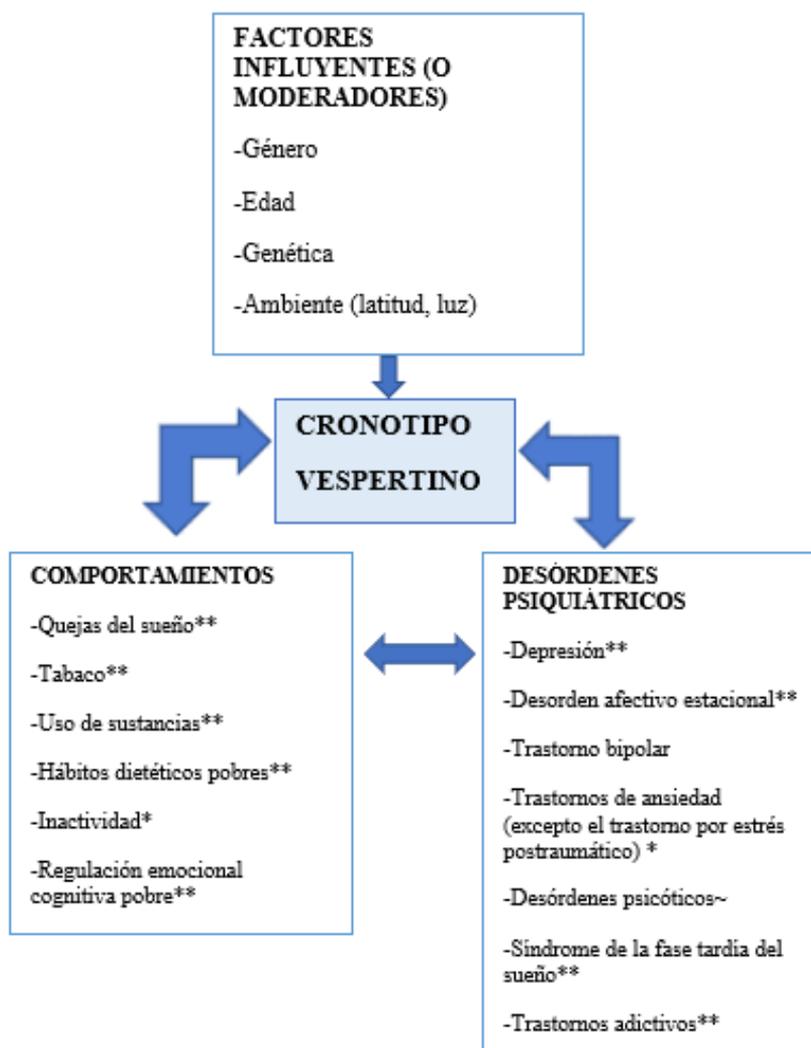


Figura 1.30 Asociaciones entre cronotipo vespertino, alteraciones conductuales y trastornos psiquiátricos, con \*\* fuerte evidencia, \* débil evidencia y ~ resultados mixtos (modificado de Kivelä L et al, 2018).

En el estudio de Valladares et al, en una muestra de 65 jóvenes entre 18 y 25 años observaron que los hombres con cronotipo vespertino tenían mayor perímetro de cintura y las mujeres con este mismo cronotipo tenían mayor porcentaje de grasa (Valladares M et al, 2016).

La tipología circadiana se ha relacionado con varios aspectos de la salud mental como la resiliencia, bienestar percibido, inteligencia emocional y síntomas y trastornos psicológicos. Sin embargo, la relación entre la tipología circadiana y la regulación de las emociones, las metacogniciones y asertividad, que constituyen constructos centrales relacionados con el bienestar psicológico y psicopatología, permanecen inexplorados. El estudio de Antúñez JM tenía como objetivo analizar si el cronotipo se relaciona con esos tres constructos, considerando la posible influencia del sexo. Casi 2300 participantes participaron. Los participantes con cronotipo matutino puntuaron más bajo que los del tipo vespertino en creencias metacognitivas generales, creencias negativas de incontrolabilidad y peligro, confianza cognitiva y autoconciencia cognitiva, y más alto que las personas con cronotipo vespertino en reevaluación cognitiva, mientras que ninguno de los dos tipos presentó puntuaciones intermedias. De acuerdo con estos resultados, las personas de cronotipo vespertino tienen más riesgo de desarrollar trastornos psicológicos y el cronotipo matutino sería un factor protector, aunque se necesitan estudios longitudinales para confirmar estos hallazgos (Antúñez JM, 2020).

La identificación de factores de riesgo nuevos asociados al estilo de vida potencialmente modificables, asociados con un incremento de la morbilidad y la mortalidad puede llevar a estrategias innovadoras para la mejora de la salud. Como se ha mencionado, se asocia en numerosos estudios el cronotipo de tipo vespertino con mayor morbilidad, y también existen estudios en los cuales han relacionado este tipo de tipología circadiana con la mortalidad. Se ha observado que las personas con un cronotipo vespertino tienen un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas, comparándolas con sujetos con un cronotipo matutino (Knutson KL & von Schantz M, 2018).

El jetlag social se define como la diferencia entre el sueño medio en días laborales y el sueño medio en días no laborables y representa una variación potencial entre la preferencia de tiempo del sueño del cuerpo y el tiempo de sueño necesario para la óptima realización de todas las tareas del día a día (Hittle BM & Gillespie GL, 2018).

En el estudio de Wong PM et al observaron que las personas que padecen jetlag social tienen menores niveles de c-HDL y mayores niveles de triglicéridos (TG), insulina plasmática en ayunas, resistencia a la insulina y adiposidad. También se relacionó las personas con cronotipo vespertino con menores niveles de c-HDL (Wong PM et al, 2015).

En el estudio de Solomon NL & Zeitzer JM analizaron la relación del comportamiento prosocial con el tipo de cronotipo. Observaron que las personas dedican más tiempo a un comportamiento prosocial cuando están más lejos de sus horarios preferidos del día. Por ejemplo, alguien que prefiere la noche, como sería un cronotipo vespertino extremo, es más probable que se dedique a un comportamiento prosocial por la mañana (Solomon NL & Zeitzer JM, 2019).

El cronotipo vespertino se ha asociado con un mayor riesgo de trastornos del estado de ánimo, como el trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar y trastorno afectivo estacional. Cada vez más, el cronotipo vespertino se ha relacionado con problemas de salud más allá de los trastornos del estado de ánimo, como el déficit de atención, ansiedad, dependencia del alcohol y comportamientos antisociales, lo que sugiere que el cronotipo vespertino puede constituir un factor de riesgo transdiagnóstico de manera más amplia (Taylor BJ & Hasler BP, 2018).

De esta manera, puede estar asociado con enfermedad mental indirectamente a través de mecanismos neuronales/psicológicos. El cronotipo vespertino junto con factores ambientales puede dar lugar a

alteraciones del sueño y/o circadianas que actúan sobre los mecanismos neuronales/psicológicos. Los factores genéticos compartidos también pueden ser la base del cronotipo vespertino, enfermedad mental y los mecanismos neuronales/psicológicos (Figura 1.31) (Taylor BJ & Hasler BP, 2018).

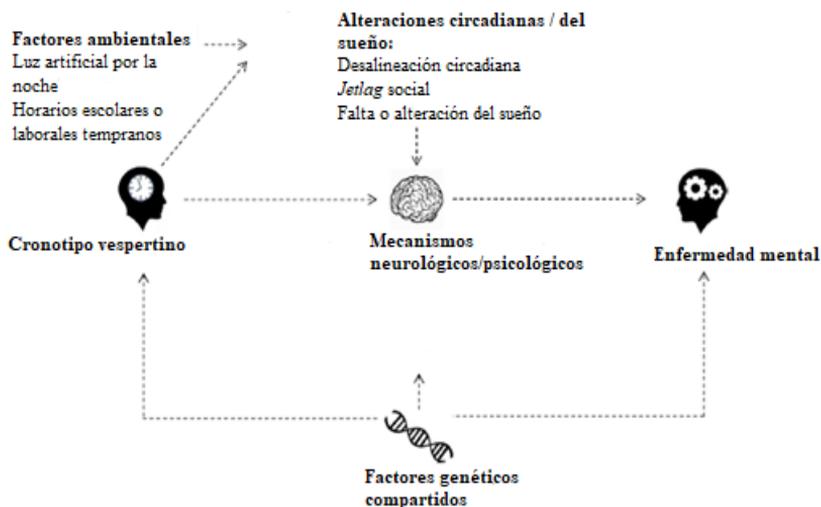


Figura 1.31 Modelo conceptual de los mecanismos putativos subyacentes a la asociación entre cronotipo vespertino y salud mental (Taylor BJ & Hasler BP, 2018).

Otras características que se ha observado en las personas con un cronotipo vespertino, es que poseen una menor adherencia a una dieta saludable, retraso en el horario de las comidas, un hábito de saltarse el desayuno, menor consumo de frutas y verduras y mayor preferencia por los dulces y el alcohol. En la revisión de Mazri FH et al observaron que el cronotipo vespertino se asocia con horario tardío de las ingestas alimenticias, saltarse el desayuno, consumo alimenticio excesivo por la noche, menor ingesta proteica y de verduras, así como aumento de la ingesta de azúcar, dulces, cafeína y alcohol. Un número limitado de estudios también ha relacionado este tipo de cronotipo con una menor

ingesta de cereales y frutas. A pesar de esto, tanto los cronotipos matutinos como vespertinos consumieron relativamente la misma cantidad de calorías y macronutrientes. Se requieren más estudios para dilucidar la relación entre el cronotipo y el peso corporal a largo plazo (Mazri FH et al, 2020).

En el estudio de Maukonen M et al quisieron observar la asociación entre cronotipos y el horario de las ingestas de macronutrientes. Observaron que, por la mañana, las personas con cronotipo vespertino tenían una menor ingesta de energía y de macronutrientes, exceptuando la ingesta de sacarosa, comparándolos con las personas de cronotipo matutino. Por la noche, las personas de cronotipo vespertino presentaban mayores ingestas de energía, sacarosa, grasas y ácidos grasos saturados que las personas de tipo matutino. En el fin de semana, las diferencias entre estos dos cronotipos eran aún más notorias, siendo las ingestas energéticas, de sacarosa y de grasa todavía más pronunciadas, además de mayor irregularidad en los horarios de las ingestas por parte de las personas con cronotipo vespertino (Maukonen M et al, 2017).

Una cuestión conceptual importante que sigue causando dolores de cabeza y confusión es si el cronotipo (como fase de arrastre) representa un rasgo personal (un atributo de una persona, libre de efectos situacionales) o un estado actual (un atributo de una persona en una situación e interacciones atributo-situación). La fase de arrastre de un individuo bajo una señal de *zeitgeber* específica bien podría ser considerada como un rasgo estable. Sin embargo, dado que la señal *zeitgeber* a la que están expuestas las personas puede variar mucho en fuerza y sincronización, el cronotipo en el mundo real puede representar más un estado que un rasgo, lo que hace que los estudios genéticos basados en datos del mundo real sean particularmente difíciles, pero destacan la amplitud de posibles estados del sistema circadiano. Este punto de vista no está en conflicto con el de que el cronotipo sea una construcción biológica, ya que este estado del sistema

(fase de arrastre) del reloj biológico debería cambiar con las condiciones de arrastre. En otras palabras, cuando el cronotipo evalúa la fase de arrastre, es tan estable como su entorno de arrastre. En un estudio reciente, las personas con tipología circadiana vespertina podrían mejorar su tiempo de sueño y otros marcadores de fase por aproximadamente dos horas cuando seguían instrucciones durante tres semanas que resultaban en unos *zeitgebers* más fuertes y regulares. Los cambios dependientes de la edad en el cronotipo apoyan adicionalmente la idea de que el reloj biológico es un sistema dinámico que se adapta continuamente a las variaciones internas y las condiciones externas (Roenneberg T et al, 2019).

Roenneberg T et al sugieren abandonar la noción de que el cronotipo refleja un rasgo personal estable en favor de que sea un estado, como es de esperar si refleja la fase de arrastre con sus cualidades dinámicas. Así, las estimaciones de cronotipo que reflejan un estado están más cerca de lo que realmente sucede en la vida real, así como también es más útil para comprender mejor los mecanismos que subyacen a las asociaciones entre cronotipo y salud. Aunque reconocen la naturaleza dinámica del cronotipo, destacan su base genética. A pesar de que se puede avanzar en la fase de arrastre de un cronotipo tardío mediante los cambios apropiados en los *zeitgebers*, recaerá en la fase tardía tan pronto como cese la intervención (Roenneberg T et al, 2019).

#### **1.2.4 Cronodisrupción**

Como se ha venido mencionando a lo largo de los dos anteriores apartados, los relojes de nuestro organismo necesitan señales ambientales cíclicas para conservar una alineación circadiana correcta, siendo la luz del día y la oscuridad de la noche el principal *zeitgeber* del organismo. Sin

embargo, con la globalización y la modernización de algunas sociedades, actualmente se dan más factores ambientales que pueden influir en estos ritmos circadianos. La luz artificial, el control de la temperatura ambiente y la disponibilidad constante de alimentos, ambientes laborales y sociales predisponentes al estrés, el incremento del trabajo por turnos o el *jetlag*, entre otros. Por todo ello, todos estos factores que pueden contribuir a la alteración circadiana (Figura 1.32) se han propuesto como posibles factores contribuyentes de las epidemias globales actuales como la DMT2, la obesidad y las ECV (Reutrakul S & Knutson KL, 2015; Zimmet P et al, 2019).

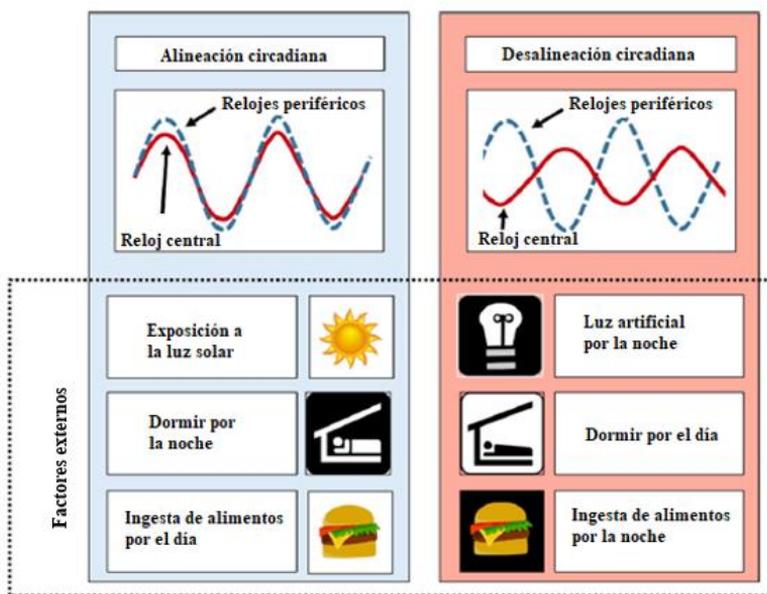


Figura 1.32 Influencia de los factores externos en la alineación-desalineación circadiana (Poggiogalle E et al, 2018).

Estos nuevos factores ambientales debido a los cambios que se han ido sucediendo con el paso de los años, junto con los demás *zeitgebers*, pueden producir la disrupción del reloj circadiano. Esta disrupción o

alteración podría dividirse según la tipología del *zeitgeber* que la produzca. Es decir, podríamos hablar de desincronización externa, cuando por ejemplo esa desalineación es producida por un trabajo por turnos o por el *jetlag*, mientras que hablaríamos de desincronización interna cuando la desalineación se produzca por factores como la edad, la ceguera o la nictalopía (Dufooo-Hurtado E et al, 2020).

A lo largo de los diferentes estudios que investigan o se desarrollan sobre la alteración circadiana, son muchos los conceptos usados para referirse a este fenómeno. Términos como “desalineación circadiana”, “desincronía circadiana”, “desincronización”, “cronodisrupción” o la misma “alteración circadiana” se observan a lo largo de las diferentes investigaciones. Todos estos términos a menudo se usan indistintamente como sinónimos, ya que sus definiciones son conflictivas, pero también tanto dentro de los estudios como entre ellos, los diferentes conceptos se usan para describir diferentes fenómenos (Vetter C, 2020).

En el caso de que se utilicen estos términos para referirse a distintos significados, la “desalineación circadiana”, la “desincronía circadiana” y la “desincronización” son términos que pueden considerarse tipos específicos de disrupción circadiana, cada uno de los cuales puede ocurrir en diferentes escalas biológicas, desde el nivel celular, tisular y orgánico hasta el sistémico. “Desincronía” y “desincronización” se usan indistintamente para referirse a diferentes períodos entre dos (o más) ritmos, mientras que “desalineación” describe un ángulo de fase anormal entre dos (o más) ritmos. Los dos ritmos pueden ser internos (ritmos centrales vs ritmos periféricos), o uno interno y otro externo (ritmo central vs luz/oscuridad o ritmo periférico vs alimentación). Ambos conceptos son cuantificables. Por ejemplo, por diferencias de ángulo de fase y una comparación de las estimaciones de los períodos de ritmos estimados. En 1965 por ejemplo, Aschoff usó el término desincronización para describir la relación entre los

ritmos de la temperatura corporal central y el ciclo sueño/vigilia, con periodos de 24,7 y 32,6 horas (Vettel C, 2020). La desalineación circadiana se describe como una diferencia de ángulo de fase anormal entre dos o más ritmos, ya sean internos y externos o ambos internos (Roenneberg T et al, 2019).

El término “alteración circadiana” se ha utilizado desde la década de los 80 pero ganó popularidad después de que se usara en el año 2001 en un artículo que proponían un vínculo entre la luz en la noche, la alteración endocrina y el riesgo de cáncer de mama. Desde entonces se ha utilizado ampliamente, pero su definición sigue siendo confusa (Vetter C, 2020).

Según un artículo del año 2009 de los autores Rüger y Scheer, la alteración circadiana puede resultar de una desalineación circadiana debido a factores externos (por ejemplo, jet lag o trabajo por turnos) o por factores internos (por ejemplo, padecer ceguera), o también debido a una disfunción circadiana resultante de daño al NSQ causado por una enfermedad o variaciones genéticas deletéreas. Si bien esta tipología es útil, se refiere más a los escenarios que potencialmente causan una interrupción circadiana más que a definir el fenómeno en sí mismo o brindar orientación sobre cómo cuantificarlo (Vetter C, 2020).

Por otro lado, Qian y Scheer proponen en un artículo de 2016 que la alteración circadiana es una perturbación del tiempo biológico, que puede ocurrir a diferentes niveles organizacionales y/o entre diferentes niveles organizacionales, que van desde los ritmos moleculares en las células individuales hasta la desalineación de los ciclos conductuales con cambios en el entorno. Esta definición amplía la de Rüger y Scheer al diferenciar entre niveles de desalineación sistémicos, orgánicos y celulares. Sin embargo, la causa de la interrupción puede ser externa o interna al sistema. Qian y Scheer definen la desalineación ambiental como la que ocurre

cuando una señal ambiental, como el ciclo de luz/oscuridad, está desalineada con la fase endógena del NSQ. La desalineación conductual se define como la que ocurre cuando los ciclos conductuales, como el ciclo de alimentación/ayuno, o el sueño y la vigilia, están desalineados con la fase endógena del NSQ. Sin embargo, es digno de mención que actualmente tenemos poco conocimiento de las interrelaciones entre las señales de comportamiento y ambientales, y su coherencia de fase (es decir, el grado en que su relación de fase es fija). A nivel del organismo, la interrupción se describe como una desalineación interna o desincronía interna, donde los ritmos entre el marcapasos central y los relojes periféricos están alineados de manera anormal o se ejecutan con diferentes períodos entre sí, respectivamente. Como ejemplo, han informado recientemente que es posible desacoplar los ritmos de la glucosa del momento de aparición de la melatonina en luz tenue (como marcador de fase central) cambiando el horario de las comidas en entornos de laboratorio, lo que sugiere que la importancia de medir varios factores ambientales, así como lecturas centrales y periféricas para evaluar correctamente la desalineación (Vetter C, 2020).

En un artículo del año 2016, Roenneberg y Merrow propusieron una idea similar y mapearon los componentes del reloj circadiano y sus posibles estados de sincronización a través de los niveles del sistema, que van desde el arrastre óptimo hasta la arritmicidad. Finalmente, a nivel tisular y molecular, la desincronización ente células también se conoce como alteración circadiana. La alteración circadiana también se considera a menudo la consecuencia de un desafío temporal u otras perturbaciones, aunque rara vez se cuantifican explícitamente. Una razón de esto puede ser que los experimentos que examinan el vínculo entre la alteración circadiana y la fisiología y el comportamiento se realizaron en el laboratorio: los entornos de laboratorio están altamente controlados y maximizan el

contraste entre el control y la condición experimental. En este tipo de entorno, la manipulación experimental (como la inversión del ciclo luz/oscuridad) igualará el nivel de alteración circadiana que se induce, especialmente en animales con antecedentes genéticos idénticos. En entornos de campo, si la alteración se considera una consecuencia del desafío al que está expuesto el organismo, uno podría predecir que la magnitud de la interrupción es una función que desafía, así como el estado del organismo (Vetter C, 2020).

Por último, “cronodisrupción” se ha utilizado en la literatura en referencia genérica a una amplia variedad de entornos y protocolos experimentales. En este uso, se puede considerar sinónimo de alteración circadiana. La cronodisrupción también se ha utilizado para referirse a una métrica cuantitativa específica, que se basa en calcular la superposición entre la noche biológica de un individuo (aproximada por la información del tiempo de sueño) y las horas de trabajo (es decir, el tiempo de trabajo, incluidas las “ventanas de actividades asociadas” de generalmente dos horas antes del inicio del trabajo y después del final del trabajo) (Vetter C, 2020). No obstante, debe recordarse que el término cronodisrupción no es todo lo correcto y específico que sería deseable, que muchos resultados publicados en este campo son en cierto modo preliminares, basados en estudios epidemiológicos, donde las conclusiones se fundamentan en asociaciones “crudas” causa-efecto y en los que no se han tenido en cuenta otros componentes que también pueden influir y que deben tratarse como covariables del proceso. Otras veces la información es limitada e indirecta, o procede de estudios realizados en grupos poblacionales relativamente pequeños y analizando aspectos muy concretos del fisiologismo, con lo que en cierto modo se pierde la idea global homeostática. No cabe duda que las ómicas, en su más amplio espectro de aplicación y conocimiento,

constituirán una herramienta tremendamente útil para comprender la cronodisrupción (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

El término “cronodisruptor” se refiere a “exposiciones o efectores exógenos y endógenos que son cronobiológicamente activos y que por lo tanto pueden interrumpir el tiempo” (Garaulet M & Madrid JA, 2015).

Debido a toda esta complejidad de definiciones, se hace necesario esta exposición de las distintas nomenclaturas para poder generar un consenso en el futuro sobre cómo definir y evaluar mejor la alteración circadiana. En conjunto, la alteración circadiana parece servir como término general para la mayoría de los otros términos de uso común (Vetter C, 2020). A lo largo de estas líneas se usará el término alteración circadiana en este enfoque o el término cronodisrupción como sinónimo de alteración circadiana.

Pasamos la mayor parte de nuestro tiempo en interiores, por lo que hemos reducido drásticamente la exposición a la luz durante el día y experimentamos la luz artificial por la noche, lo que en conjunto resulta en una señal de luz-oscuridad debilitada. Como ya se ha mencionado, el ciclo de luz-oscuridad es considerado el *zeitgeber* más importante para el sistema circadiano humano. La electricidad y la accesibilidad constante asociada a la luz, la energía y los alimentos, así como los horarios de trabajo las 24 horas del día, los siete días de la semana, y los viajes a través de zonas horarias han creado un entorno que es fundamentalmente diferente al de hace 200 años. Si bien los cambios tecnológicos y de estilo de vida tienen efectos positivos en la vida diaria, se ha propuesto que esos mismos cambios en la accesibilidad pueden contribuir significativamente a la creciente prevalencia de las llamadas enfermedades del estilo de vida, como trastornos metabólicos y del sueño, así como enfermedades psiquiátricas (Vetter C, 2020).

Los *zeitgebers* se debilitaron drásticamente con el uso generalizado de la electricidad. Nos permitió vivir en edificios la mayor parte del día, excluyéndonos de la luz del día, y nos permitió encender la luz artificial después del atardecer. Casi vivimos en condiciones de luz constante, exponiéndonos a la oscuridad solo cuando dormimos (Figura 1.33) (Roenneberg T et al, 2019).

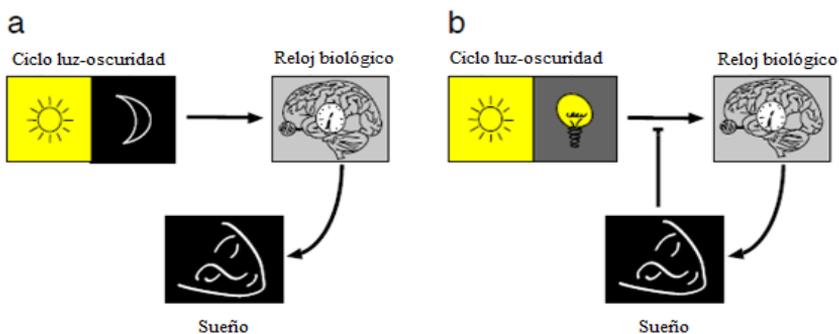


Figura 1.33 Diferencias en las condiciones de luz para el reloj biológico en la era preindustrial (a) y en la era industrial (b) (modificado de Roenneberg T et al, 2019).

Cuando sufrimos un jetlag de viaje, nuestro reloj biológico simplemente aún no está alineado con el ciclo luz-oscuridad del destino porque su mecanismo de arrastre activo tarda aproximadamente un día en ajustarse por cada zona horaria. Antes de que se alcance este estado estable, el reloj circadiano como sistema e incluso sus partes están desalineadas en referencia a la nueva zona horaria. Esta desalineación entre diferentes órganos y ritmos fisiológicos es muy probablemente la causa de los efectos del jetlag en la salud y el bienestar (Roenneberg T et al, 2019).

Roenneberg T et al proponen el concepto de *jetlag* social como un concepto que describe y cuantifica la discrepancia crónica entre el reloj

biológico del individuo y el reloj social. Como tal, el *jetlag* social sería una medida de desalineación circadiana (Roenneberg T et al, 2019).

El NSQ conexas con la epífisis, órgano neuroendocrino que produce melatonina, una hormona que presenta múltiples propiedades (reguladora inductora del sueño, antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígena, etc). Sus niveles son más altos por la noche. La falta de luz induce su secreción. Es inductora del sueño, a través de poner en marcha circuitos inhibidores modulados por genes CLOCK. Al contrario, la presencia de energía lumínica reduciría la producción de melatonina, lo cual retrasaría o inhibiría los mecanismos implicados en el inicio y el mantenimiento del sueño, y reduciría también la capacidad antiinflamatoria, antioxidante, etc (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

El cortisol por su parte es una hormona que regula un amplio número de funciones en respuesta al estrés. Ante una situación de alerta, las catecolaminas estimulan al hipotálamo, liberando hormonas con el fin de garantizar niveles adecuados de glucosa en plasma. Los niveles de estas hormonas se vuelven máximos a las cuatro horas después de dicha alerta. Por lo tanto, los glucocorticoides juegan un papel clave, junto con el sistema nervioso en la reacción de alarma. No obstante, cuando la situación de estrés se hace permanente, los niveles de glucocorticoides se elevan de forma importante durante largos períodos de tiempo, ya que el sistema de control cortisol-hormona adrenocorticotrópica (ACTH)-hormona liberadora de corticotropina (CRH) se hace ineficaz, y en algunos casos aparece resistencia a los glucocorticoides produciendo elevación de los niveles de CRH, ACTH, cortisol y de otras hormonas relacionadas (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

Cambios en el ambiente de forma permanente, llevan a disrupciones importantes en los cronorritmos, aconteciendo alarma prolongada con inducción de cambios deletéreos en el organismo. Así, la elevación de los niveles de cortisol de forma permanente o casi permanente se ha asociado con incrementos en la prevalencia de enfermedades degenerativas (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

Los cronorritmos de las hormonas melatonina y cortisol muestran una relación inversa. La concentración en plasma de la primera se incrementa a las horas finales de la tarde y las primeras de la noche, cuando el cortisol muestra justo sus niveles más bajos (Figura 1.34) (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

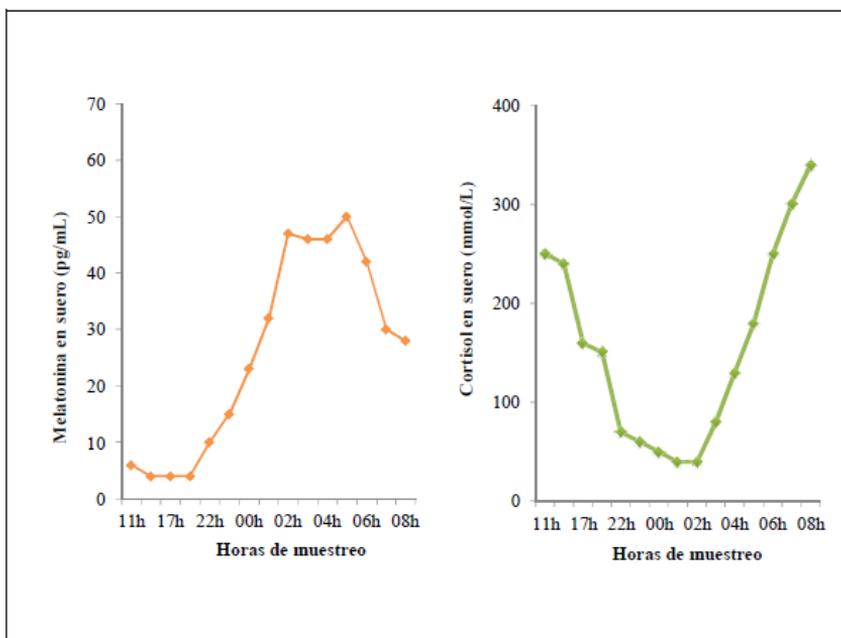


Figura 1.34 Patrón circadiano de la melatonina y del cortisol en plasma (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

El riesgo cardiovascular a largo plazo se asocia con factores de riesgo modificables, como el tabaquismo, una dieta poco saludable, el sedentarismo y consumo excesivo de alcohol. Más allá de estos factores de riesgo establecidos, la creciente evidencia epidemiológica indica que el trabajo por turnos es un factor de riesgo importante también para las ECV. De manera similar, el jetlag social entre los días de entre semana y los días de fin de semana puede estar asociado con un mayor riesgo cardiovascular, como lo indican niveles más bajos de c-HDL, niveles más altos de TG y una menor sensibilidad a la insulina. El cronotipo también podría tener relación, ya que se ha observado que las personas con el tipo vespertino tendrían mayor riesgo de ECV. Incluso una escala de tiempo más corta, la transición al horario de verano se asocia con la incidencia de infarto de miocardio y hospitalizaciones por accidente cerebrovascular isquémico. Lo común a todas estas condiciones es la interrupción de la alineación circadiana con los ritmos conductuales/ambientales (Figura 1.35), lo que significa que el sistema circadiano endógeno pierde su alineación óptima con los ciclos conductuales/ambientales (los ciclos sueño/vigilia, luz/oscuridad y ayuno/alimentación) (Chellappa SL et al, 2019).

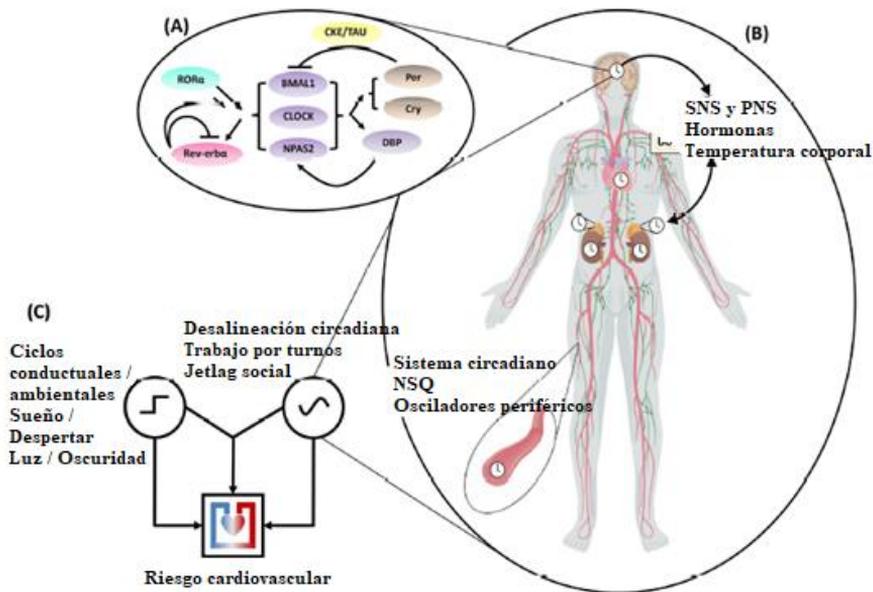


Figura 1.35 Modelo conceptual de los efectos de la desalineación circadiana en el riesgo cardiovascular. A: Los ritmos circadianos son impulsados por relojes moleculares centrados alrededor de genes del reloj central como *BMAL1*, *CLOCK* y *NPAS2*, que regulan los ritmos de su propia expresión a través de bucles de retroalimentación negativa y positiva. B: Estos relojes moleculares están presentes en casi todas las células del cuerpo, incluidos los tejidos cardíacos/vasculares, las glándulas suprarrenales, entre otros, y también por supuesto en el reloj maestro del SNC. Este reloj puede afectar la función cardiovascular independientemente de los relojes periféricos (por ejemplo, a través del flujo de salida del sistema nervioso autónomo/flujo de salida endocrino) y actuando para sincronizar los relojes periféricos (por ejemplo, a través de los ritmos circadianos en la temperatura corporal/ flujo de salida endocrino). Los relojes circadianos periféricos se retroalimentan entre sí y con el reloj SNC a través de sus efectos moduladores sobre la fisiología cardiovascular y endocrina. Los ritmos circadianos endógenos también influyen en los patrones diarios de exposición a factores ambientales, que a su vez también afectan a la fisiología cardiovascular. C: Las interrupciones en el sistema circadiano pueden afectar al riesgo cardiovascular sin interrumpir necesariamente los ciclos conductuales/ambientales (por ejemplo, a través de mutaciones en el gen del reloj circadiano específicas de tejido). Los ciclos conductuales/ambientales pueden afectar el riesgo cardiovascular incluso cuando dichos ritmos están sincronizados con el ciclo circadiano endógeno (por ejemplo, a través del sueño interrumpido en individuos que mantienen horarios regulares). Sin embargo, en los escenarios más comunes los ciclos ambientales/conductuales se desalinean con el ciclo circadiano endógeno y es esta desalineación circadiana la que afecta al riesgo cardiovascular (modificado de Chellappa SL et al, 2019).

Durante muchos años, los relojes de los países de la UE han retrasado una hora el reloj el último fin de semana de marzo para alcanzar el horario de verano. Hace unos años, Finlandia pidió la abolición del horario de verano en toda la UE sobre la base de preocupaciones por la salud humana. El Parlamento Europeo aprobó una resolución (384 votos a favor, 153 en contra y 12 abstenciones) pidiendo que la Comisión Europea y la comunidad científica realicen una profunda evaluación completa. La evidencia disponible sugiere la existencia de una asociación entre el horario de verano y un modesto aumento de la aparición de infarto agudo de miocardio, especialmente una semana después del cambio de horario de invierno al de verano en la primavera. Los posibles mecanismos incluyen falta de sueño, desalineación circadiana y condiciones ambientales. El papel del género y el cronotipo necesitará una evaluación adicional (Manfredini R et al, 2018).

En verano de 2018, la Unión Europea (UE) pidió a sus ciudadanos que dieran su opinión sobre el horario de verano en una encuesta en línea. El 84% de los participantes (la mayoría de ellos alemanes) votaron a favor de abolir los cambios de horarios y quedar permanentemente toda la UE en el horario de verano (Roenneberg T et al, 2019).

En 1784, Benjamin Franklin analizó por primera vez el costo del consumo de una vela durante las noches oscuras de París, pero solo en 1916 el horario de verano se adoptó en Gran Bretaña debido a los costes de la energía durante la I Guerra Mundial. A pesar de la opinión común de que el cambio al horario de verano conduce a la pérdida de una hora de sueño en la misma noche, aumento de la fragmentación del sueño y la latencia del sueño presenta un efecto acumulativo de la pérdida de sueño al menos durante la semana siguiente, o posiblemente más (Figura 1.36). Sin embargo, el cambio de horario en otoño simplemente se considera una ganancia de una hora de sueño. Nuevamente, hay una pequeña evidencia de

sueño extra en esa noche, y el efecto acumulativo de cinco días consecutivos de la primera semana tras el cambio sugiere una pérdida neta de sueño durante la semana. En cualquier caso, las personas cuya duración del sueño es corta están más desfavorecidos en sus esfuerzos por adaptarse al reloj tanto en el cambio de horario que se produce en primavera como en el de otoño. Los relojes circadianos utilizan la luz del día para incorporarse al ambiente. El arrastre es suficientemente exacto para que los humanos se ajusten a la progresión este-oeste del amanecer dentro de una determinada zona horaria. Al igual que otros animales, los humanos somos estacionales, aunque la estacionalidad en los humanos ha disminuido drásticamente en los países industrializados en los últimos 60 años. El horario de verano podría constituir un factor adicional para la disociación de los humanos con la biología de las estaciones. No obstante, dado que los estudios sobre los efectos del horario de verano investigan especialmente la reintegración de los individuos a un nuevo horario social, es importante considerar el cronotipo, que puede presentar variaciones sustanciales dentro de una población determinada (Manfredini R et al, 2018).



Figura 1.36 Representación esquemática de los factores que contribuyen a un mayor riesgo cardiovascular después del cambio al horario de verano (modificado de Manfredini R et al, 2018).

Los resultados del estudio de Manfredini R et al muestran una asociación entre el horario de verano y un modesto aumento de la aparición de infarto agudo de miocardio. Además, en contraste con diferentes hallazgos, no se confirma un mayor riesgo para las mujeres. Por un lado, es posible que, después del cambio al horario de verano, incluso una modesta privación de sueño y desalineación circadiana pueda afectar a la salud cardiovascular, ya que se ha asociado con aumentos en el tono simpático y los niveles de catecolaminas. Por otro lado, se sabe que la gente se adapta más fácilmente a los retrasos que a los avances, es decir, sufren menos por el desfase horario después de los vuelos hacia el oeste que después de los vuelos hacia el este. Se ha sugerido un patrón similar para las transiciones del horario de verano. Por lo tanto, estudios posteriores deben considerar la evaluación del cronotipo individual, las características del sueño y el género. Finalmente, en algunos estudios, el lunes exhibe la mayor frecuencia de aparición de infarto agudo de miocardio, ya que el lunes es el día crítico para la aparición de este e ictus (Manfredini R et al, 2018).

El problema del horario de verano es una consecuencia indirecta de dividir la superficie de la Tierra en zonas horarias. Después de décadas de mediciones, esta acción se tomó en una conferencia en Washington DC en 1884 para facilitar la comunicación y los viajes entre lugares con diferentes horas de sol. Desde 1884, las manecillas del reloj de referencia mundial repiquetean en el observatorio Hill de Greenwich al este de Londres, definiendo el meridiano cero. Los meridianos son líneas imaginarias que corren entre el polo norte y sur y cortan la Tierra en 360 grados como gajos de una naranja (Roenneberg T et al, 2019).

El reloj solar muestra la hora local de la progresión del sol. Mediodía es cuando el sol está más alto y la medianoche está exactamente a mitad de camino entre el anochecer y el amanecer. El reloj social muestra la hora local determinada por la política en forma de dispositivos en

paredes, muñecas o teléfonos; es una construcción social refiriéndose a la hora del sol en el meridiano que se eligió para esa zona horaria. El reloj corporal determina el tiempo interno del organismo definido como reloj circadiano. Casi todas las funciones fisiológicas de la lectura de ciertos genes y la activación de ciertas proteínas para las capacidades cognitivas y el momento en el que un individuo duerme mejor están determinadas por el reloj corporal (Roenneberg T et al, 2019).

Aunque las zonas horarias estaban destinadas a abarcar una hora solar, cabe señalar que las zonas horarias suelen ser mucho más amplias que 15 grados de longitud. Por ejemplo, cuando los gallegos miran su reloj social en invierno y dice mediodía, son solo las 10:30 AM según el reloj solar, ya que el dictador de España en 1940, decidió formar parte de la zona horaria de Europa Central para alinearse con la Alemania nazi. El meridiano de esta zona horaria pasa aproximadamente por Praga. Esto significa que Galicia durante el verano, cuando son las 9:30 AM según el reloj social, el reloj solar marcaría el mediodía, ya que en ese tramo de tiempo viven de acuerdo al meridiano que corre por San Petesburgo. El caso de China todavía es más extremo, ya que todos los relojes sociales se establecen de acuerdo con el reloj solar del extremo oriental del país (Roenneberg T et al, 2019).

Los efectos sobre la salud que dependen de la posición este-oeste dentro de una zona horaria aún no se han investigado en la zona CET. Las personas que viven más al oeste dentro de la zona CET, son los que más tarde organizan sus vidas respecto al tiempo social. Evidencia anecdótica sugiere que los alemanes comen más tarde que los húngaros, los franceses más tarde que los alemanes y los españoles más tarde que los franceses. Partiendo de la base de que Francia y España estrictamente hablando no deberían estar dentro de la zona CET, ya que su longitud es más al oeste (Figura 1.37). También esta evidencia anecdótica muestra que los horarios

de inicio del trabajo se vuelven progresivamente más tarde en Europa desde su frontera oriental hasta su frontera occidental (Figura 1.38) (Roenneberg T et al, 2019).

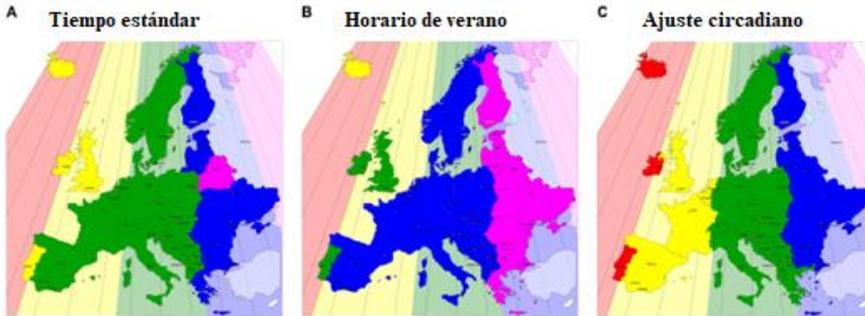


Figura 1.37 Mapa de Europa: las zonas horarias reales basadas en el sol se dibujan como fondos codificados por colores y se muestran las zonas horarias sociales en los mismos colores (más fuertes). Incluso bajo la hora estándar, las áreas occidentales de las zonas horarias sociales están lejos de las respectivas fronteras orientales de las zonas horarias basadas en el sol. A) esta discrepancia aumenta en una hora con el horario de verano B) tenga en cuenta que Islandia está en el horario de verano perenne C) una solución al problema: la política de fronteras de Europa es en realidad ideales para las separaciones cronobiológicas correctas en zonas horarias, de modo que en ninguna zona de Europa el reloj social tiene que ser discrepante desde el reloj solar más de 30 minutos (modificado de Roenneberg T et al, 2019).

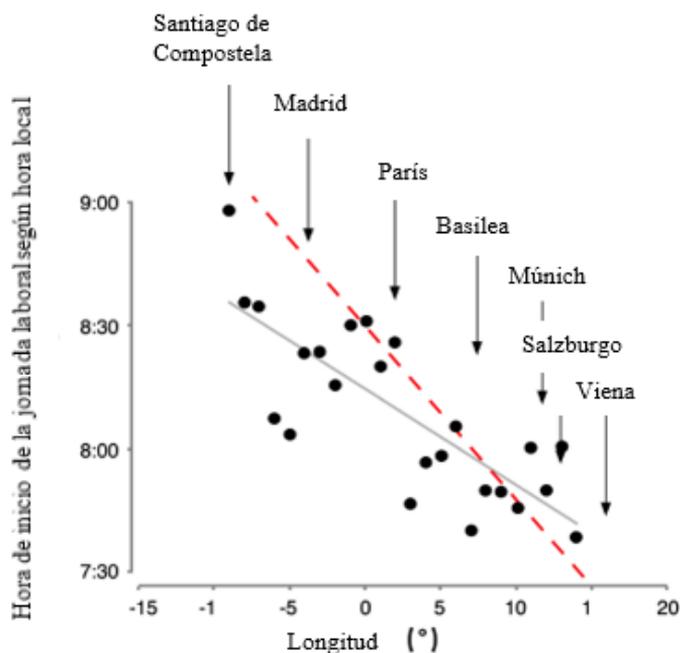


Figura 1.38 Tiempos de inicio de trabajo a lo largo de diferentes ciudades europeas (modificado de Roenneberg T et al, 2019).

También se debe señalar que la emisión de los programas de mayor audiencia televisiva (*prime time*) ocurre más tarde en nuestro país que en el resto de Europa, retrasando la hora de la cena y la de acostarse (a las 00:00 h en España y a las 23:00 h en Reino Unido, por ejemplo). En este sentido, la Comisión Nacional para la Racionalización de los Horarios Españoles (ARHOE) aboga por un cambio de las costumbres para aumentar la productividad, incluyendo una modificación del horario televisivo porque se ha detectado un retraso progresivo de la emisión de estos programas en los últimos años en todos los países europeos, condicionando un retraso del inicio del sueño (Merino Andréu M et al, 2016).

Como se ha nombrado anteriormente, el sistema circadiano regula muchos aspectos del metabolismo de los humanos como la expresión

génica, liberación de varias hormonas, temperatura corporal, patrón de actividad, gasto de energía y otras importantes funciones corporales. Así pues, no es de extrañar el interés de los ritmos circadianos con el metabolismo de la glucosa u otros componentes del SM. Éste es responsable de grandes costes sanitarios y socioeconómicos debido a la morbilidad y mortalidad resultante de enfermedades crónicas no transmisibles como son la obesidad, la DMT2, ECV, cáncer y otras. Ritmos circadianos anormales se han asociado con muchas de estas enfermedades, todos componentes del SM. Hay un debate y una disputa continuos sobre si existe una etiología subyacente común que podría explicar esta agrupación de determinantes cardiometabólicos y, además, sus comorbilidades asociadas. Las sugerencias sobre la etiología incluyen resistencia a la insulina, obesidad central con estado proinflamatorio y la genética, pero existe poco consenso sobre la etiología. Por lo tanto, es digno de atención la sugerencia de que las alteraciones circadianas podrían jugar un papel importante en la influencia de estas patologías. La revisión de Zimmet P et al por ello propone el término síndrome circadiano “como el síndrome metabólico y mucho más”. Según los autores, el síndrome circadiano proporcionaría más sustento racional que toda la controversia que ha generado el SM en las últimas décadas. Varios componentes conflictivos y criterios de diagnóstico para el SM se han propuesto por diferentes organizaciones e individuos, lo que llevó mucha confusión, afectando al acuerdo para una definición universal (Zimmet P et al, 2019).

En 2009, con la intención de clarificar la definición y los componentes del SM, se llega a un acuerdo a través de un consorcio compuesto por diferentes asociaciones y organizaciones científicas en el que se establecen unos criterios de diagnóstico del SM (Tabla 1.4) (Alberti KG et al, 2009).

Tabla 1.4 Criterios diagnóstico del SM (modificado de Alberti KG et al, 2009).

<b>Medida</b>	<b>Puntos de corte categóricos</b>
Circunferencia de la cintura elevada	Definiciones específicas por país o población
TG elevados (o tomar medicación para el tratamiento de TG elevados)	$\geq 150$ mg/dL (1,7 mmol/L)
c-HDL reducido (o tomar medicación para el tratamiento de niveles de c-HDL bajos)	<p>&lt; 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en hombres</p> <p>&lt; 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres</p>
Presión sanguínea elevada (o el tratamiento farmacológico con antihipertensivos en un paciente con antecedentes de HTA)	<p>Sistólica <math>\geq 130</math> mmHg y/o</p> <p>diastólica <math>\geq 85</math> mmHg</p>
Glucemia en ayunas elevada (o tratamiento con fármacos hipoglucemiantes)	$\geq 100$ mg/dL

Sin embargo, aún quedaba pendiente una cuestión importante sobre la incertidumbre de si existe una característica etiológica común y central para explicar el agrupamiento de estos factores de riesgo. No solo esto, sino también el acompañamiento de comorbilidades comúnmente asociadas a los trastornos del sueño, depresión y la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Por lo tanto, este escenario según los autores del artículo crea la base para designar como “síndrome circadiano” a los componentes del SM, más las comorbilidades asociadas. Las alteraciones en el ritmo circadiano pueden ser la base para la agrupación de lo que podría parecer, superficialmente, fenómenos biológicos separados. Además, los desarrollos recientes en epigenética también pueden proporcionar la base para una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a lo que hasta de ahora al menos se ha llamado SM. El interés en este concepto del papel de los ritmos circadianos en la salud no es nuevo tampoco. En 2006, por ejemplo, el autor Staels ya relacionaba la alteración de los ritmos circadianos con cambios fisiopatológicos que se asemejan al síndrome metabólico en su artículo *“When the clock stops ticking, Metabolic Syndrome explodes”*. Los autores de este estudio proponen los siguientes componentes del síndrome circadiano y sus comorbilidades (Tabla 1.5) (Zimmet P et al, 2019).

Tabla 1.5 Componentes del síndrome circadiano y sus comorbilidades, propuestos por Zimmet P et al (modificado de Zimmet P et al, 2019).

Componentes relacionados con el sistema cardiovascular	<p>Arritmia</p> <p>Comienzo de afecciones en el miocardio</p> <p>Muerte cardíaca súbita</p>
HTA	Ausencia de declinación nocturna en la presión sanguínea
Lípidos	Disrupción de la homeostasis lipídica
Obesidad	Ritmos diurnos interrumpidos en el transcriptoma del tejido adiposo blanco
Niveles sanguíneos de glucosa	Disrupción en los ritmos diarios de los niveles sanguíneos de glucosa e intolerancia a la glucosa
Hígado graso	Acumulación alterada de TG, inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial

Depresión	La disrupción circadiana incrementa la incidencia de depresión
Alteraciones del sueño	Las alteraciones circadianas dan como resultado pérdida de sueño y alteración de los horarios de éste

La estimulación incrementada dentro del SNC a través de la exposición a la luz solar es un método propuesto para restaurar la ritmicidad circadiana, así como también el ejercicio físico puede ser una opción viable, probablemente debido en parte, al menos, a cambios en el músculo esquelético (Hower IM et al, 2018).

Recientemente, también se ha postulado que los trabajadores por turnos puedan tener mayor vulnerabilidad a la infección por Covid-19 debido tanto a alteraciones del sueño como a perturbaciones en el sistema circadiano (da Silva FR et al, 2020).

Para evaluar el estado del sistema circadiano de los individuos, uno de los enfoques consiste en medir los sincronizadores externos del reloj interno, tales como la intensidad de la luz, los cambios de ayuno/ingesta y de reposo/actividad. Otro enfoque para evaluar la salud del sistema circadiano es medir las salidas del reloj interno. Entre ellos las más utilizadas son la medición del ritmo de la temperatura corporal, la melatonina, el cortisol y la expresión de genes reloj. Desde el punto de vista genético, ahora somos capaces de medir las alteraciones del reloj interno, con el fin de evaluar la genética del reloj molecular. Además de estas

técnicas, también se han desarrollado cuestionarios para evaluar la preferencia circadiana (cronotipo) de los individuos (Garaulet M & Madrid JA, 2015).

Los ritmos circadianos pierden amplitud y sincronía con la edad, y la deleción de los genes del reloj central en ratones se ha asociado con un envejecimiento acelerado (Skarke C et al, 2017).

### **1.2.5 Crononutrición**

El conocimiento de la regulación del hambre, el apetito y la saciedad por el hipotálamo dio pie a dos nuevas variantes dentro de la cronobiología: la crononutrición y la cronodieta. La crononutrición estudia cómo los valores plasmáticos de los nutrientes y su utilización cambian en nuestro organismo a lo largo del día o de la noche. La cronodieta, por su parte, trata de estudiar las mejores horas a las que comer ciertos alimentos para mejorar la salud (Calvo-Fernández JR & Gianzo Citores M, 2018).

Sería lógico pensar que esta diferenciación entre ambos conceptos sería necesaria, ya que en 1948 la OMS definió la nutrición como “un conjunto de procesos mediante los cuales los seres vivos incorporan, modifican y eliminan sustancias del exterior” (Peña-Romero AC et al, 2019). El doctor Francisco Grande Covián, considerado el padre de la nutrición en España diferenció claramente los conceptos de nutrición y alimentación. La nutrición constituiría el conjunto de procesos por los cuales nuestro organismo utiliza, transforma e incorpora en sus propias estructuras (células y tejidos) toda una serie de sustancias (nutrientes) que están formando parte de los alimentos. El conjunto de procesos también incluiría el metabolismo de los nutrientes y el proceso de desecho de los mismos. La alimentación, por otro lado, sería la parte externa, implicaría

todo lo que nos ha llevado a ingerir ese alimento concreto: desde su elección y compra, el cocinado o no del mismo, y todos los factores influyentes en estos procesos (Grande Covián F, 2000).

Sin embargo, la mayoría de los estudios se utiliza el concepto de crononutrición para referirse a ambos términos. Almoosawi S et al por ejemplo definen la crononutrición como un campo de investigación emergente en epidemiología nutricional que abarca tres dimensiones de la conducta alimentaria: tiempo, frecuencia y regularidad (Almoosawi S et al, 2019).

Chamorro R et al definen la crononutrición como el estudio de la interacción entre la alimentación, la nutrición y el reloj circadiano; específicamente, el estudio de los efectos del “*timing*” y la composición de la ingesta alimentaria (energía y macronutrientes) a través del día, sobre la organización del sistema circadiano, concebidos éstos en una modalidad de interacción recíproca o bidireccional (Chamorro R et al, 2018).

Las ciencias nutricionales han priorizado tradicionalmente el qué comer, pero tanto el “qué” como el “cuándo”, “dónde”, “quién”, “por qué” y “cómo” han de ser considerados para una mejor comprensión de la nutrición. En el año 2005, aparece por primera vez el término “crononutrición”. El primer libro titulado “*Crononutrición*” fue publicado en el año 2009. La crononutrición, una relativa nueva área de las ciencias nutricionales (Figura 1.39), está ganando reconocimiento porque se le ha atribuido el ser la llave para entender por qué sigue habiendo un incremento en el número de pacientes con obesidad y SM, a pesar de disminuir la ingesta energética (Oda H, 2015).

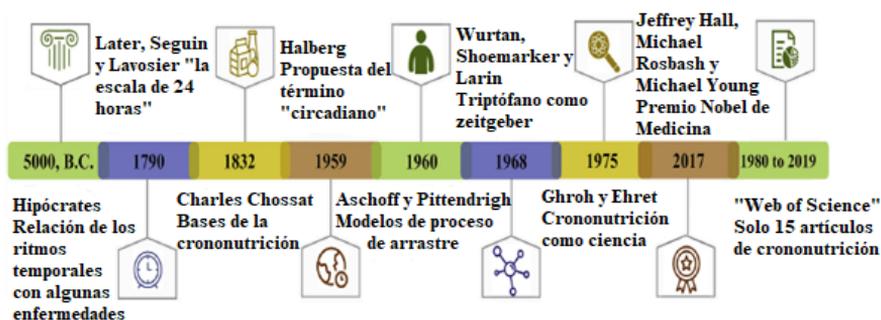


Figura 1.39 Línea del tiempo de la historia de la cronobiología y la aparición de la crononutrición como ciencia (modificado de Dufoo-Hurtado E et al, 2020).

En la cultura occidental, es una idea común que la ingesta dietética diaria total se distribuya en tres ingestas principales: desayuno, comida y cena. Bastantes dietistas-nutricionistas y otros expertos de la nutrición y la dietética sugieren añadir dos ingestas más (almuerzo y merienda), una a media mañana y otra a media tarde, con el fin de ayudar al control del apetito. Sin embargo, el número de ingestas totales diarias es cambiante a lo largo de las culturas y regiones del mundo y también cambia conforme el paso del tiempo. Por ejemplo, los antiguos romanos tenían solo una única ingesta diaria, normalmente consumida alrededor de las 16 horas (llamada *coena*), ya que ellos creían que comer más de una vez al día era perjudicial para la salud. Aunque también comían por la mañana (*ientaculum*) y al mediodía (*prandium*), estas comidas eran frugales, ligeras y rápidas. Más tarde, las reglas monásticas influyeron en el comportamiento alimentario. El término desayuno significa “romper el ayuno nocturno”, señalando que es la primera comida después de la noche dedicada a la oración. En los primeros años de los tiempos medievales, los monjes estaban obligados a guardar silencio durante las comidas mientras uno de ellos leía en voz alta un texto religioso. Uno de los textos más leídos fue el *Collationes* de Giovanni Cassiano, y vale la pena mencionarlo ya que el término italiano

para el desayuno es “*colazione*” que se deriva precisamente de la palabra “*collationes*” en latín. El desayuno también se volvió importante durante la revolución industrial como ingesta consumida antes de ir a trabajar. La cena en su forma y horario actuales se hizo popular después del uso generalizado de la luz artificial, que facilitó comer antes del amanecer y después del anochecer (Paoli A et al, 2019).

La proporción de personas que viven en grandes ciudades se ha incrementado en las últimas décadas y se espera que lo siga haciendo. En el siglo XX, la proporción ha aumentado del 14% al 50%. Esta transición es mucho más prevalente en los países desarrollados y esta característica demográfica puede causar un impacto en la salud pública posiblemente por efectos en el sueño y en los hábitos dietéticos. Todo ello empezó en 1879, con la invención de la luz eléctrica por Edison. En 2007, la IARC clasificó el trabajo por turnos como una alteración circadiana probablemente carcinógena. El entorno urbano compromete varios factores dietéticos y del estilo de vida que afectan a la salud, como son el trabajo por turnos, sueño, ingresos económicos, estrés, actividad física (AF), edad, contaminación y el jetlag social (Pot GK, 2018).

Cuando consideramos los horarios para comer, generalmente son tres los aspectos del tiempo a considerar: irregularidad (rutina de comidas inconsistente), frecuencia (número de ingestas al día) y la hora del reloj (la hora actual de la ingesta), por ejemplo, saltarse el desayuno o realizar ingestas muy tarde por la noche. Todos estos componentes podrían afectar a nuestros ritmos circadianos y producir efectos adversos en la salud (Pot GK, 2018).

Cuando consideramos la importancia de la crononutrición en la salud metabólica, hay varios mecanismos subyacentes a considerar. Primero, cambios en los ritmos circadianos afectan a funciones de

metabolismo de la comida, como la digestión y la absorción de alimentos y nutrientes, así como también el metabolismo energético a través de los genes asociados al reloj principal (Bmal-1, Clock, Per ½, Cry ½). En segundo lugar, el horario de las comidas afecta la salida del sistema del reloj, por ejemplo, saltando el desayuno aumenta el riesgo de obesidad, mientras que comer con regularidad se asocia con un riesgo reducido de obesidad. También hay cierta evidencia de que algunos nutrientes pueden adelantar o retrasar la fase circadiana. En tercer lugar, el sueño es un factor determinante de nuestro reloj corporal interno y puede mediar efectos a través de la ingesta de alimentos. La disminución del sueño se asocia con un aumento de la ingesta de alimentos, mala calidad de la dieta y exceso de peso corporal, así como mayor riesgo de enfermedades crónicas (Pot GK, 2018).

Los horarios de las comidas (y el número de comidas consumidas) difieren en gran medida de una cultura a otra y a través del tiempo. El momento de la ingesta de los alimentos es un comportamiento modificable que puede influir en la regulación energética y, en consecuencia, en el riesgo de obesidad. Varios estudios de experimentación animal han demostrado que cuando los animales comen en un “horario malo” se convierten en obesos, aunque consuman la misma cantidad de energía. Se han obtenido resultados en diferentes estudios que mantienen la idea de que los horarios de las comidas pueden influir en la salud metabólica de los individuos (Figura 1.40) (Garaulet M & Gómez-Abellán P, 2014; Garaulet M & Madrid JA, 2015). España es uno de los países en los cuales la gente cena muy tarde. Los españoles normalmente cenar a las 22 horas, más tarde que los italianos (21 horas), franceses (20 horas), alemanes (19 horas) y los suecos (18 horas) (Lopez-Minguez J et al, 2019b).

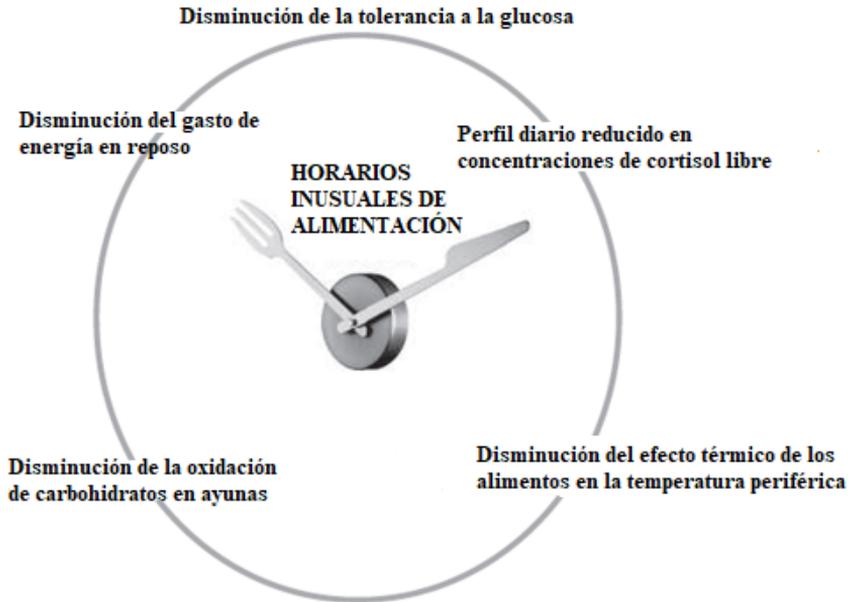


Figura 1.40 Efectos del horario de las ingestas en la salud metabólica (modificado de Garaulet M & Madrid JA, 2015).

La alimentación es una conducta compleja con una variedad de factores personales, sociales, culturales y ambientales que juegan un papel en qué y cuándo comemos. Una declaración de la Asociación Americana del Corazón ha señalado que los patrones de alimentación irregulares, como inconsistencias diarias en el horario y frecuencias de las comidas, podrían ser desfavorables con respecto al estado del peso y al estado cardiometabólico. El horario irregular para comer podría frenar los ritmos circadianos diurnos, especialmente aquellos involucrados en la respuesta anticipatoria a la alimentación, lo que lleva al deterioro de la homeostasis de la glucosa, cambios en el gasto energético o alteraciones gastrointestinales (Zerón-Rugiero MF et al, 2019).

En un estudio que se realizó en adultos británicos, se observó que los que consumían más irregularmente comida, especialmente durante el

desayuno y entre comidas, tenían un riesgo cardiometabólico más alto, así como un mayor riesgo también de obesidad y SM, a pesar de consumir menos energía. Sin embargo, el estudio no evaluó la relación de las características de la dieta (horario de la ingesta y consumo de alimentos) y el ritmo circadiano, sugeridos como determinantes en la sincronización del ritmo circadiano que pueden influenciar directamente a procesos metabólicos y hormonales (Dafoo-Hurtado E et al, 2020).

El patrón de alimentación se refiere a las características y organización horaria de las comidas que un individuo realiza diaria y habitualmente, incluyendo el número (o frecuencia alimentaria), tipo (principales, colaciones, extras), regularidad horaria (omisión o constancia), composición (aporte de energía y nutrientes) y el contexto en que ocurre la alimentación (en el hogar, en compañía u otros). En la regulación del patrón alimentario habitual intervienen factores homeostáticos, hedónicos, sociales, circadianos, y ultradianos. El patrón de alimentación en el humano es diurno caracterizado por la secuencia ininterrumpida de episodios de ingesta e intervalos de ayuno. Se ha descrito la frecuencia de tres ingestas principales (típicamente desayuno, comida y cena) con un patrón mantenido a lo largo del tiempo en diversas poblaciones; ello, junto con el hecho de que dicho patrón es también evidente en individuos aislados de estímulos medioambientales, sugieren la influencia del reloj circadiano en él (Chamorro R et al, 2018).

El patrón alimentario ha sufrido cambios evidentes en las sociedades occidentales. Por ejemplo, en la década de 1960 el consumo de desayuno diario en adolescentes estadounidenses mostraba una prevalencia en torno al 90%, que se redujo al 70% después de tres décadas. Actualmente puede ser que alrededor del 10-30% de los adolescentes no desayune de forma diaria, siendo algunos de los factores asociados un ritmo de vida más acelerado, acortamiento de las horas destinadas a dormir por la noche y la

ausencia de patrones familiares estructurados. A partir de estudios observacionales, se reconoce un efecto positivo de la ingesta regular del desayuno para una alimentación saludable y disminución del riesgo de obesidad. Sin embargo, estudios experimentales no respaldan necesariamente esa relación (Chamorro R et al, 2018).

Resulta interesante que el momento en que las comidas ocurren a través de las 24 horas parece tener un papel tan o más importante que el número de comidas/día o que el total de calorías ingeridas, en el contexto de la regulación energética en humanos. La frecuencia alimentaria (o el número de comidas al día) sería relevante para la regulación del metabolismo y del peso corporal, y se asocia inversamente con el peso corporal y la presencia de sobrepeso (Chamorro R et al, 2018).

Respecto a si es mejor realizar una única ingesta al día o dos o tres o hasta seis, los resultados de los diferentes estudios son diversos y no dejan clara una única dirección. Se ha visto eso sí, que un patrón de comidas regular tiene posibles efectos positivos en la salud, independientemente de la frecuencia de las comidas. A menudo un patrón de alimentación infrecuente, por ejemplo, una frecuencia de ingestas reducida, está asociado con un enfoque de alimentación irregular que podría causar aumento de peso, aumento de los niveles de grelina y llevar en última instancia a una alteración metabólica que puede incrementar el riesgo cardiovascular. Por el contrario, una menor frecuencia, pero con horarios regulares, puede disminuir el riesgo de aumento de peso (Paoli A et al, 2019).

La frecuencia de las ingestas por sí sola no puede explicar los efectos en la salud. Además, los efectos de la frecuencia de las ingestas son estrictamente relacionados con el horario de ingestas y la absorción de macronutrientes. Por el momento, los datos disponibles sobre los efectos una mayor frecuencia de ingestas al día (comidas pequeñas y frecuentes) en

comparación con una menor frecuencia de ingestas (comidas abundantes y poco frecuentes) en condiciones isoenergéticas proporcionan resultados contradictorios (Paoli A et al, 2019).

Las dietas ricas en grasas se ha visto que producen efectos perjudiciales sobre la organización del sistema circadiano en roedores al reducir los ciclos de alimentación/ayuno. La alimentación con restricción horaria, en la que la disponibilidad de alimentos se limita a un período de varias horas, compensa muchas de las consecuencias adversas de las dietas altas en grasa en estos animales. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar si ocurre lo mismo en los seres humanos (Potter GDM et al, 2016a).

El sistema circadiano endógeno ha evolucionado en los organismos en respuesta a los ciclos diarios de factores abióticos (como los ciclos de temperatura) y bióticos (como los ciclos de disponibilidad de alimentos) para generar ritmos circadianos en el comportamiento y la fisiología para anticipar y adaptarse a estas fluctuaciones y compartimentar temporalmente procesos biológicos incompatibles, como el anabolismo y el catabolismo. Por lo tanto, el sistema circadiano prepara a los organismos para alimentarse en momentos específicos, y restringir el acceso a los alimentos en momentos en los cuales la alimentación es baja típicamente en modelos de organismos, produciendo consecuencias perjudiciales para la salud. Se ha comprobado que la mosca de la fruta alimentada en el momento “equivocado” produce menos huevos y los ratones alimentados en su fase de descanso son propensos a la diabetes, el SM, la obesidad e incluso alteración de la función cognitiva (Potter GDM et al, 2016a).

Una apropiada nutrición, donde la ingesta energética esté alineada con el gasto energético y los ciclos de alimentación/ayuno estén sincronizados con los cambios metabólicos regulados por el reloj, puede

ayudar a mantener una buena salud y unos ritmos circadianos fisiológicos y conductuales sólidos (Potter GDM et al, 2016a).

La relación de la ingesta de alimentos a destiempo con el mayor riesgo de efectos adversos para la salud ha generado interés en personalizar las recomendaciones del horario de las ingestas alimenticias y también en estrategias de salud pública con el fin de mejorar la salud y prevenir enfermedades. Los estudios de intervención controlados y de corto plazo sugieren que el horario puede modificarse ya que se presume que está regulado principalmente por elección. La identificación y evaluación de los diferentes factores que explican la variabilidad en el horario de las ingestas puede determinar si los cambios en estos horarios en los entornos de vida libre no controlados son sostenibles a largo plazo y pueden facilitar el diseño de intervenciones exitosas basadas en el momento de la alimentación (Dashti HS et al, 2019c).

El hipotálamo regula el hambre, el apetito y la saciedad por medio de péptidos como la colecistoquinina, los niveles de glucosa y ácidos grasos en sangre y hormonas como neuropéptido Y (NPY). Este neuropéptido forma parte del sistema lipoestabilizador, junto con la leptina y la CRH. Niveles altos de NPY en el fluido cerebroespinal se asocian con una elevada ingesta de comida y una actividad física disminuida. La leptina, producida por los adipocitos en respuesta a los altos niveles de grasa, se detecta por el núcleo arqueado en el hipotálamo. La información sobre las señales de hambre que llegan al cerebro implica a dos tipos de células nerviosas situadas en el núcleo arqueado del hipotálamo: neuronas sensibles a la sensación del hambre y neuronas sensibles a la sensación de saciedad (Calvo-Fernández JR & Gianzo Citores M, 2018).

Los determinantes que pueden influir en el horario de la distribución de las diferentes ingestas pueden ser determinantes

fisiológicos, conductuales y personales y, por último, culturales y ambientales (Figura 1.41) (Dashti HS et al, 2019c).

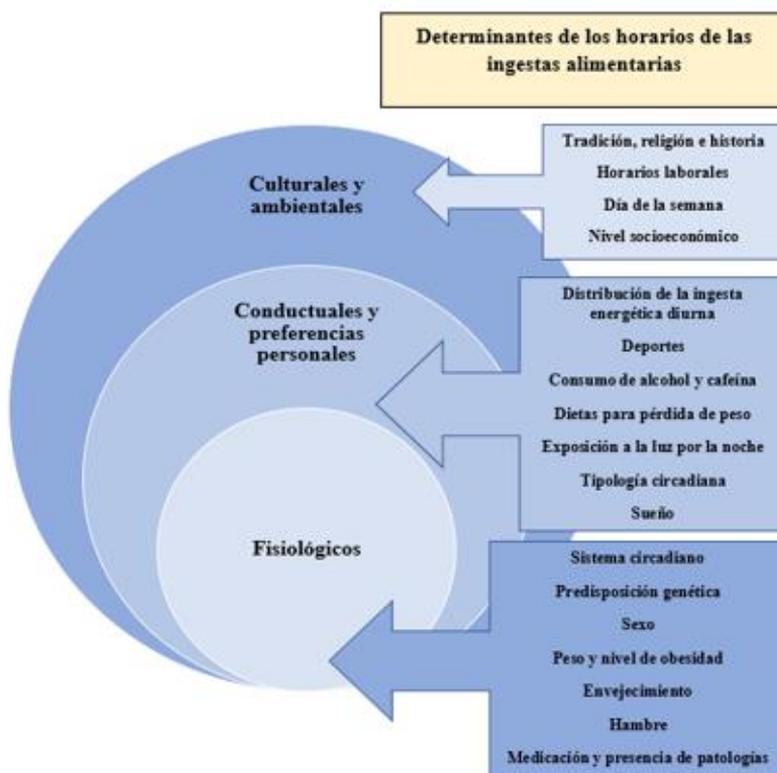


Figura 1.41 Determinantes del horario de las ingestas alimenticias (modificado de Dashti HS et al, 2019c).

Respecto a estos últimos, por ejemplo, la medicina tradicional china cree que las comidas ricas en hidratos de carbono tienen que hacerse entre las 7 y las 11 de la mañana, mientras que ingestas más leves deben hacerse al final del día, a medida que el cuerpo pasa de una fase activa “yang” a una fase de reposo “yin”. Esta práctica surgió de la creencia de que las comidas ricas en energía por la noche pueden ser perturbadoras del

sueño y de diversas funciones corporales. Durante el mes de ayuno del Ramadán, las ingestas están limitadas a las horas entre el anochecer y el amanecer. Se abstienen de beber y comer en las horas del día, llegando a producirse un ayuno de hasta 18 horas al día. Aunque ciertas creencias y tradiciones se han mantenido a lo largo del mundo, muchas de ellas han cambiado como resultado de cambios sociales, climáticos, políticos y económicos y debido a avances tecnológicos también, como la invención de la luz eléctrica. Por ejemplo, en la Inglaterra medieval la comida principal del día se realizaba alrededor del mediodía o las 13 horas mientras que la cena, que era una pequeña ingesta, se realizaba hasta la puesta del sol, entre las 16 y las 18 horas. Durante la Revolución Industrial, los trabajadores dividían su jornada laboral en dos partes, realizando una comida pequeña y desplazando la cena a horas más tardías. Este cambio se fue extendiendo por toda Europa y en EEUU en la década de 1900. Otros eventos mundiales jugaron un papel para establecer los horarios de las comidas. Como ya se ha indicado anteriormente, en la Segunda Guerra Mundial, el dictador en 1940 en España decidió avanzar una hora la hora local de España para alinearse con la Alemania nazi. Debido a que la sincronización se mantuvo constante, España es famosa por sus comidas tardías sobre las 15 horas y sus cenas tardías también sobre las 22 horas. Un estudio mostró que en los países mediterráneos la frecuencia de ingestas sería menor que en los países del centro y norte de Europa. Además, la comida principal del día aportaría el 40% del total de las calorías en los países mediterráneos, mientras que solo el 20% en los países del centro y norte de Europa. También el consumo de bocadillos fue una diferencia, siendo mayor en los países del centro y norte (25-30%) que en los mediterráneos (15%). Los horarios escolares o laborales y los días de la semana también son otro factor que afecta a las ingestas. Se ha visto en estudios que se producen más ingestas en los días de entre semana que en los de fin de semana, así como por ejemplo se producen menos ingestas,

pero más calóricas y de peor calidad de la dieta en el fin de semana. Estas características fueron parecidas entre empleados y desempleados, lo que puede indicar que quizás otros factores que no sean el laboral pueden influir más en nuestros hábitos de ingestas alimenticias. Otro determinante ambiental sería el estado socioeconómico. A lo largo de la historia, la clase social ha influido en el momento de la ingesta de alimentos. Por ejemplo, los comerciantes de clase media tuvieron que comer más tarde en el día, porque estaban obligados por trabajo. En EEUU, en la encuesta NHANES, observaron por ejemplo que las personas con menor nivel socioeconómico eran más propensas a saltarse el desayuno (Dashti HS et al, 2019c).

En cuanto a los determinantes conductuales y personales, encontraríamos la distribución de las ingestas energéticas del día, el deporte, la cafeína, el alcohol, las dietas para perder peso, la exposición a la luz por la noche, el cronotipo y el sueño. Se ha propuesto que las diferentes ingestas tienen relación entre ellas. Las personas que se saltan el desayuno, realizarán un almuerzo quizás más contundente; las personas que desayunan comen luego menos; o los que realizan una comida principal grande y desayunan tienen menos probabilidad después por la tarde de picotear. En el ámbito deportivo, actualmente se debate fuertemente y es de mucho interés cuándo se realizan las ingestas y como se combinan con la práctica deportiva. La Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva ha resumido recientemente la importancia del suministro oportuno de nutrientes antes, durante y después del ejercicio, que se detalla en el capítulo de AF más adelante. Los efectos de la cafeína en el apetito se ha visto que, al menos, pueden tener un efecto transitorio en los horarios y la composición de las comidas ingeridas después de su ingesta. En algunos estudios se ha visto que las ingestas posteriores eran menos energéticas. El alcohol, por otro lado, podría estimular el apetito. Las dietas de pérdida de peso también pueden influir en el horario de las ingestas energéticas, ya que

se restringirán unas horas los alimentos con el objetivo de que haya menor densidad calórica a lo largo del día. La luz artificial hace que tengamos más oportunidad de ingestas alimenticias y podamos retrasar el horario de éstas. El cronotipo también influye, ya que los cronotipos vespertinos serán más propensos a realizar ingestas de alimentación más tarde que las personas de cronotipo intermedio o matutino. El sueño como ya se ha mencionado puede influir en la alimentación, ya que una corta duración del sueño nos hace tener más tiempo para comer (Dashti HS et al, 2019c).

Por lo que concierne a los determinantes fisiológicos, encontraríamos el sistema circadiano, la predisposición genética, el sexo, la edad, el estado de peso y obesidad, si padecemos patologías y si usamos medicación. El sistema circadiano endógeno puede jugar un papel clave en la determinación del momento de la ingesta de alimentos, parcialmente a través del cronotipo, como se ha descrito anteriormente, y más directamente a través de un ritmo circadiano del hambre. En estudios llevados a cabo en humanos con características alteradas de luz y sueño, se ha confirmado la existencia de picos de hambre. Se observa un mínimo a las 8 de la mañana y un pico máximo a las 8 de la tarde. Estos ritmos del hambre y del apetito se relacionan con los ritmos de la hormona grelina. La grelina acilada, que es la forma activa, tiene concentraciones más altas en la tarde que en la mañana biológica. Esto podría explicar la variabilidad en la preferencia o no por el desayuno. También este ritmo se ha propuesto para que actúe como un mecanismo de contrarregulación para apoyar un balance energético positivo hacia el final de la vigilia facilitando así el ayuno prolongado durante la noche. Además, este ritmo circadiano puede disminuir la posibilidad de despertar del sueño debido al hambre al final del episodio de sueño. En cuanto a la genética, varios estudios han estimado que ésta explica la variación en el horario de las comidas, la frecuencia de las ingestas y el tamaño promedio de las comidas. En un estudio de gemelos

estimaron una heredabilidad del 24% para el desayuno y del 18% para la comida y del 22% para la cena. Aunque otros estudios revelan datos bastante diferentes. La variante del gen CLOCK rs4580704 con el alelo G se asoció significativamente con realizar la comida principal más tarde que las variables con los alelos principales, en pacientes obesos. También el gen PERILIPIN1 (PLIN1) ha relacionado el horario de las ingestas con la pérdida de peso, la variable rs1052700 AA se asocia a comer más tarde y perder menos peso, mientras que los portadores TT no les influye el horario de las ingestas para la pérdida de peso. El sexo también puede ser un determinante, ya que se ha relacionado el cronotipo vespertino en algunos estudios más con los hombres, aunque esto no está claro y las diferencias por sexo en este aspecto de los horarios parecen ser mínimas. El estado del peso y obesidad se asocia aún más con el momento y frecuencia de los episodios de alimentación. Se ha observado en diferentes estudios una relación de mayor IMC con mayor ingesta energética, así como en personas obesas se ha visto mayor frecuencia de ingestas por la tarde y mayor propensión a saltarse el desayuno. Sin embargo, otros estudios no han observado estas asociaciones. Se ha observado también mejores frecuencias en las comidas en edades más avanzadas, y se ha visto que saltarse el desayuno es más propenso en los jóvenes. Estos hallazgos quizás podrían atribuirse, al menos en parte, al cronotipo en las diferentes etapas de la vida. Por último, existen algunas enfermedades que necesitan de una determinada distribución de horarios de las ingestas para su mejor tratamiento, así como algunos medicamentos condicionan la frecuencia y los horarios de las comidas (Dashti HS et al, 2019c).

La crononutrición también se ha explorado como un nuevo campo que pueda servir para el tratamiento de patologías como por ejemplo la DMT2 (Figura 1.42). Si bien ésta es una ciencia en avance, todavía queda mucho por aprender sobre la naturaleza y momento de la provisión de la

dieta para regular la homeostasis de la glucosa. La elección de la comida por sí sola no dicta la respuesta glucémica. La crononutrición indica que los horarios y el orden de presentación de los diferentes alimentos en cada comida y entre ellas también podría influir significativamente en la glucemia postprandial. Parece que comer hidratos de carbono por la noche resulta en un aumento de la glucemia postprandial comparado con la misma ingesta durante el día. Cenar alimentos con un mayor porcentaje de proteínas y grasas y menor de carbohidratos podría ayudar a disminuir este efecto. El orden de presentación de los alimentos en cada ingesta también podría influir en la respuesta glucémica. El orden aconsejado sería primero verduras, después proteínas y finalmente los glúcidos (Henry CJ et al, 2020).

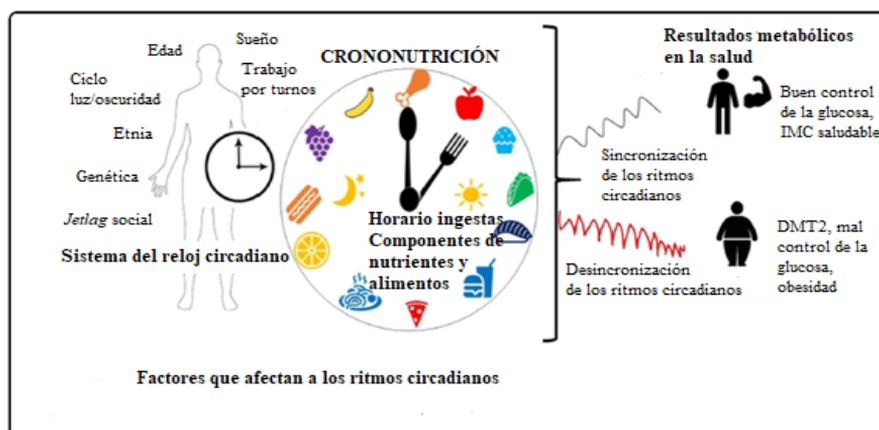


Figura 1.42 Representación esquemática que describe los factores que afectan al sistema del reloj circadiano. La crononutrición representa un papel importante en la regulación de los relojes circadianos (modificado de Henry CJ et al, 2020).

La calidad y la cantidad de la nutrición son determinantes de la salud bien aceptados. Sin embargo, como se viene desarrollando en estas líneas, los avances recientes en el campo de los ritmos circadianos han llevado a la idea de que la hora del día en que se ingieren los alimentos

podría afectar al peso corporal, la composición corporal, la regulación de la glucosa, la homeostasis de los lípidos, el microbioma intestinal, la función cardíaca, la inflamación, el sueño y, en general, la salud. La fluctuación diaria en la absorción, asimilación, interconversión del sustrato y utilización de nutrientes respalda cada vez más este concepto (Chaix A et al, 2019).

El reloj maestro controla los ritmos diarios en actividad-descanso y conductas asociadas de alimentación-ayuno. En consecuencia, las funciones metabólicas oscilan entre la digestión de nutrientes y el almacenamiento de energía durante la saciedad y entre la excreción de nutrientes y la movilización de energía durante el hambre. Este equilibrio nutricional y energético involucra múltiples órganos para asegurar una digestión y excreción equilibradas. La secreción de hormonas y enzimas digestivas, así como la peristalsis intestinal, también varían durante el día. A nivel molecular, los ritmos metabólicos están asociados con oscilaciones diarias en la actividad de las redes de genes, expresión de proteínas, modificaciones postraduccionales, nivel de metabolitos y estado redox. El reloj maestro y los relojes periféricos juegan un papel fundamental en la coordinación temporal diaria de estos procesos (Chaix A et al, 2019).

Para obtener una imagen completa de los efectos fisiológicos y en la salud del horario de las ingestas de alimentos y su frecuencia, se deben integrar múltiples líneas de investigación y una revisión exploratoria parece ser, en nuestra opinión, el enfoque adecuado para comprender la influencia del ayuno, frecuencia de las comidas y horarios en las ECV. Además de considerar la evidencia existente, la investigación sobre el consumo del desayuno, la alimentación nocturna y el ayuno pueden ayudar a proporcionar mucha más conciencia sobre los efectos de las ingestas de alimentos en los resultados para la salud. Si bien un meta-análisis reciente informó que la comida alta vs baja frecuencia, resultan en diferencias

insignificantes en el peso corporal y cambios en la composición, muchos de los ensayos experimentales de frecuencia de las comidas no han considerado adecuadamente algunos de los determinantes que podrían influir en estos resultados (Paoli A et al, 2019).

Se ha propuesto que con la evidencia que existe hogaño y por el momento, se podrían dar algunas recomendaciones a las personas. Puede haber beneficios fisiológicos al consumir una mayor proporción de calorías más temprano en el día, lo que a menudo implica el consumo de desayuno. También puede haber beneficios para extender el período de ayuno diario más allá de un ayuno nocturno estándar o implementar periodos de ayuno. Para conciliar estas dos estrategias, un individuo puede comer desde el desayuno hasta media tarde o el final de ésta (Figura 1.43). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este estilo de alimentación puede no ser deseable o factible para muchas personas, ya que representa un cambio de paradigma de los patrones tradicionales de alimentación en muchas partes del mundo (Paoli A et al, 2019).

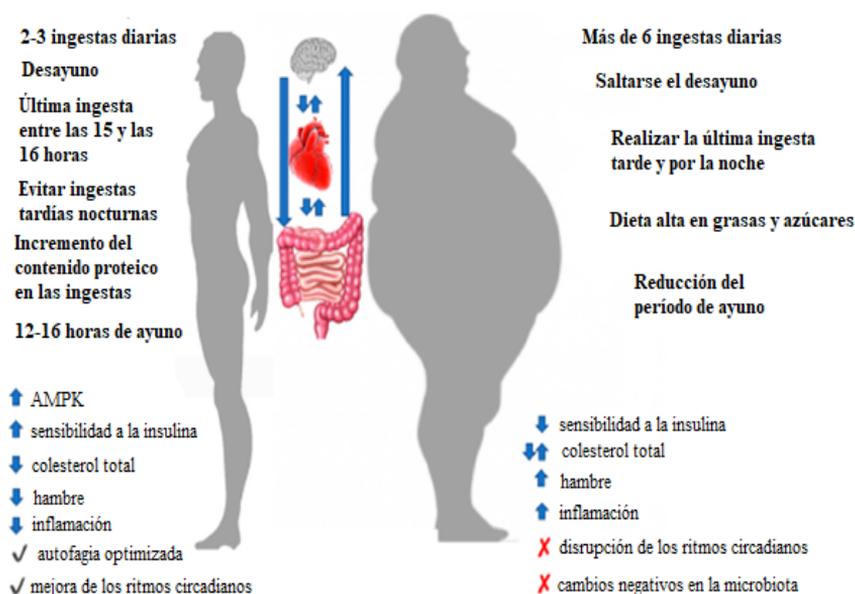


Figura 1.43 Efectos de los diferentes horarios de las ingestas alimenticias y la frecuencia de estas en diferentes variables. En el centro de la imagen se muestran influencias recíprocas del cerebro, corazón e intestinos. AMPK: proteína quinasa activada por AMP (modificado de Paoli A et al, 2019).

Además, debido al mayor acceso a los alimentos asociados con el tiempo libre nocturno, el cumplimiento de esta recomendación puede no ser realista para algunas personas. En estos casos, puede ser beneficioso implementar una de las estrategias de promoción de la salud (es decir, cambiar el consumo de la mayoría de las calorías antes en el día o implementar un periodo de ayuno más largo que un ayuno nocturno). El enfoque de estilo de vida debe incluir actividad física. Desafortunadamente, mientras haya muy pocos trabajos sobre ejercicio físico y reloj interno, no habrá datos disponibles sobre la influencia recíproca de las comidas y el ejercicio físico en humanos. Este tema merece una mayor investigación (Paoli A et al, 2019).

Si bien queda una imagen completa del impacto de los horarios y la frecuencia de las comidas en varias poblaciones todavía por dilucidar, es probable que una cierta manipulación de estas variables pueda ser útil para mejorar la salud humana. La literatura científica proporciona suficientes datos para sugerir que hay una influencia importante del ayuno, los horarios y la frecuencia de las comidas en los resultados de la salud. Estos hallazgos subrayan que no solo la cantidad de la comida, sino también la frecuencia y los horarios de las comidas son cruciales para una salud óptima (Paoli A et al, 2019).

Pocos estudios experimentales controlados han abordado la cuestión del efecto del sueño sobre el peso y la alimentación. La literatura experimental disponible sugiere que la restricción del sueño aumenta la ingesta de alimentos y el gasto total de energía con efectos inconsistentes sobre el balance energético. Se justifican los ensayos controlados futuros que examinen el impacto del aumento del sueño en los factores de equilibrio energético/peso corporal. En la revisión sistemática de Capers PL et al, destacan que algunos datos experimentales iniciales sugieren que la manipulación de la duración o la calidad del sueño pueden tener efectos significativos sobre la composición corporal y otros factores relacionados con el equilibrio energético. Estos hallazgos, sin embargo, necesitan investigación adicional utilizando métodos y medidas más estandarizadas, así como evaluaciones de resultados asociados con tamaños y duraciones de muestra suficientes para determinar si realmente existe una relación causal entre la duración del sueño y la regulación del peso corporal (Capers PL et al, 2015).

La duración del sueño se ha relacionado con la obesidad y también hay una literatura emergente que demuestra una relación entre el momento de la alimentación y la regulación del peso. Sin embargo, hay una escasez de investigaciones que evalúen el tiempo de sueño y la alimentación sobre

la regulación del peso en humanos. En el estudio de Baron KG et al, quisieron observar si había una relación entre los horarios del sueño con la ingesta calórica y el IMC. Con una muestra de 52 individuos (25 mujeres), observaron que las personas que se iban a dormir más tarde tenían una duración de sueño más corta, un inicio de sueño más tardío y unos horarios de comidas más tardíos también. Los que se iban a dormir más tarde, consumían más calorías en la cena y después de las 20 horas, y la calidad de la dieta era menor puesto que consumían más refrescos y menos verduras y frutas. Además, un IMC más alto se asoció con una duración de sueño más corta, un horario más tardío de irse a dormir y el consumo de más calorías después de las 20 horas y comida de peor calidad (Baron KG et al, 2011).

En otro estudio de Baron KG, donde quisieron evaluar los horarios y el alineamiento circadiano con el IMC, el porcentaje de grasa, la ingesta calórica y la AF, se evaluaron los datos de 97 adultos que dormían 6 horas y media o más cada noche. El tiempo circadiano y la alineación no se asociaron con un aumento del IMC o la grasa corporal entre los adultos, pero la alineación circadiana se asoció con la ingesta dietética. Solo entre los hombres, la alineación circadiana se asoció con el porcentaje de grasa corporal. Tanto en hombres como en mujeres, la alineación circadiana se asoció con la ingesta calórica, la ingesta de carbohidratos y la frecuencia de las comidas (Baron KG et al, 2017).

En el estudio de Garaulet M et al, en una muestra de 420 personas, quisieron evaluar la efectividad de un tratamiento de disminución de peso a lo largo de 20 semanas entre las personas que comían antes de las 15 horas, que representaba el 51% de la muestra, y las personas que comían más tarde de esa hora (49%). Las personas que comían más tarde presentaban una menor pérdida de peso que los que lo hacían antes ( $p=0,002$ ). Sorprendentemente, la ingesta energética, la composición de la

dieta, el gasto energético estimado, las hormonas del apetito y la duración del sueño fueron similares en ambos grupos. No obstante, los individuos que comían más tarde tenían en mayor medida un cronotipo vespertino, la ingesta del desayuno era menos energética y se saltaban el desayuno con más frecuencia que los que comían más temprano ( $p < 0,05$ ). Se observó que el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs4580704 del gen CLOCK, asociado con el momento de la comida principal ( $p = 0,015$ ) tenía una mayor frecuencia del alelo C entre los que comían tarde ( $p = 0,041$ ). Ni la duración del sueño, ni los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) del gen CLOCK, ni el cronotipo, fue asociado de forma independiente con la pérdida de peso ( $p > 0,05$ ) (Garaulet M et al, 2013).

En el estudio de Arble DM et al en ratones, observaron que los ratones que recibieron una dieta alta en grasas solo durante la fase ligera ganaron significativamente más peso que los ratones alimentados solo durante la fase oscura, durante un periodo de seis semanas. Ambos grupos consumieron una cantidad equivalente de calorías y exhibieron niveles similares de actividad locomotora durante este periodo. Además, el análisis de la composición corporal mostró una tendencia para que el grupo alimentado con luz tenga un porcentaje de grasa más alto que los ratones alimentados en la fase oscura (Arble DM et al, 2009).

Hay sugerencias de que las cenas abundantes están asociadas a un mayor IMC. En general, debido a la alta heterogeneidad y un alto o desconocido riesgo de sesgo entre los ensayos observacionales y de intervención, es difícil sacar conclusiones sobre el efecto de una gran ingesta energética por la noche en el control del peso y en la pérdida intencionada de peso. Por lo tanto, las recomendaciones para reducir la cena en el tratamiento de una pérdida de peso no pueden ser sustentadas por la evidencia clínica. Se necesitan más ensayos de intervención y mejor controlados (Fong M et al, 2017).

En el estudio de McHill AW et al evaluaron en 110 participantes de entre 18 y 22 años, si la ingesta de alimentos tardía estaba asociada con un mayor porcentaje de grasa. Los resultados proporcionaron evidencia de que el consumo de comida durante la tarde/noche circadiana, independientemente de más factores de riesgo tradicionales como la cantidad o el contenido de las ingestas alimenticias y el nivel de actividad, juega un papel importante en la composición corporal (McHill AW et al, 2017).

El impacto de la variabilidad en el momento de la ingesta de alimentos entre los fines de semana y días laborales en el IMC permanece inexplorado. En el estudio de Zerón-Ruggerio MF et al, propusieron estudiar un marcador de la variabilidad del horario en las comidas en fines de semana frente a días entre semana (denominado “*eating jet lag*” o desfase horario de la alimentación) que podrían estar asociados con incrementos en el IMC. El estudio incluyó a 1106 sujetos de 18 a 25 años. Se realizó un análisis de regresión multivariante para determinar si la asociación del *eating jet lag* con el IMC fue independiente de las variables potencialmente confusas (como podrían ser el cronotipo y el jet lag social). Los resultados revelaron una asociación positiva entre el desfase horario de alimentación y el IMC ( $p=0.008$ ), que fue independiente del cronotipo y el jet lag social. A largo plazo, la reducción de la variabilidad entre el horario de las comidas de los fines de semana frente a los días laborables, podría incluirse como parte de las pautas de programación de alimentos para la prevención de la obesidad entre la población general (Zerón-Ruggerio MF et al, 2019).

Los resultados del estudio de St-Onge MP et al sugieren que la alineación del sueño y las comidas puede influir en la elección de alimentos y el equilibrio energético. No obstante, al ser un estudio con una muestra de 5 participantes, se necesitan investigaciones adicionales para ampliar y confirmar los hallazgos (St-Onge MP et al, 2019).

El estudio de Ruiz-Lozano T et al evaluó si los horarios de las ingestas alimenticias estaban asociados con la evolución de la pérdida de peso en 270 pacientes obesos severos después de haberse sometido a cirugía bariátrica. Para ello clasificaron a los pacientes según había sido su pérdida de peso: buena (que constituían el 67,8%), primariamente pobre (10,8%) y secundariamente pobre (21,4%). Después los distribuyeron en dos grupos, en base a si realizaban la comida principal del día antes de las 15 horas o después. Observaron que el porcentaje de pacientes que comían después de las 15 horas era significativamente alto en el grupo de los que habían respondido pobremente a la pérdida de peso. Por ello, los autores llegaron a la conclusión de que la efectividad de la pérdida de peso después de una cirugía bariátrica, puede estar relacionada con el horario de las ingestas de alimentos (Ruiz-Lozano T et al, 2016).

En un estudio en el cual se analizó la ingesta proteica alta en el desayuno y la ausencia de éste, vieron que los que desayunaban con una importante proporción proteica tenían menos apetito en la comida que las personas que no habían desayunado. La concentración de grelina no varió entre unos y otros. Esto indicaría que la inclusión de una parte proteica en el desayuno podría disminuir el apetito a lo largo del día (Sofer S et al, 2015).

Un aspecto relevante de los estudios de horarios de las comidas es definir qué es una cena tardía. El tiempo del reloj (tiempo externo) puede no ser útil para estudiar alteraciones metabólicas relacionadas con el horario de la cena. Se sabe que el comienzo de la noche biológica (sincronización interna), según lo evaluado por el inicio de la melatonina bajo condiciones de luz tenue; inicio de la melatonina por la luz tenue (DLMO), puede diferir entre los individuos dependiendo de su cronotipo. Por ejemplo, algunos sujetos que son cronotipos tempranos presentan inicio temprano de melatonina (DLMO alrededor de las 19 horas). Los cronotipos tardíos

tienen inicios tardíos de la melatonina (DLMO alrededor de la 1 de la madrugada). En este sentido, cenar a las 21 horas (hora del reloj) puede ser una cena circadiana tardía para aquellos sujetos cuyo inicio de la melatonina comienza a las 19 horas, pero puede ser una cena circadiana temprana para aquellos cuya noche biológica comienza a la 1 de la madrugada. Considerando que los niveles altos de melatonina endógena pueden alterar la glucosa, una cena tardía referido a la hora del reloj puede tener diferentes efectos metabólicos dependiendo de las características biológicas del individuo y/o la concurrencia de la ingesta de alimentos con niveles elevados de melatonina endógena. Estos resultados fueron confirmados por McHill AW et al, que describieron hasta diez horas de diferencia interindividuales en DLMO entre individuos en edad universitaria. En este estudio, comer tarde se relacionó con el IMC y el porcentaje de grasa corporal cuando se considera el “momento circadiano” de la ingesta de alimentos (es decir, el momento de la ingesta relativa al inicio de la melatonina) mientras que no hubo diferencias entre individuos delgados cuando teniendo en cuenta el “cronometraje” del consumo de alimentos. Además, los estudiantes fueron clasificados en función de su punto medio calórico, es decir, el tiempo medio en el que se consume el 50% de las calorías diarias. Aquellos alumnos que tenían un punto medio calórico temprano, aproximadamente ocho horas antes del inicio de la melatonina o la noche biológica, eran delgados, mientras que los que tenían un punto medio calórico tardío, aproximadamente cuatro horas antes de su noche biológica, tenían sobrepeso/obesidad y tenían un mayor porcentaje de grasa corporal (Lopez-Minguez J et al, 2019b).

En el estudio de Xiao Q et al observaron que el momento de la ingesta dietética puede influir en la obesidad. Sin embargo, estudios previos produjeron hallazgos mixtos posiblemente debido a enfoques inconsistentes para caracterizar el horario de las comidas y no tomar en

cuenta el cronotipo y los macronutrientes. Para abordar las limitaciones mencionadas anteriormente, se definió el horario de las comidas en relación con el horario de sueño/vigilia, investigaron la relación entre el horario de las comidas y el IMC dependiente del cronotipo, y se examinó las asociaciones entre la obesidad y el momento de la ingesta individual de macronutrientes. Todo ello en una muestra de 872 adultos de mediana edad y mayores. Definieron cuatro ventanas de tiempo de ingesta en relación con el horario del sueño: mañana (dentro de las dos horas después de levantarse de la cama), noche (dentro de las dos horas antes de acostarse) y dos periodos intermedios al mediodía (divididos por el punto medio del periodo de la vigilia). Un mayor porcentaje de la ingesta energética diaria total consumida durante la ventana de la mañana se asoció con menores probabilidades de tener sobrepeso u obesidad, y esta asociación fue más fuerte en personas con un cronotipo matutino. Un porcentaje más alto de la ingesta energética diaria total consumida durante la ventana nocturna se asoció con mayores probabilidades de tener sobrepeso u obesidad, particularmente en personas con un cronotipo vespertino. Estas asociaciones fueron más fuertes para la ingesta de carbohidratos y proteínas que para la ingesta de grasas. Esto les sugirió que un mayor consumo dietético después de despertarse y un menor consumo cerca de la hora de dormir se asocian con un IMC más bajo, pero la relación difiere según el cronotipo. Además, los datos demostraban una clara relación entre el momento de la ingesta de carbohidratos y proteínas y la obesidad (Xiao Q et al, 2019).

El hígado puede adaptarse a nuevos tiempos de alimentación en tres días, mientras que los riñones, el corazón, el páncreas y los pulmones tardan más. Debido a que los relojes hepáticos son acelerados por señales de alimentación, muchos investigadores han utilizado el hígado para aclarar las características y los mecanismos de arrastre de alimentos. Se revela que

el equilibrio entre el volumen de alimentos y los intervalos de hambre es un factor importante para determinar la fase del reloj hepático. El desayuno suele ser la comida más eficaz para determinar la fase del reloj hepático en estudios de ratones que imitan los patrones de alimentación humanos, porque el desayuno se consume después de la inanición más larga durante el día. Así, las cenas tardías o los refrigerios de medianoche alteran el periodo de inanición y alteran la fase de los relojes periféricos. Los nutrientes responsables de la fase rápida en el hígado se investigaron y se reveló que la combinación de carbohidratos y proteínas es esencial para restablecer los relojes del hígado, mientras que las proteínas, el azúcar o los aceites son insuficientes (Oike H et al, 2014).

Se ha propuesto una “alimentación restringida en el tiempo” como un enfoque dietético que consolida toda la ingesta de calorías a periodos de seis a diez horas durante la fase activa del día, sin necesariamente alterar la calidad y la cantidad de la dieta. Este enfoque reduciría el peso corporal, mejoraría la tolerancia a la glucosa, protegería de la hepatoesteatosis, aumentaría la flexibilidad metabólica, reduciría lípidos aterogénicos y PA y mejoraría la función intestinal y la salud cardiometabólica según estudios preclínicos (Regmi P & Heilbronn LK, 2020).

Los ensayos de la alimentación restringida en el tiempo a corto plazo en humanos han mostrado reducciones modestas en el peso corporal y una mejor salud cardiometabólica en personas con sobrepeso u obesidad, lo que sugiere que este enfoque dietético puede ser una herramienta terapéutica prometedora. Sin embargo, estos estudios son limitados en número, tamaño de muestra y duración del estudio. La viabilidad de implementar este enfoque en la población general no está clara. Se justifican ensayos a gran escala y a largo plazo para determinar si la alimentación restringida en el tiempo es una alternativa viable a las pautas dietéticas de la práctica actual (Regmi P & Heilbronn LK, 2020).

En la revisión sistemática de Beccuti G et al, donde analizaron los estudios observacionales y experimentales en humanos que exploraron la relación entre los horarios de las ingestas de alimentos, obesidad y alteraciones metabólicas; los resultados confirman que el horario de las diferentes ingestas es relevante en la obesidad y las alteraciones metabólicas. Por lo tanto, este sería un nuevo objetivo potencial en las estrategias terapéuticas de control de peso. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios poblacionales y los resultados evaluados les impidió realizar un meta-análisis. Los resultados de la revisión sistemática no permitieron probar definitivamente la relación entre el horario de las comidas y la mejora del sobrepeso y las condiciones dismetabólicas en humanos. Otra limitación es que algunos estudios incluidos en este análisis, no estaban diseñados principalmente para evaluar los efectos del horario de las comidas sobre el peso o las variables metabólicas, lo que sugiere un alto riesgo de sesgos de publicación y de informe de resultados (Beccuti G et al, 2017).

Por lo tanto, la evidencia sugiere que los horarios de las ingestas son esenciales para mantener la sincronización con los ritmos circadianos en el reloj central y en los periféricos que afectan al metabolismo energético (Dafoo-Hurtado E et al, 2020). La frase “no es solo lo que comes y cuánto comes, sino también cuándo comes” envía un mensaje simple sobre los ritmos circadianos y la regulación del peso corporal. Comunicar este mensaje a clínicos y pacientes haría crecer el conocimiento del impacto circadiano en el metabolismo y así poder incorporar esta parte de la ciencia a la práctica clínica para poder mejorar la salud de las personas (Jiang P & Turek FW, 2017). A pesar de que la Academia de Nutrición y Dietética recientemente ha nombrado el horario de las comidas como un potencial en las estrategias de control de peso (Beccuti G et al, 2017), se necesita más investigación para determinar qué horarios, qué dietas o qué alimentos son

mejores para mejorar nuestro impacto en la salud (Dafoo-Hurtado E et al, 2020). Se espera que en un futuro la crononutrición sirva para ver la importancia del efecto de los horarios regulares en nuestra salud, y se incluyan también otras áreas como la cronoterapia y la cronofarmacología dentro de la evaluación de la salud de las personas (Oda H, 2015).

### **1.3 Complicaciones clínicas asociadas al sueño y a la cronobiología**

Además de más estudios mecanicistas, así como estudios que incluyan a ambos sexos, una tarea importante de los estudios futuros es demostrar si y/o cómo los trastornos metabólicos pueden ser tratados de acuerdo con los principios y mecanismos circadianos. El éxito en la comprensión de la ciencia básica que ha establecido un papel del reloj circadiano en el metabolismo energético aún no tiene un impacto en la práctica clínica del tratamiento de la obesidad, diabetes y otros trastornos metabólicos. Así, grandes estudios se necesitan en humanos y ensayos clínicos para demostrar el beneficio de aplicar los principios circadianos en la práctica clínica, con el fin de involucrar a los profesionales médicos, la industria farmacéutica y, lo que es más importante, los organismos reguladores para integrar plenamente la organización circadiana en la prevención, el tratamiento y el cuidado de los trastornos metabólicos de los pacientes (Jiang P & Turek FW, 2017).

Como se ha mencionado ya, la alteración circadiana y del sueño puede llevar a consecuencias nefastas para la salud y puede originar algunos desórdenes metabólicos y/o patologías. Algunos de los mecanismos por los cuales se produce esto no están claros todavía, pero otros sí se han

comprobado (Figura 1.44). A continuación, se detallarán algunos de estos desórdenes o patologías que están relacionados con el desalineamiento circadiano.

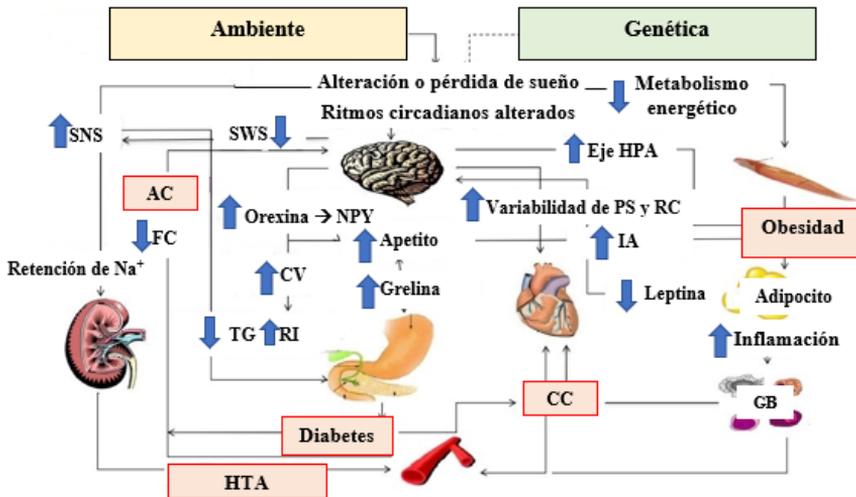


Figura 1.44 Posibles vías de mecanismos que relacionarían la corta duración del sueño y salud cardiovascular adversa. AC: Accidente cerebrovascular; CC: Cardiopatía coronaria; GB: Glóbulos blancos; HPA: Hipotalámico-pituitario-adrenal; NPY: Neuropeptido Y; PS: Presión sanguínea; RC: Ritmo cardíaco; SNS: Sistema nervioso simpático; SWS: Sueño de ondas lentas; CV: Cortisol vespertino; TG: Tolerancia a la glucosa; RI: Resistencia a la insulina; IA: Ingesta alimentaria (modificado de Cappucio FP & Miller MA, 2017).

### 1.3.1 Obesidad

La obesidad es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la acumulación excesiva o anormal de grasa que supone un riesgo para la salud. Es comúnmente clasificada por IMC, que es el resultado de la división entre el peso corporal en kilogramos y la altura en metros al cuadrado (Ruban A et al, 2019; Chooi YC et al, 2019). Tanto la

OMS (Ruban A et al, 2019) como la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) han realizado clasificaciones del peso corporal en base al IMC (Tablas 1.6 y 1.7) (Lecuve A et al, 2016). El IMC es simple de calcular, pero tiene sus limitaciones ya que factores como la edad, la masa muscular y la etnia pueden influir en su relación con la grasa corporal. Medidas antropométricas como el grosor del pliegue cutáneo, la circunferencia de la cintura y la proporción cintura-cadera son cada vez más utilizadas para evaluar el riesgo de obesidad de un individuo (Ruban A et al, 2019).

Tabla 1.6 Clasificación del IMC en adultos según la OMS (modificado de Ruban A et al, 2019).

<b>Clasificación</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Bajo peso	<18,5
Peso normal	18,5-24,9
Sobrepeso	25,0-29,9
Obesidad tipo I	30,0-34,9
Obesidad tipo II	35,0-39,9
Obesidad tipo III	≥40

Tabla 1.7 Criterios SEEDO para definir la obesidad en grados según el IMC en adultos (modificado de Lecuve A et al, 2016).

Categoría	Valores límite del IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Peso insuficiente	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-35,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥50

A pesar de la simple definición de la obesidad y aunque es el producto de un balance energético positivo (Chooi YC et al, 2019), motivo por el cual el incremento en la ingesta dietética y la disminución de la actividad física son las dos razones más obvias del alarmante incremento en la prevalencia de esta patología (Leproult R & Van Cauter E, 2010), es una enfermedad multifactorial, ya que los expertos están de acuerdo en que

hay otros factores también involucrados en la etiología de la enfermedad (Leprout R & Van Cauter E, 2010; Chooi YC et al, 2019).

La prevalencia del sobrepeso y la obesidad se ha duplicado desde el año 1980 hasta la actualidad, donde casi un tercio de la población mundial sufre sobrepeso u obesidad (Chooi YC et al, 2019). En el año 2016, el 39% de los adultos del mundo tenían sobrepeso, de los cuales padecían obesidad el 13,7% (OMS, 2020). Este incremento significativo en la prevalencia ha llevado a la OMS a declarar la obesidad ya como una epidemia (Cappuccio FP & Miller MA, 2017), ya que cada año fallecen mínimo 2,8 millones de personas a causa de esta patología (OMS, 2017a).

En España, la prevalencia estimada de obesidad en adultos es del 27,1% (OMS, 2017b). En cuanto a los niños, el estudio ALADINO en niños de 6 a 9 años, reveló que el 40,6% de los escolares tenía exceso de peso, de los cuales el 17,3% era obesidad (AESAN, 2019).

Por lo tanto, la obesidad es una condición altamente prevalente en las sociedades industrializadas y está asociada con un mayor riesgo de consecuencias adversas para la salud como la DMT2, ECV, artritis, depresión y cáncer. Las comorbilidades resultantes hacen que la obesidad sea la primera causa muerte por enfermedades prevenibles en los EEUU, y se asocia con grandes cargas socioeconómicas, incluido un aumento de los costes sanitarios atribuidos a estas enfermedades asociadas con la obesidad. Los tratamientos conductuales efectivos para la obesidad son limitados, y la investigación en humanos se centra principalmente en reducir la ingesta de alimentos y aumentar la actividad física. Sin embargo, la adherencia a largo plazo a estos cambios en el estilo de vida resulta difícil, por lo que el desarrollo de estrategias preventivas basadas en nuevos factores de riesgo modificables es primordial para avanzar en la lucha contra la obesidad (Broussard JL, 2016). Los expertos coinciden en que solo la reducción en

la AF y los cambios en las prácticas de la industria alimentaria (por ejemplo, los tamaños de la comida) no son suficientes para explicar este aumento tan drástico en la prevalencia de obesidad (Van Cauter E et al, 2008).

Además de la ingesta dietética y la actividad física, otros parámetros como la corta duración del sueño y factores psicológicos se han relacionado con el desarrollo de la obesidad (Ghanemi A et al, 2018). Estudios epidemiológicos informan de una tendencia mundial hacia la duración del sueño subóptima y mala calidad del sueño en paralelo con la epidemia de la obesidad (Ding C et al, 2018; Cappuccio FP & Miller MA, 2017; Leproult R & Van Cauter E, 2016; Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

Diversos estudios de carácter epidemiológico plantean que trabajos por turnos, comer tarde por la noche, así como horas insuficientes de sueño se relacionan con un aumento del riesgo de padecer obesidad. Ciertos mecanismos metabólicos (regulación lipídica y de glucosa, y de la respuesta insulínica) se asocian con funciones circadianas pudiendo ser afectadas por la cronodisrupción y por tanto participar en el desarrollo de esta enfermedad crónica (Figura 1.45) (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017). También el sueño insuficiente se ha relacionado con un menor gasto energético, alteraciones de la homeostasis de la glucosa y alteraciones de las hormonas que median el hambre. Los patrones de sueño alterados también pueden estar relacionados con elecciones de estilo de vida que están relacionadas con un IMC más alto y obesidad (Grandner MA et al, 2016).

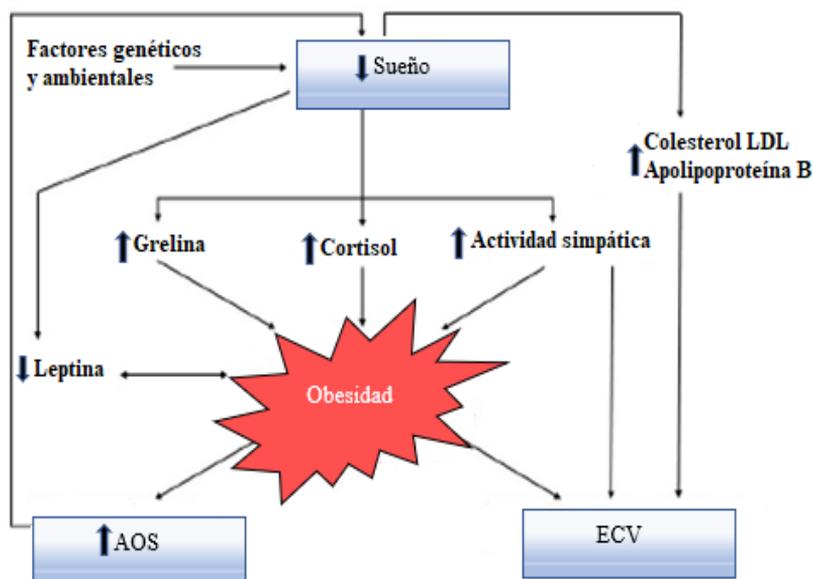


Figura 1.45 Asociaciones entre sueño, obesidad, riesgos cardiovasculares y posible desregulación neurohormonal subyacente (modificado de Ding C et al, 2018).

El sueño breve se asocia con el riesgo de obesidad en estudios transversales de adultos. Hay varias líneas de evidencia que sugieren mecanismos plausibles por los que la duración corta del sueño causaría obesidad (Cappuccio FP & Miller MA, 2017).

A corto plazo, en experimentos con voluntarios sanos, la falta severa de sueño provoca un aumento en la ingesta de energía a través de la activación de hormonas que regulan el apetito y el equilibrio energético. Durante la privación del sueño, hay cambios recíprocos en la leptina, una hormona producida por los adipocitos que actúa sobre el hipotálamo, regulando el apetito mediante la inhibición del hambre, y la grelina, una hormona producida por el tracto gastrointestinal que actúa sobre las células hipotalámicas para aumentar el apetito. En estudios de laboratorio se ha

observado una disminución en la secreción de leptina y, por el contrario, un aumento de la grelina (Grandner MA et al, 2016; Cappuccio FP & Miller MA, 2017).

En circunstancias normales, cuando las reservas de energía son bajas y el estómago está vacío, la leptina cae y aumenta la grelina para estimular la ingesta de energía y el apetito. En contraposición, cuando el cuerpo ha acumulado la suficiente energía a través de los alimentos, la leptina aumenta y la grelina disminuye. Durante la privación del sueño, este sistema se activa para que la leptina se suprima y se estimula la grelina, lo que determina el aumento del apetito y el almacenamiento de energía en los adipocitos con la reducción concomitante de energía. Estas respuestas a la privación del sueño, si se mantienen durante un periodo más largo de tiempo, facilitarían el aumento de peso (Cappuccio FP & Miller MA, 2017).

Otro mecanismo que se ha sugerido sería la mayor cantidad de tiempo para comer y participar en otras actividades sedentarias al dormir menos. Además, como se verá más adelante, las elecciones alimentarias en estas ocasiones suelen ser de baja calidad nutricional (Grandner MA et al, 2016; Cappuccio FP & Miller MA, 2017).

Esta asociación entre la corta duración del sueño y el mayor riesgo de obesidad no solo se ha asociado de manera transversal, sino también de forma longitudinal. Estos datos sugieren una posible relación causal entre la falta de sueño y mayores tasas de aumento de peso que pueden estar relacionadas con los efectos del sueño sobre la ingesta dietética o la actividad física (Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

Sin embargo, las asociaciones observadas entre la privación del sueño y el sobrepeso y la obesidad están abiertas a la posibilidad de una vía de “causalidad inversa”, mediante la cual la obesidad causaría una duración del sueño corta o la privación de sueño o ambas, a través del efecto de sus

comorbilidades, como problemas respiratorios por la noche y al efecto de los marcadores inflamatorios sobre la regulación cerebral del ritmo circadiano (Cappuccio FP & Miller MA, 2017; Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

De esta manera, la obesidad se podría considerar uno de los principales factores de riesgo de alteraciones del sueño. El AOS sería un ejemplo de comorbilidad de la obesidad que puede afectar al sueño. Un aumento de seis unidades del IMC se ha relacionado con un riesgo cuatro veces mayor de AOS. Varios estudios han observado peores características del sueño en sujetos obesos comparándolos con sujetos no obesos, como mayor frecuencia de ronquidos, número más elevado de despertares y mayor somnolencia diurna, entre otros. Además en otros estudios se ha observado que no la obesidad como tal, sino la circunferencia de la cintura, podría ser un parámetro más específico para predecir alteraciones del sueño, lo que hace pensar que no la obesidad en sí, sino más bien la distribución de la composición corporal, en particular el tejido adiposo visceral, podría ser la característica más relacionada con la predicción del riesgo de alteraciones del sueño, y por tanto desempeñar un papel adicional en la patogenia de la disrupción del sueño. Las citoquinas proinflamatorias, secretadas por este tipo de tejido serían las responsables de esta asociación, al haberse visto relacionadas con la regulación del sueño en varios estudios. En particular, la secreción de TNF- $\alpha$  e IL-6, que sigue un ritmo circadiano, cuyo pico máximo está entre la una y las dos de la noche, juega un papel importante en el sueño en general y en el SWS en particular. En algunos estudios se ha observado que tanto sujetos con obesidad como con algún tipo de trastorno del sueño, tienen mayores niveles de estas citoquinas entre las seis y las siete de la mañana. De esta manera, se ha hipotetizado un círculo vicioso entre el exceso de peso, la secreción de estas citoquinas y las alteraciones del sueño. Además, trastornos gastrointestinales, como el

síndrome del intestino irritable y la dispepsia, podrían constituir otros factores que también podrían tener un efecto adicional al alterar la calidad del sueño, así como el consumo de ciertos alimentos y/o nutrientes, como se verá más detalladamente en siguientes apartados (Figura 1.46) (Muscogiuri G et al, 2019).

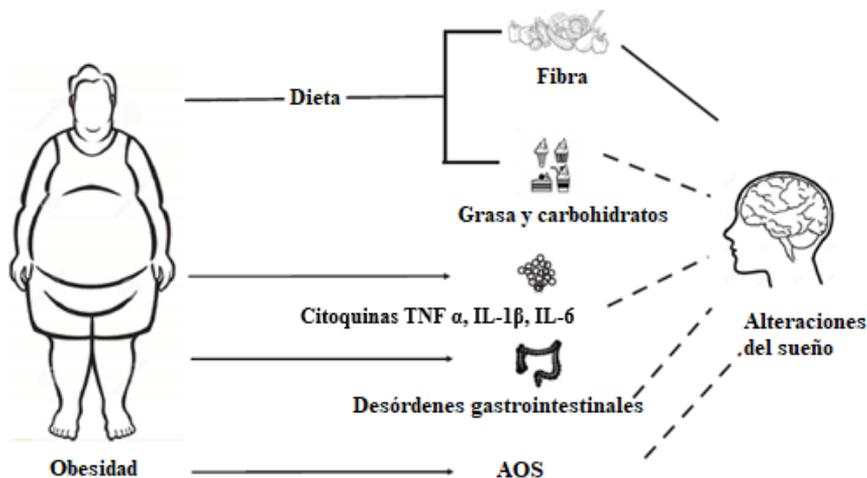


Figura 1.46 Mecanismos que relacionan las alteraciones del sueño y la obesidad (modificado de Muscogiuri et al, 2019).

Además de este síndrome, otras comorbilidades de la obesidad pueden afectar al sueño, como por ejemplo la depresión. Ésta se ha asociado consistentemente tanto con el sueño como con la obesidad, aunque la direccionalidad no está clara. La obesidad puede influir en la depresión a través de la resistencia a la insulina o la diabetes, que pueden influir en el cerebro. Psicológicamente, la obesidad puede conducir a una menor autoestima, una mayor insatisfacción corporal y trastornos alimentarios, que se han asociado con un mayor riesgo de depresión. La obesidad y la depresión también pueden afectarse mutuamente a través de la inflamación y/o la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. La depresión

también puede influir en la obesidad a través de comportamientos deficientes en el estilo de vida, como la mala calidad de la dieta, la actividad sedentaria alta y la AF disminuida. La depresión también se ha relacionado con alteraciones del sueño. Tanto la corta como la larga duración del sueño han sido relacionadas con la depresión en meta-análisis y estudios prospectivos. También la obesidad, en comparación con tener un peso normal, se ha asociado con el riesgo de osteoartritis incidente y el empeoramiento de la osteoartritis prevalente, mientras que la pérdida de peso se ha asociado con un menor riesgo y una reducción de los síntomas de dolor (Cappuccio FP & Miller MA, 2017; Ogilvie RP & Patel SR, 2017).

Los resultados en estudios de intervención controlados en voluntarios sanos, los resultados de asociaciones prospectivas entre la duración corta del sueño y el aumento de peso y la convincente evidencia de otros efectos metabólicos apoyan la primera “hipótesis causal”, que el sueño corto se asociaría con el desarrollo de la obesidad. Sin embargo, los estudios prospectivos son menos claros. Una razón para explicar por qué la asociación prospectiva es menos clara es que, con el tiempo, factores adicionales más poderosos (alimentación, sedentarismo) intervienen, enmascarando el efecto de la privación del sueño en la determinación del aumento de peso (Cappuccio FP & Miller MA, 2017). Por lo tanto, aunque los estudios de laboratorio y los estudios epidemiológicos prospectivos sugieren que la duración del sueño puede ser un factor causal de la obesidad, la dirección inversa de la causalidad, es decir, que la obesidad puede causar interrupciones del sueño, también es posible, lo que resulta en un círculo vicioso que vincula al sueño corto con el riesgo de obesidad. Se requieren más investigación para dilucidar los mecanismos de la relación (Van Cauter EV et al, 2008).

La evaluación de la asociación entre una corta duración del sueño y un aumento de peso se evaluó en las revisiones sistemáticas de Patel SR

& Hu FB (Patel SR & Hu FB, 2008) y de Magee L & Hale L (Magee L & Hale L, 2012). Un número de vías causales se han propuesto relacionando la duración del sueño con la obesidad, sugeridos por estudios experimentales con la privación del sueño (Figura 1.47). En la primera revisión sistemática, observaron que las definiciones de sueño normal y sueño corto entre los estudios variaban, por lo que puede ser un problema metodológico clave a la hora de sintetizar los resultados entre los diferentes estudios y su interpretación. A pesar de esta variabilidad, en trece estudios pediátricos los resultados fueron bastante uniformes: la corta duración de sueño se asoció positivamente con un aumento de peso. Los resultados de los estudios en los adultos fueron mixtos. Esto puede ser porque puede haber estudios que no separen a las personas que duermen mucho, ya que en algunos se ha observado una relación de “U” entre la duración de sueño y el aumento de peso. Las cohortes sugieren, además, que la relación entre la duración del sueño y el peso puede debilitarse con la edad. Datos de estudios prospectivos apoyan esta hipótesis. Aparentemente, la corta duración del sueño parece estar asociada independientemente al aumento del peso, particularmente en los grupos de edad más jóvenes (Patel SR & Hu FB, 2008). En la segunda revisión de Magee L & Hale L, se confirman las conclusiones obtenidas en la primera revisión sistemática: la duración corta de sueño predice un aumento de peso en los niños, mientras que en los adultos la relación no parece tan clara. Añaden que las posibles limitaciones de los estudios sean una asociación decreciente ya que en las personas mayores el sueño va decreciendo, la falta de inclusión de factores de confusión y por último problemas en la medición. Además, mencionan la influencia del uso de los aparatos audiovisuales y tecnológicos en esta relación (Magee L & Hale L, 2012).

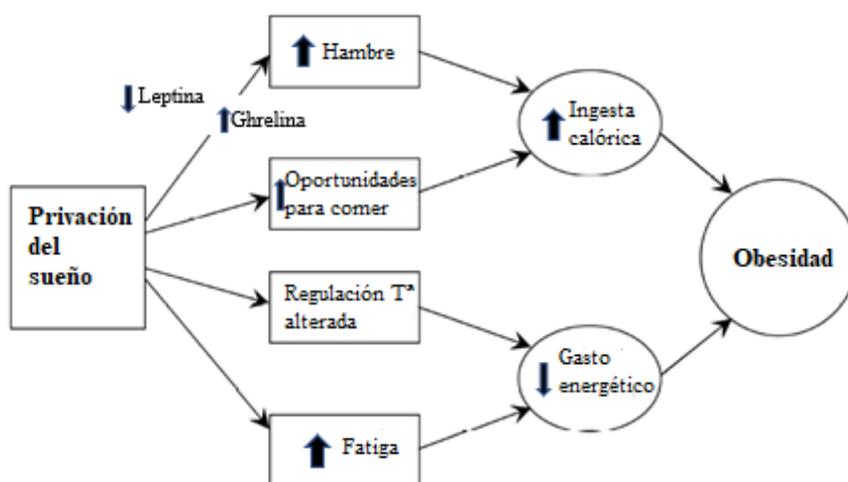


Figura 1.47 Mecanismos potenciales por los cuales la privación del sueño puede predisponer al desarrollo de obesidad. T<sup>a</sup>: Temperatura (modificado de Patel SR & Hu FB, 2008).

### 1.3.2 Diabetes mellitus tipo 2

La DMT2 es el tipo más frecuente de diabetes en todo el mundo, representando un 90% del total de casos de diabetes. La diabetes es una enfermedad crónica que ocurre cuando existen niveles altos de glucemia, debido a que esa persona no puede producir o no produce suficiente insulina o no puede utilizar ésta eficazmente (Atlas de la diabetes de la IDF, 2019).

La diabetes mellitus permanece siendo una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo. El número de personas que padecen esta patología se ha cuadruplicado en las últimas tres décadas. La Federación Internacional de la Diabetes (IDF) estima que 415 millones de personas padecían esta patología en el año 2015, y se espera que en 2040 la

padezcan 642 millones de personas. Las intervenciones dietéticas y farmacológicas siguen siendo la piedra angular de la prevención y gestión de esta enfermedad. El enfoque terapéutico clave para reducir la incidencia y la gravedad de la DMT2 se centra en la naturaleza y la calidad de los nutrientes consumidos (Henry CJ et al, 2020).

Actualmente existen 463 millones de personas (adultos entre 20 y 79 años) en el mundo que padecen diabetes, lo que sitúa la prevalencia mundial de esta patología en un 9,3% (Figura 1.48). Además, se espera que este número aumente hasta los 578,4 millones en el año 2030 y que en el año 2040 haya 700 millones de personas con diabetes. Conforme aumenta la edad, la prevalencia es más alta (Figura 1.49), y esta es más alta en hombres que en mujeres, aunque con una diferencia mínima (9,6% vs 9%) (Atlas de la diabetes de la IDF, 2019).

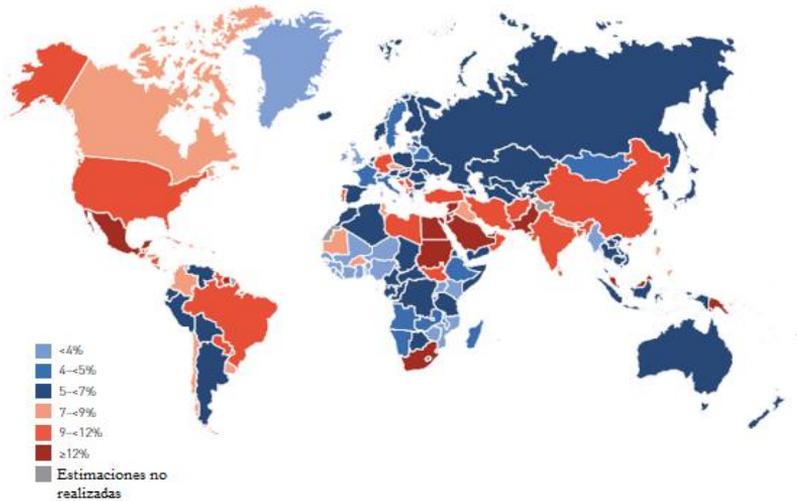


Figura 1.48 Prevalencia comparativa estimada ajustada por edad de diabetes en adultos (20-79 años) en el año 2019 (modificado del atlas de la diabetes de la IDF, 2019).

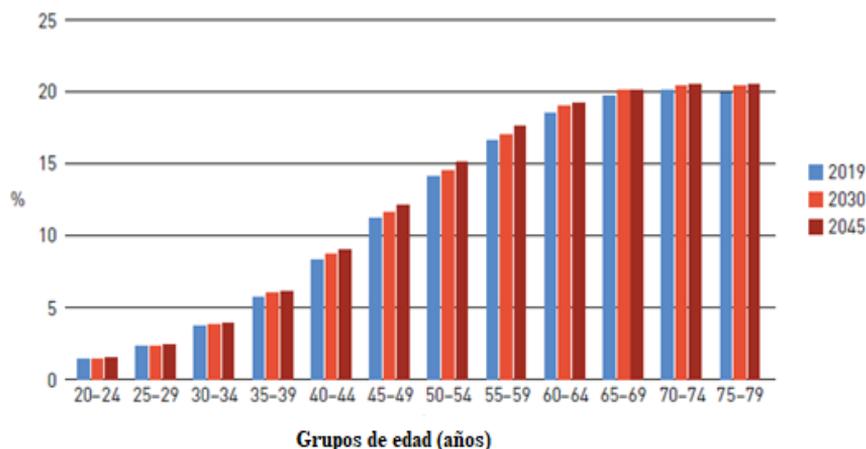


Figura 1.49 Prevalencia de diabetes por grupos de edad en 2019, 2030 y 2040 (modificado del atlas de la diabetes de la IDF, 2019).

El número de personas con diabetes se ha cuadruplicado en las tres últimas décadas y es la novena causa de muerte. Aunque la predisposición genética determina en parte la susceptibilidad individual a padecer DMT2, una dieta no saludable y un estilo de vida sedentario son dos principales causas de esta epidemia mundial (Zheng Y et al, 2018).

En estudios trasversales o de laboratorio agudos y a corto plazo, el sueño alterado o reducido ha sido asociado con intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, respuesta aguda de la insulina reducida a la glucosa y una reducción en el índice de disposición, respuesta periférica de la insulina reducida y regulación ascendente y descendente de la expresión de los genes implicados en las vías metabólicas, todos estos factores predisponentes al desarrollo de DMT2. Con todos estos datos, es normal hacerse la pregunta de si la privación del sueño sería un predictor de riesgo de desarrollar DMT2 (Cappuccio FP & Miller MA, 2017).

Aunque las anomalías comunes del sueño se asocian con el riesgo incidente de DMT2 y con un peor pronóstico en aquellos con la enfermedad

ya establecida (Cappuccio FP et al, 2010a; Nedeltcheva AV & Scheer FAJL, 2014; Rosique-Esteban N et al, 2018; Ogilvie RP & Patel SR, 2019), hay pocos ensayos aleatorizados que evalúen el impacto de las intervenciones centradas en el sueño sobre la DMT2, lo que dificulta determinar si la relación es causal. La insuficiencia crónica de sueño, el AOS, el insomnio y el trabajo por turnos son muy prevalentes en las personas con DMT2. Más del 90% de las personas con esta patología tienen al menos un problema del sueño, lo que hace que ya eso sea razón suficiente para que los médicos tengan en cuenta a preguntar a estas personas por la calidad y duración de su sueño (Ogilvie RP & Patel SR, 2019).

La literatura científica actual sugiere vías tanto fisiológicas como conductuales que relacionan el sueño y el riesgo de diabetes (Grandner MA et al, 2016).

Los mecanismos subyacentes que se han propuesto para el vínculo entre el sueño y los cambios fisiopatológicos que predisponen a la DMT2 son una menor tolerancia a la glucosa y una menor sensibilidad a la insulina, niveles más altos de catecolaminas debido a la mayor activación del SNC simpático por la restricción del sueño, niveles de cortisol más altos, niveles de proteína C reactiva (PCR) más altos y alteraciones en la señalización de melatonina (Ogilvie RP & Patel SR, 2019). Estos y otros posibles mecanismos se ilustran en la Figura 1.50. Durante la privación del sueño, el uso de la glucosa por el cerebro se ve reducido y hay una desregulación hormonal, lo que resulta en niveles generales más altos de la hormona del crecimiento y niveles de cortisol por la noche que pueden contribuir al desarrollo de DMT2. Mayor actividad simpática, reducción de la actividad parasimpática y aumento del nivel de marcadores inflamatorios también pueden influir. La falta de sueño resulta en un aumento de peso y obesidad por múltiples mecanismos como la hiperactividad del sistema de la orexina, comer en exceso y reducir el gasto de energía (Raveendran A et al, 2018).

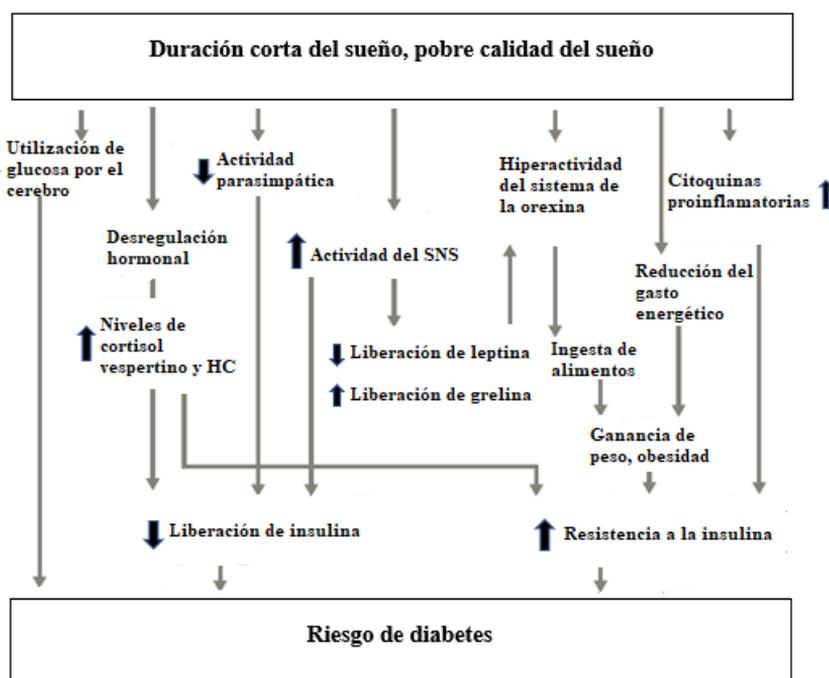


Figura 1.50 Mecanismos potenciales de riesgo de diabetes en personas con mala higiene del sueño. HC: Hormona del crecimiento; SNS: Sistema nervioso simpático (modificado de Raveendran A et al, 2018).

También se ha asociado el AOS con un incremento de la resistencia a la insulina y desarrollo de DMT2, aun independientemente de la presencia de obesidad. La prevalencia del AOS en pacientes con DMT2 varía entre un 58 y un 86%. La prevalencia de DMT2 en AOS varía entre 15-30%. (Raveendran A et al, 2018).

La restricción experimental del sueño solamente o en combinación con la disminución de la calidad del sueño afectan negativamente la regulación de la glucosa. La restricción del sueño altera el gasto energético, la regulación del peso, la expresión génica y los niveles de citoquinas inflamatorias. Los efectos de la restricción del sueño se observan en individuos sanos con diferentes edades y sexos y en pacientes con

afecciones médicas. En pacientes con AOS, la combinación del sueño interrumpido con hipoxia puede tener efectos aún peores sobre el metabolismo de la glucosa. Se desconoce el efecto del sueño sobre la progresión de muchas otras afecciones médicas y su tratamiento (Nedeltcheva AV & Scheer FAJL, 2014).

En el estudio de Cappuccio FP et al, observaron que tanto la corta y larga duración del sueño se relacionaba con un mayor riesgo de DMT2, siendo este riesgo aún más alto en hombres que en mujeres respecto a la corta duración del sueño. La dificultad en la conciliación y mantenimiento del sueño también se relacionó con un mayor riesgo de DMT2 (Cappuccio FP et al, 2010).

Se necesitan investigaciones futuras para aclarar los vínculos epidemiológicos entre la diabetes y los fenotipos específicos del sueño, así como para discernir los vínculos mecánicos entre el sueño y la disfunción metabólica (Grandner MA et al, 2016).

A pesar de la evidencia convincente de los efectos nocivos de la disminución de la calidad y cantidad del sueño, hay una escasez de investigaciones realizadas para probar la extensión del sueño o la mejora del sueño como un enfoque terapéutico para mejorar la salud metabólica en personas que han adquirido o están en riesgo de desarrollar obesidad, DMT2 o ECV (Nedeltcheva AV & Scheer FAJL, 2014).

La causalidad de la asociación, la generalización de los resultados y su extrapolación a efectos a largo plazo de alteraciones sostenidas del sueño, sin embargo, requerirán la verificación de que las personas que duermen poco tienen un mayor riesgo de desarrollar DMT2 en estudios prospectivos de población para establecer una secuencia temporal entre la exposición y el resultado (excluyendo causalidad inversa). El análisis agregado de estudios prospectivos longitudinales realizado en poblaciones

de todo el mundo apoya el concepto de que las personas que duermen menos de seis horas por la noche tienen un 28% más riesgo de desarrollar DMT2 en comparación con los que duermen entre seis y ocho horas. El riesgo aún es mayor cuando se considera la calidad del sueño alterada (como dificultad para iniciar o mantener el sueño), con riesgos estimados para aumentar a 57 y 84%, respectivamente. En una revisión sistemática reciente, se encontró que el riesgo de desarrollar DMT2 a través de la privación sostenida en el tiempo del sueño es comparable con la atribución de otros conocidos factores de riesgo asociados a la DMT2 (Cappuccio FP & Miller MA, 2017).

La DMT2, como también la obesidad, son enfermedades complejas. Tal complejidad requiere una solución múltiple que abarque desde investigaciones celulares y metabólicas hasta intervenciones a nivel comunitario para frenar sus aumentos. A nivel celular, los avances recientes en herramientas a nivel de sistemas y tecnologías (las “ómicas”) han permitido a los investigadores comprender las vías biológicas subyacentes en la progresión de la enfermedad (Bhupathiraju SN & Hu FB, 2016), y se espera que un futuro no muy lejano su uso y comprensión sean claves para la solución de estas epidemias.

### **1.3.3 Enfermedades cardiovasculares**

Según el informe del Congreso Mundial de Cardiología y Salud Cardiovascular en 2016, las ECV son la principal causa de muerte a nivel mundial (Yin J et al, 2017), y en los países desarrollados (Hower IM et al, 2018). Se estiman más de 17 millones de muertes por ECV en el mundo. De éstas, más de siete millones se debieron a enfermedad coronaria y más de seis millones se debieron a un accidente cerebrovascular. En menos de

diez años, las muertes prematuras por ECV podrían aumentar en un tercio (Yin J et al, 2017), y se estima para 2030 que los fallecimientos puedan aumentar hasta los 24 millones (Lao XQ et al, 2018). En España constituyen la primera causa de muerte en las mujeres y la segunda en los hombres (INE, 2019). Para reducir el riesgo de muerte prematura por enfermedades no transmisibles en un 25% para 2025, como una meta mundial para la OMS, es imperativo identificar los factores de riesgo modificables asociados al estilo de vida para conseguir una menor incidencia de ECV (Yin J et al, 2017).

La evidencia emergente sugiere que las alteraciones en los ritmos circadianos pueden contribuir al riesgo de ECV (Hower IM et al, 2018). Casi todas las variables cardiovasculares que se han evaluado en diferentes horas del día y de la noche, se les ha encontrado un patrón de día-noche, incluyendo la PA, frecuencia cardíaca, catecolaminas circulantes, marcadores de coagulación sanguínea y función endotelial cardiovascular (Thosar SS et al, 2018). Se ha asociado alteración circadiana crónica con PA elevada, reducción de la calidad de sueño e incremento general del riesgo cardiovascular. De hecho, los eventos cardiovasculares comunes, que incluyen paro cardíaco repentino, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, entre otros, ocurren predominantemente en las primeras horas de la mañana (Hower IM et al, 2018), denominadas “las horas vulnerables de la mañana” (6:00 AM-12:00 AM) por el mayor riesgo de estos eventos adversos (Chellappa SL et al, 2019). Esto es debido al aumento de la frecuencia cardíaca y la PA, así como una liberación matutina de hormonas como el cortisol (Hower IM et al, 2018). Las personas sanas presentan la mayor actividad simpática y la mayor retirada parasimpática durante el estrés de la mañana biológica, que corresponde con ese robusto incremento de los eventos adversos avalados por los datos epidemiológicos.

Son necesarios estudios similares de los ritmos circadianos en personas con ECV (Figura 1.51) (Thossar SS et al, 2018).

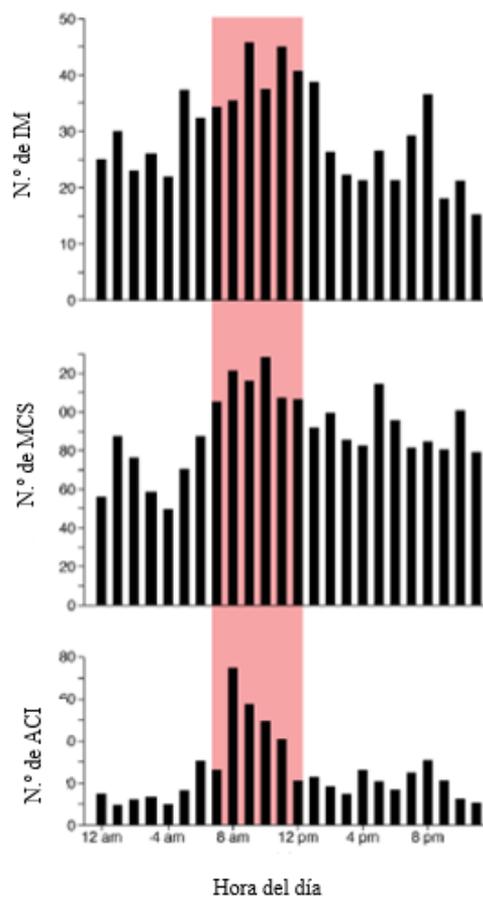


Figura 1.51 El patrón día/noche de los eventos cardiovasculares adversos. IM: infarto agudo de miocardio, MCS: muerte cardíaca súbita, ACI: accidente cerebrovascular isquémico (modificado de Thossar SS et al, 2018).

Comportamientos matutinos típicos como el despertar en el sueño, cambios de postura después de estar acostado por la noche, aumento de la actividad y estrés psicológico; provocan aumento en el tono simpático vasoconstricción, resistencia arterial periférica, PA, frecuencia cardíaca, agregabilidad de las plaquetas y disminuye la actividad trombolítica, el tono

parasimpático y la función endotelial vascular. Estas fluctuaciones diarias en las variables cardiovasculares surgen de las reacciones de retroalimentación negativa a los cambios diarios en el entorno o por comportamientos que se suman con anticipación por efectos de retroalimentación en el sistema cardiovascular desde el sistema circadiano endógeno (Thosar SS et al, 2018).

Estos cambios en las variables cardiovasculares por la mañana pueden ser ventajosos en individuos sanos, pero pueden ser los causantes de precipitar un efecto adverso en las variables cardiovasculares en individuos susceptibles (Thosar SS et al, 2018).

La capacidad de coagular la sangre puede salvar la vida después de una lesión, pero los trombos dentro de los vasos pueden contribuir al infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y muerte cardíaca. La actividad fibrinolítica ayuda a descomponer los trombos y mantener la permeabilidad del vaso. El equilibrio dinámico de la activación plaquetaria y la fibrinólisis durante el día y la noche puede estar involucrada en el mayor riesgo de trombos oclusivos por la mañana. Por ejemplo, mayor capacidad de agregación plaquetaria y mayor concentración de plasminógeno activador inhibitor 1 (PAI-1) ocurren por la mañana. Un protocolo de desincronización forzada reveló que PAI-1 es rítmico y tiene su pico biológico por la mañana, lo que sugiere un papel del reloj circadiano reduciendo la actividad fibrinolítica por la mañana. Además, varios estudios han demostrado que la expresión génica de PAI-1 está bajo el control molecular del reloj. También hay efectos del sistema circadiano en la activación plaquetaria, con un pico por la mañana de la plaqueta activadora de superficie (GPIIb-IIIa), en la parte final de la vía de agregación plaquetaria. Por tanto, el sistema circadiano parece que prepara a los humanos sanos para un incremento de la capacidad de coagulación en la sangre y reducir la descomposición de coágulos por la mañana, con una

potencial relevancia clínica obvia en individuos susceptibles. Se especula que la evolución ha llevado a una mayor capacidad para coagular la sangre en previsión de un mayor riesgo de laceración después del despertar al estar más activos. En personas propensas a sufrir eventos cardiovasculares, el aumento de coagulación por la mañana podría aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos. De hecho, la aspirina reduce el pico matutino de infarto de miocardio, lo que sugiere que el medio protrombótico de la mañana es en parte responsable para un mayor riesgo cardiovascular durante ese período (Thosar SS et al, 2018).

El patrón día-noche también tiene su implicación en la función endotelial vascular. El endotelio vascular ejerce un control remarcable sobre el sistema cardiovascular, realizando funciones anti-ateroscleróticas y regulando la permeabilidad vascular a través de la secreción de óxido nítrico (NO). Un endotelio vascular disfuncional es pronóstico de efectos cardiovasculares adversos. En estudios en animales, la delección o la mutación del gen del reloj principal *Per2* daña la relajación endotelial inducida por la acetilcolina, la proliferación endotelial y promueve el envejecimiento endotelial. En los humanos, la función vascular endotelial está relativamente alterada por la mañana, y por lo tanto está potencialmente implicada en el aumento de eventos cardiovasculares adversos por la mañana. Curiosamente, en personas con insuficiencia cardíaca grave, la función endotelial está alterada todo el tiempo, con una pérdida de la variación diaria en la función endotelial. En un estudio llevado a cabo por Jones et al encontraron que la función endotelial estaba disminuida en las siestas realizadas por la tarde y por la noche, sugiriendo que el sueño o el descanso producido por el sueño explica el deterioro matutino en la función endotelial, aunque los efectos del sistema circadiano endógeno no están investigados apropiadamente en personas sanas o en personas con ECV (Thosar SS et al, 2018).

Los ritmos circadianos influyen en la reactividad cardiovascular a comportamientos. Las interacciones entre el sistema circadiano y las reacciones agudas cardiovasculares a estresantes pueden ejemplificar mejor la importancia del sistema circadiano. De hecho, en lugar de una simple suma de los efectos circadianos y conductuales, el mismo estresante puede producir efectos cardiovasculares diferentes en respuesta a los diferentes cronotipos o características individuales de la persona (Thosar SS et al, 2018).

En humanos, la desalineación transitoria de conductas y de los ritmos circadianos aumenta la inflamación y altera la regulación de la glucosa, lo que tiene una especial relevancia para las ECV. Un estudio en trabajadores por turnos reveló que estas alteraciones aumentaban la PA y marcadores de inflamación cardiovascular, como el IL-6, la PCR y TNF- $\alpha$ . Aunque medidas similares después de una alteración circadiana crónica no están disponibles, los resultados en modelos animales sugieren consecuencias a largo plazo. Se ha observado también cardiomiopatía en hámsteres cuyo reloj circadiano no coincidía con el ciclo 24 horas luz externa. Los efectos del *jetlag* social a nivel cardiovascular no están muy bien estudiados, aunque se informa de una asociación con un aumento de la frecuencia cardíaca y mayores niveles de cortisol. Además, un simple avance de una hora en los comportamientos relativos al tiempo circadiano, como ocurre con un cambio al horario de verano en primavera, se asocia con un aumento transitorio en la incidencia de infartos de miocardio (Thosar SS et al, 2018).

El sueño juega un papel crítico en la salud cardiovascular y cada vez más se ha ido identificando como un factor de riesgo del estilo de vida para el desarrollo de ECV. Varias dimensiones del sueño como son su calidad, duración, regularidad y horarios, así como la presencia de

trastornos del sueño puede influir en el riesgo cardiovascular (Makarem N et al, 2019).

En la revisión sistemática de Aziz M et al quisieron evaluar cómo la duración y la calidad del sueño diarias afecta a la carga subclínica cardiovascular en sujetos sin ECV, debido a que observaron que la relación entre la duración y la calidad del sueño diarias con medidas subclínicas de ECV no estaba muy estudiada. Llegaron a la conclusión de que las alteraciones del sueño, tanto cualitativas como cuantitativas, tienen una carga cardiovascular subclínica acelerada en forma de cantidad de calcio en la arteria coronaria aumentada, aumento del grosor íntima-media carotídeo, daño en la función endotelial y rigidez arterial aumentada. Esta revisión les proporcionó una instantánea de la asociación de las herramientas de evaluación subclínicas no invasivas cardiovasculares con la duración y la calidad del sueño. Los hallazgos sugieren que la asociación entre las alteraciones del sueño y un mayor riesgo de ECV es ejemplificada por los cambios tempranos en el estado subclínico de la ECV. Queda mucho por hacer y son necesarias más investigaciones para concienciar a la población general sobre buenos hábitos de sueño y las posibles consecuencias de las alteraciones del sueño con la HTA, colesterol alto o diabetes (Aziz M et al, 2017).

En el estudio de Lao XQ et al con una muestra de 60586 adultos de más de 40 años de edad, vieron que tanto la corta duración del sueño como la pobre calidad del sueño estaban asociadas con el riesgo de enfermedad coronaria. Asimismo, la asociación de la larga duración del sueño no tuvo significancia estadística. Estos hallazgos demuestran que se tendrían que desarrollar estrategias para mejorar el sueño, con el objetivo de prevenir las ECV (Lao XQ et al, 2018).

La importancia del sueño como una conducta de la salud que disminuye el riesgo de ECV en adultos no se ha estudiado ampliamente. La investigación futura necesita incluir el sueño cuando evaluamos los factores de riesgo de ECV y se pauta un tratamiento u otro. La investigación hasta la fecha se ha focalizado primariamente en otras características de la salud como son la dieta, la AF o el sedentarismo (Kaar JL et al, 2017).

La duración del sueño y la mortalidad se asocian en forma de “U”, donde el riesgo más bajo se encuentra generalmente en aquellos que duermen entre siete y ocho horas y el riesgo de mortalidad aumenta con una mayor desviación en cualquier extremo del rango. Los mecanismos de esta relación aún no están bien aclarados, pero la corta duración del sueño se ha relacionado con ECV, aumento del IMC, riesgo de obesidad, accidentes, HTA, hipercolesterolemia, ataque cardíaco y accidente cerebrovascular. Para investigar la asociación entre la duración del sueño corta y larga y la incidencia total de ECV y enfermedad coronaria, se llevó a cabo un estudio prospectivo por Hoevenaar-Blom et al de doce años de 20432 personas sanas en los Países Bajos y encontraron que aquellos individuos que dormían seis horas o menos tenían un 15% más de riesgo de incidencia de ECV y un 23% más de riesgo de incidencia de enfermedad coronaria en comparación con las personas que dormían entre siete y ocho horas. Cuando se comparó la calidad del sueño, los individuos con una duración del sueño corta y un sueño subjetivo deficiente tienen un 63% más de riesgo de ECV y un 79% más de riesgo de enfermedad coronaria que aquellos con una duración de sueño normal y una buena calidad del sueño. En otro estudio relevante, Altman y colegas examinaron datos del BRFFS de 2009 y encontraron que la corta duración del sueño se asoció con una prevalencia elevada de HTA, hiperlipidemia y antecedentes de ataque cardíaco y accidente cerebrovascular (Grandner MA et al, 2016).

Se han propuesto pocos mecanismos para explicar la relación entre sueño y riesgo de ECV. En una revisión reciente, se postuló que el sueño puede influir en el riesgo de ECV a través de cambios en la dieta, lo que también podría ayudar a explicar la posible relación bidireccional entre el sueño y la dieta (como se verá más detalladamente en líneas venideras). La restricción del sueño aumenta la ingesta general de alimentos con una preferencia por los alimentos ricos en carbohidratos y grasas, que se asocian con un perfil cardiometabólico adverso. Se sugiere de esta forma que las dietas ricas en vegetales, como la dieta mediterránea (DM), pueden reducir el riesgo de ECV al mejorar el sueño a través de cambios en la ingesta de triptófano, aminoácido que es un precursor de la melatonina y la serotonina, las cuales influyen en la duración y calidad del sueño. Las mejoras del sueño pueden actuar para reducir las ECV. Otro mecanismo que también se ha sugerido para explicar la relación entre el sueño y las ECV es el microbioma intestinal (St-Onge MP & Zuraikat FM, 2020).

En la revisión sistemática y meta-análisis de Yin J et al llegaron a la conclusión de que tanto una corta como una larga duración del sueño está asociada con un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas y con un aumento de eventos cardiovasculares (Yin J et al, 2017).

En otra revisión sistemática y meta-análisis de Kwok CS et al, llegaron a la conclusión de que había una asociación significativa entre desviaciones en la duración del sueño y mortalidad, así como también eventos cardiovasculares adversos. Encontraron también evidencia de que una duración del sueño por encima de la recomendada (entre siete y ocho horas) se asoció con un grado moderado de daño en comparación con una duración de sueño menor de lo recomendado. Además, también observaron que cuanto mayor es la divergencia de las duraciones de sueño recomendadas, mayor es la asociación por daño cardiovascular y mortalidad (Kwok CS et al, 2018).

Dentro de las identificaciones de las alteraciones del sueño, particularmente el AOS impacta o covaría con numerosos resultados de salud y procesos fisiológicos, particularmente en las ECV. La PA y la frecuencia cardíaca normalmente cambian a lo largo del período de sueño, y la evidencia de la investigación ha identificado respuestas cardiovasculares adversas a los trastornos del sueño, particularmente al AOS y su hipoxia intermitente asociada a fragmentación del sueño. En particular, el colapso repetitivo de las vías respiratorias superiores y el intercambio de gases alterado con hipoxia intermitente resultó en la interrupción del sueño y el intercambio de gases alterado. Se demostró que los aumentos asociados en la actividad simpática resultan en elevaciones agudas de la PA, liberación de mediadores inflamatorios, lipólisis y empeoramiento de la resistencia a la insulina. La remodelación cardíaca, común en pacientes con AOS, se atribuyó a exposiciones de hipoxemia, exceso de catecolaminas, elevación de presión sanguínea y cambios de presión intratorácica que afectan a las presiones transmural de pre y poscarga y de la aurícula y ventrículo izquierdos (Drager LF et al, 2017).

La evidencia observacional muestra que el AOS ocurre comúnmente tanto en población general como en pacientes con ECV, y se asocia con morbilidad y mortalidad coronaria y cerebrovascular, sugiriendo la posibilidad de apuntar al AOS como un nuevo factor de riesgo cardiovascular y modificable. El reconocimiento de la alta frecuencia de otros trastornos del sueño que ocurren en pacientes con ECV, sugiere el potencial beneficio de considerar la salud del sueño como un componente fundamental en el manejo de la salud cardiovascular, alentando la consideración de incluir los trastornos del sueño entre los diez principales factores de riesgo de ECV potencialmente modificables (Drager LF et al, 2017).

El AOS es el más común de los trastornos respiratorios del sueño. La hipoxia intermitente observada en el AOS conduce a estrés oxidativo, aumento de la activación simpática, disfunción endotelial, picos de PA, aumento en los niveles de marcadores inflamatorios circulantes e hipercoagulabilidad. Grandes oscilaciones intratorácicas negativas generadas por esfuerzos respiratorios obstruidos también colocan un considerable estrés mecánico en el corazón y en los grandes vasos sanguíneos. Todos estos cambios crean un entorno que tiene el potencial de promover la aterosclerosis y aumentar el riesgo de enfermedad de las arterias coronarias y ataque cerebrovascular (Sarkar P et al, 2018).

Las arritmias cardíacas son relativamente frecuentes en los pacientes con AOS. Más del 50% de los pacientes ha tenido al menos una vez una arritmia nocturna. El AOS ha sido predominantemente asociado con fibrilación auricular. Se ha postulado que el AOS proporciona “sustratos” tanto agudos como crónicos para el desarrollo de la fibrilación auricular. Los eventos obstructivos en el sueño conducen a grandes cambios en la presión intratorácica que resultan en el estiramiento de la pared delgada de las aurículas, y este estiramiento agudo altera las vías de conducción normal. La cronicidad del estiramiento auricular y la distensión progresiva mecánica auricular conducen a una remodelación de las aurículas. La activación simpática y la bradicardia vagal al final de una apnea provoca cambios electrofisiológicos y la combinación de lo anterior proporciona un entorno predisponente para la arritmiogénesis (Sarkar P et al, 2018).

Grandes estudios prospectivos bien diseñados han demostrado que la presencia de AOS aumenta el riesgo entre dos y tres veces más de accidente cerebrovascular. Los mecanismos potenciales que vinculan este trastorno del sueño con accidente cerebrovascular incluyen una alteración en la perfusión cerebral durante episodios apneicos, HTA inducida por el

trastorno, disrupción mecánica de las placas de la arteria carótida debido a los ronquidos y accidente cerebrovascular tromboembólico causado por fibrilación auricular inducida por AOS (Sarkar P et al, 2018).

El insomnio tiene una alta comorbilidad con las ECV. Aunque los mecanismos subyacentes a la asociación del insomnio con las ECV no están del todo determinados, varios son los que se han propuesto, entre los que se encuentran la desregulación del eje hipotálamo-pituitario, la modulación anormal del sistema nervioso autónomo y un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, de la inflamación sistémica y de la aterogénesis (Figura 1.52). Existe evidencia de que tanto la hormona ACTH y la secreción de cortisol aumentan en personas con insomnio, particularmente en aquellos con una duración corta del sueño, lo que sugiere un aumento de la actividad del eje hipotálamo-pituitario. Los estudios también demuestran una mayor actividad del sistema nervioso simpático, con niveles elevados de norepinefrina en plasma y orina, tanto en individuos con insomnio independientemente de la duración del sueño comparados con sujetos control, así como un aumento de la frecuencia cardíaca. Los datos epidemiológicos también han sugerido una asociación entre el insomnio y niveles elevados de PCR. También existe evidencia que sugiere que el insomnio puede contribuir a la depresión (Javaheri S & Redline S, 2017).

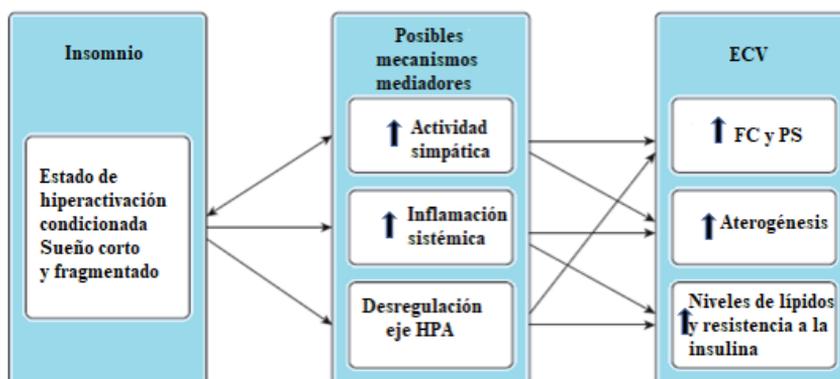


Figura 1.52 Diagrama de flujo sobre posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la relación entre insomnio y ECV (modificado de Javaheri S & Redline S, 2017).

Además del AOS y la duración de sueño como variables que tienen consecuencias cardiovasculares, otros tipos de trastornos del sueño también se ha visto relación y mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Respecto al trastorno conductual del sueño REM, la mayoría de los estudios sobre la asociación entre éste y el accidente cerebrovascular, incluyeron sujetos posteriores al accidente cerebrovascular, lo que limita las conclusiones sobre la direccionalidad. Sin embargo, un estudio de cohorte en China con 12000 sujetos, examinó la asociación de un probable trastorno de conducta de sueño REM y un incidente de accidente cerebrovascular. Los sujetos no habían tenido accidente cerebrovascular al inicio del estudio ni enfermedad de Parkinson, y fueron seguidos prospectivamente durante tres años. Observaron que los sujetos con trastorno de sueño REM tenían un mayor riesgo de sufrir accidente cerebrovascular (McDermott M et al, 2018).

Respecto al síndrome de piernas inquietas, no está claro si existe una asociación independiente entre él y el accidente cerebrovascular. Este síndrome es a menudo, al menos en los estudios publicados comórbido con

AOS, lo que complica la interpretación de los datos. Además, el accidente cerebrovascular y el síndrome de piernas inquietas pueden compartir factores de riesgo. En un estudio llevado a cabo en 4000 hombres en Suecia, se encontró que los sujetos que padecían este síndrome tenían 2,5 veces más probabilidades de notificar problemas cardíacos en comparación con los que no tenían el síndrome. También hubo una tendencia hacia una asociación entre este síndrome y la HTA. En otro estudio que siguió a casi 30000 personas profesionales de la salud, no se encontró asociación entre el síndrome de piernas inquietas y el riesgo de accidente cerebrovascular. En un análisis de dos estudios de cohorte prospectivos con población europea, tampoco se observó asociación entre el síndrome y el riesgo de accidente cerebrovascular. Hay estudios que sí encuentran relación y otros no, por lo que se necesita más investigación a este respecto (McDermott M et al, 2018).

La duración no saludable del sueño, considerada como una duración del sueño de menos de seis horas o más de ocho horas al día, se ha asociado con un incremento del riesgo de fibrilación auricular en el estudio de Morovatdar N et al. Ésta se considera la arritmia cardíaca más común observada en la práctica clínica. Puede inducir o exacerbar insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, tromboembolismo, infarto cerebral e insuficiencia renal crónica. Más del 1% de los adultos desarrollan fibrilación auricular y la prevalencia aumenta con la edad (Morovatdar N et al, 2019).

El accidente cerebrovascular es definido por la OMS como signos clínicos de rápido desarrollo de alteración focal de la función cerebral, que duran más de 24 horas o que causan la muerte sin otra causa aparente que la de origen vascular. Es la segunda principal causa de muerte en el mundo y la principal causa de discapacidad en el mundo. Cada año, 15 millones de personas sufren un ataque cerebral en el mundo. Cerca de seis millones

fallecen y otros cinco millones quedan permanentemente discapacitados. En estudios clínicos, tanto el sueño insuficiente como el excesivo, están asociados con un incremento de eventos cardiovasculares, incluyendo el accidente cerebrovascular, como se observó en la NHANES 2006-2011 (Figura 1.53). Un meta-análisis reciente informó de que una larga duración del sueño incrementaba el riesgo de accidente cerebrovascular, y otro meta-análisis observó que la duración menor o mayor de siete horas incrementaba el riesgo de accidente cerebrovascular y también la mortalidad por esta causa (Phua CS et al, 2017).

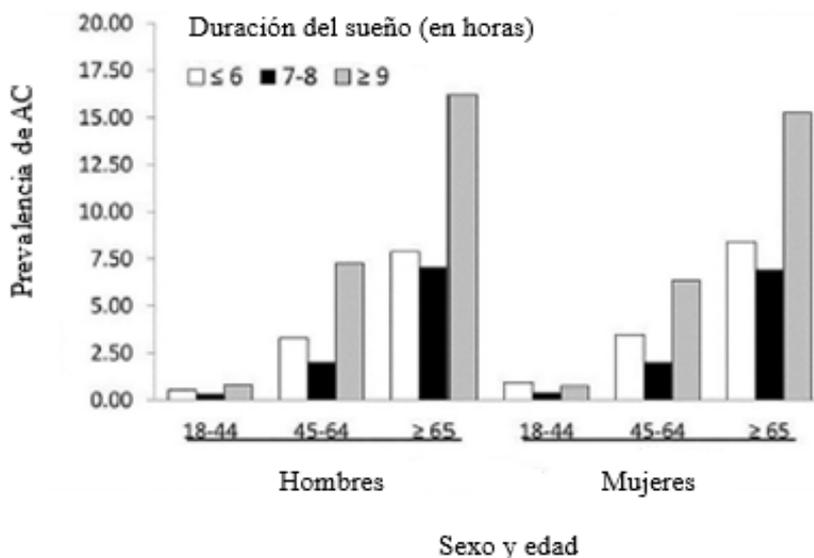


Figura 1.53 Prevalencia de accidente cerebrovascular según duración del sueño y edad y sexo. NHANES 2006-2011. AC: Accidente cerebrovascular (modificado de Phua CS et al, 2017).

La enfermedad coronaria, que comprende un espectro de manifestaciones agudas y crónicas, sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo, con una prevalencia creciente. La duración anormal de sueño ha sido identificada como un factor de riesgo de

enfermedad coronaria sobre la base de estudios epidemiológicos, que muestran una relación transversal consistente con una forma de “U”. Los encuestados del BRFSS que dormían menos de seis horas por noche o diez horas o más, tuvieron una prevalencia de enfermedad coronaria del 11,1% y 14,8%, respectivamente. Los encuestados que dormían entre siete y nueve horas, sin embargo, tuvieron una prevalencia menor (7,9%). Cuando las presentaciones clínicas de las enfermedades coronarias se consideran por separado, surge un patrón de riesgo heterogéneo. Tanto la duración del sueño de seis horas o menos como la de nueve horas o más se asociaron con mayores probabilidades de antecedentes de infarto de miocardio en una población finlandesa y en la cohorte de la Encuesta Nacional de Salud de EEUU (NHIS), pero solo las personas con la corta duración de sueño tienen una prevalencia ajustada significativa de infarto de miocardio utilizando los datos de la NHANES 2007-2008 (Covassin N & Singh P, 2016).

La enfermedad cerebrovascular se encuentra entre las principales causas de discapacidad a largo plazo y es responsable del 16,4% de las muertes cardiovasculares. En un meta-análisis se asoció un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular tanto por una corta duración de sueño como por una larga duración. Además, se ha visto en numerosos estudios la relación con una larga duración de sueño (Covassin N & Singh P, 2016).

Como se ha mencionado anteriormente, el ejercicio físico puede ser una opción viable para restaurar la cronodisrupción. Probablemente y debido en parte, al menos, a cambios en el músculo esquelético. Éste es un componente de los relojes periféricos que es influenciado funcionalmente por el reloj circadiano a través de señales de luz fótica. Genes del reloj central en el músculo esquelético regulan procesos biológicos tisulares específicos como los niveles diurnos y nocturnos de influencia de la actividad del músculo esquelético. La alteración circadiana se ha visto que causa efectos adversos en estos genes del reloj periférico, que resultan en

una disfunción del músculo esquelético. Cuando la ritmicidad circadiana es alterada en el músculo esquelético, se reduce la tolerancia a la glucosa y se producen cambios en la composición y funcionalidad muscular que tienen una correlación significativa con diabetes, ECV y cáncer. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor los mecanismos por los cuales el reloj circadiano influye en el funcionamiento del músculo esquelético (Hower IM et al, 2018).

La regulación y resincronización hormonal del reloj circadiano como resultado de la práctica de ejercicio aeróbico se ha relacionado con una calidad del sueño mejorada, frecuencia cardíaca más baja y menor PA. También se ha observado que gracias al ejercicio físico los niveles de cortisol bajan aún más por la noche que los niveles en las personas que no lo practican, así como también el ejercicio promueve la producción y liberación de melatonina, dando como resultado una mejor calidad del sueño. La duración y la intensidad exactas del ejercicio requeridas para alterar la ritmicidad circadiana no están determinadas. El ejercicio moderado aeróbico ayuda a reducir los factores de riesgo cardiovascular bajando la PA al menos en parte debido a la adaptación de la hipotensión post ejercicio físico (HPE). Aunque la influencia de este tipo de hipotensión y la estructura del sueño no está comprendida del todo, algunos estudios han encontrado que la fluctuación de la HPE fue mejor después de un ejercicio aeróbico por la tarde en vez de por la mañana. Sin embargo, cabe señalar que la HPE después del ejercicio por la mañana, puede ocultarse por el aumento circadiano de la PA que ocurre por la mañana. Los patrones de sueño también pueden tener su impacto en cuál sea la mejor hora para realizar el ejercicio físico. La duración del sueño y la hora de inicio de éste dependen del cronotipo de la persona. Los estudios han sugerido que la hora óptima para la realización del ejercicio dependerá del cronotipo de cada persona (Hower IM et al, 2018).

### 1.3.4 Hipertensión

La variabilidad de la presión sanguínea es una entidad que se caracteriza por las fluctuaciones continuas y dinámicas que ocurren en los niveles de PA a lo largo de toda la vida. La PA es un parámetro fisiológico caracterizado por fluctuaciones dinámicas continuas que ocurren en periodos de tiempo que van de segundos a años. Estas fluctuaciones son el resultado de una interacción compleja entre factores ambientales (estaciones, altitud, estrés), físicos (postura o volemia) y factores emocionales que inducen cambios en la PA; y mecanismos de regulación cardiovascular destinados a mantener la llamada homeostasis. La función de estos mecanismos es asegurar una perfusión constante adecuada a los diferentes órganos del cuerpo, en función de las demandas cambiantes (Parati G et al, 2018).

La HTA es cada vez más prevalente y se ha identificado ya como una epidemia en salud pública. Para prevenir y controlar mejor la HTA, se han de identificar tanto los factores de riesgo como los factores protectores de la alta presión sanguínea y deben modificarse los hábitos de vida no saludables (Jiang W et al, 2018).

La HTA es un determinante importante de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (Mansukhani MP et al, 2019). Los pacientes con HTA son más susceptibles de padecer ECV (Lo K et al, 2018), ya que posiblemente es el factor de riesgo individual más importante para las ECV (Sarkar P et al, 2018). También es un importante factor de riesgo independiente de ECV, como son la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. Por tanto, el diagnóstico precoz, la prevención y el manejo óptimo de la HTA son esenciales (Cappuccio FP, 2020).

Aproximadamente un tercio del total de los adultos del mundo son afectados cada año por la HTA (Wang Q et al, 2012). El número de adultos con HTA en el mundo varió de 594 millones en 1975 a 1,13 millones en 2015, y se prevén 1,5 millones para el año 2025 (Cappuccio FP, 2020).

La HTA representa una carga económica significativa para el sistema de salud, y sigue siendo la enfermedad cardiovascular más prevalente en el mundo, contribuyendo sustancialmente a la morbilidad y mortalidad cardiovascular (Palagini L et al, 2013). Aunque la conciencia, tratamiento y control de la HTA ha mejorado, el éxito de estas medidas es inaceptablemente bajo (Wang Q et al, 2012).

La medición de la PA es uno de los elementos básicos del manejo del paciente. Ésta está determinada por el volumen expulsado por el corazón en las arterias, la elasticidad de las paredes de las arterias y la velocidad con la que fluye la sangre por las arterias (Magder S, 2018).

La tensión arterial también se ve influenciada por los ritmos circadianos. La variación de la PA durante 24 horas normalmente sigue un patrón, con un pico en las primeras horas de la mañana y una disminución por la noche, conocida como inmersión (“*dipping*”). Esta variación circadiana es resultado de un ritmo circadiano endógeno, que ejerce su pico alrededor de las 21 horas. En general, la PA comienza a disminuir a partir de la noche en adelante, alcanza su punto más bajo alrededor de la medianoche y se eleva justo después del despertar en la mañana. En general, tanto en personas sanas como en personas con HTA, la PA disminuye. Además, se conoce como “*dipper*” a la persona que tiene una disminución saludable de la PA entre un 10 y un 20%. Una persona no *dipper* sería la que sufre una disminución menor del 10% y, por otro lado, una persona sería *dipper* extremo si su variación supera el 20%. Finalmente sería “*riser*” una persona que tiene el ritmo invertido, de modo que tendría mayor PA

por la noche. Para desentrañar en qué tipología se encontraría una determinada persona, solo es necesario medir varios días la PA por la mañana y por la noche. Si tras las oportunas mediciones, la persona en cuestión fuese tanto *riser* como *dipper extremo*, ésta debería consultar a un especialista (Garaulet M, 2017; Capuccio FP, 2020).

En los últimos años, se ha reconocido que la PA nocturna es en general un mejor predictor de eventos de ECV fatales y no fatales (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, muerte por ECV) y daño orgánico que la PA diurna en HTA y pacientes con trasplante renal. Por tanto, la HTA nocturna ha de convertirse en un objetivo terapéutico importante para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con HTA (Cappuccio FP, 2020). Además, ya se ha observado en algunos estudios que el tratamiento de la HTA nocturna mejora la reducción del riesgo cardiovascular (Hermida RC et al, 2019).

El aumento de la PA dentro de las dos horas posteriores al despertar se asocia con un 22% más de probabilidad de accidente cerebrovascular, independientemente de la PA promedio de 24 horas. El aumento de la PA matutina no es el único riesgo, ya que la PA nocturna alta (falta de descenso de la PA nocturna) es un indicador sensible de mortalidad cardiovascular, con un 21% más de riesgo por cada aumento de 10mmHg en la PA sistólica nocturna y aumento de riesgo del 9% por cada aumento de 5 mmHg en la PA diastólica nocturna (Thosar SS et al, 2018).

Diversos estudios prospectivos han demostrado de forma concordante que la elevación en la media de descanso de la PA constituye un factor de riesgo cardiovascular significativo e independiente de la PA clínica, o de las medias de actividad o de 24 horas derivadas de la monitorización ambulatoria de la PA. Además, múltiples ensayos clínicos de cronoterapia documentan, con pocas discrepancias debidas a

deficiencias metodológicas, mayor eficacia en la reducción de la PA durante el sueño cuando los antihipertensivos se ingieren al acostarse en lugar de al levantarse. Estudios prospectivos recientes indican también que la cronoterapia antihipertensiva al acostarse reduce el riesgo de eventos cardiovasculares no solo en la población general, sino en los pacientes más vulnerables con edad avanzada, enfermedad renal, diabetes o HTA resistente. En su conjunto, estos estudios indican la necesidad de establecer una nueva definición de HTA, así como el requisito de estrategias adecuadas para su tratamiento (Hermida RC et al, 2020).

La cronobiología médica es el estudio de los ritmos biológicos en medicina. La cronofarmacología es el estudio del impacto del tiempo de administración del fármaco en relación con la fase de los ritmos biológicos en la farmacocinética y farmacodinámica. La cronoterapia es la sincronización de tratamiento con ritmos biológicos para optimizar los beneficios y/o minimizar, evitar reacciones adversas (Hermida RC et al, 2020).

Las diferentes etapas del sueño están asociadas con una variabilidad significativa en la función cardiovascular, que está medida por cambios marcados en el equilibrio entre dos componentes del sistema autónomo: el parasimpático y el simpático. El control autónomo de la circulación es esencial para garantizar un flujo sanguíneo adecuado a los órganos vitales mediante ajustes constantes de la PA, la frecuencia cardíaca y la redistribución del flujo sanguíneo. Las fluctuaciones en los componentes del sistema nervioso autónomo se sincronizan con la actividad electroencefalográfica durante el despertar o en diferentes etapas del sueño. Como resultado, estos pueden conducir a varias consecuencias cardiovasculares en aquellos que tienen una enfermedad cardíaca subyacente o trastornos respiratorios del sueño (Jafari B, 2017).

Varios mecanismos subyacen a la relación entre un sueño inadecuado y una alteración de la PA. La restricción del sueño altera la balanza autónoma e incrementa la actividad del sistema nervioso simpático y los niveles circulantes de catecolaminas. Alteraciones en la duración del sueño también afectan la ritmicidad circadiana y contribuyen a que el patrón de PA no descienda y que aumenta la variabilidad de la PA. También se ha relacionado el estrés con el mayor consumo de sal, con el consiguiente posible aumento de la PA (Lattanzi S et al, 2018).

La duración del sueño, particularmente el sueño corto, puede influir en la PA a través de un equilibrio autónomo alterado, desequilibrios hormonales, aumento de la adiposidad y disfunción metabólica y ritmos circadianos alterados. Los estudios observacionales indican que el sueño corto y largo se asocia con riesgo de HTA, disminución de la profundidad del sueño nocturno y elevación de la PA matutina, pero la evidencia es más fuerte para el sueño corto. La restricción experimental del sueño aumenta la PA, mientras que la extensión del sueño puede reducir la PA en pacientes prehipertensos. Las mujeres y las personas pertenecientes a minorías étnicas son más propensos a los efectos del sueño corto sobre la PA. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar la asociación del sueño evaluado objetivamente con el nivel y el patrón diurno de la PA y determinar la influencia del sexo y el género y la etnia en este ámbito (Makarem N et al, 2019).

Los posibles mecanismos subyacentes de la relación entre la disrupción del sueño, duración corta del sueño e insomnio con la HTA pueden ser comunes a todas estas alteraciones. El sueño tiene importantes funciones homeostáticas, incluyendo efecto supresor del sistema originado por el estrés y en el sistema proinflamatorio. Así pues, tanto la reducción del sueño como el insomnio se asociarían con cambios el sistema que regula

el estrés, activaría el sistema nervioso simpático y también las vías metabólicas de proinflamación (Figura 1.54) (Palagini L et al, 2013).

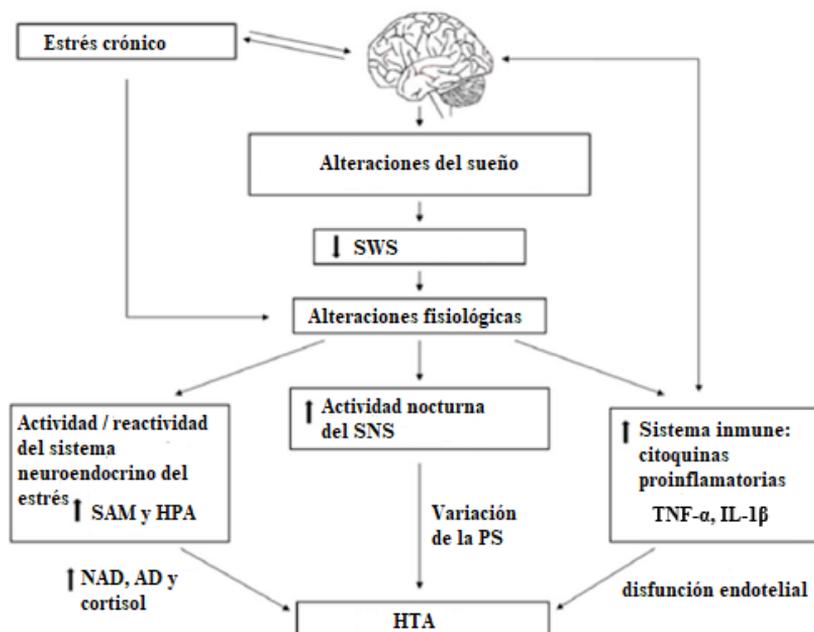


Figura 1.54 Esquema de la relación entre la alteración del sueño, el estrés, el sistema HPA, el sistema SAM, el SNC simpático, inflamación e HTA. AD: Adrenalina; HPA: Eje hipotalámico-pituitario-adrenal; HTA: Hipertensión; IL: Interleucina; NAD: Noradrenalina; PS: Presión sanguínea; SAM: Eje simpático-adrenal-medular; SNS: Sistema nervioso simpático; SWS: Sueño de ondas lentas; TNF: Factor de necrosis tumoral (modificado de Palagini L et al, 2013).

En el estudio de Jiang W et al, donde evaluaron la HTA en adolescentes con la duración del sueño, observaron que la corta duración del sueño era un factor de riesgo para el desarrollo de HTA, sobre todo en adolescentes varones (Jiang W et al, 2018).

En el meta-análisis de Wang Q et al observaron una asociación entre la corta duración del sueño y un incremento de la HTA en la población general, así como también con la incidencia de HTA en los sujetos menores

de 65 años. Además, la duración prolongada del sueño podría estar relacionada con la prevalencia de HTA, especialmente en los sujetos menores de 65 años también (Wang Q et al, 2012).

Respecto a la calidad del sueño, el meta-análisis de Lo K et al, analizó la relación de la PA con ésta. Descubrieron que las personas con pobre calidad del sueño tenían mayor probabilidad de padecer HTA. También hallaron que las personas que dormían peor tenían una PA diastólica y sistólica más altas (aunque esta última sin significación estadística). Además, las personas que ya tenían diagnosticada la HTA dormían peor que los que no padecían esta patología (Lo K et al, 2018).

Varios estudios han asociado diversos trastornos relacionados con el sueño con el aumento de la PA, como son el síndrome de apnea del sueño (el más documentado), el síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de las piernas durante el sueño, el bruxismo, la narcolepsia-cataplexia y el trastorno del comportamiento del sueño REM (Mansukhani MP et al, 2019).

También se ha observado una relación entre el insomnio y la HTA. Sin embargo, debería de existir en el futuro estudios longitudinales que abordasen el análisis del insomnio en pacientes con HTA utilizando medidas ambulatorias objetivas del sueño y PA durante el ciclo del sueño-vigilia de 24 horas (Bathgate CJ & Fernández-Menoza J, 2018).

Respecto a la asociación entre la presencia de AOS con la HTA, se ha observado que esta asociación es más relevante entre hombres caucásicos con AOS (Hou H et al, 2018). En los pacientes con AOS tratados con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o dispositivos de avance mandibular se ha visto una reducción de la PA, aunque con un efecto general modesto (Pengo MF et al, 2020). Esta asociación del AOS con la HTA también se ha visto en niños (DelRosso LM et al, 2020).

La HTA podría reducirse mediante el tratamiento del AOS, del índice de desaturación de oxígeno y de los ronquidos, así como con una adecuada duración del sueño. Más estudios de mayor calidad son necesarios para acabar de confirmar esta asociación (Han B et al, 2020).

AOS e HTA comúnmente coocurren: la prevalencia reportada del AOS entre los pacientes con HTA varía entre un 20-40%, aumentando al 70% en aquellos con farmacoresistencia a la HTA. La asociación entre AOS e HTA ha sido objeto de investigación en poblaciones tanto comunitarias como clínicas, en un intento de ver si las dos condiciones pueden estar relacionadas causalmente. La mayoría de los estudios transversales indican que el riesgo de HTA incrementa conforme aumenta la severidad de este tipo de trastorno del sueño (Sarkar P et al, 2018).

En el estudio de McMahon DM et al observaron que, en adultos jóvenes sanos, el cronotipo matutino tenía mayor riesgo de obesidad e HTA que aquellos adultos jóvenes con un cronotipo intermedio (McMahon DM et al, 2019).

En individuos que trabajan por turnos se han observado valores de PA por la noche parecidos a los valores típicos más altos de PA que se presentan por la mañana (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

La literatura científica existente sobre el sueño y las ECV es muy limitada. La evidencia más fuerte se encontró con la obesidad, la resistencia a la insulina y la HTA. Sin embargo, no está claro que interviniendo la duración del sueño en niños y adolescentes se mejoraría la obesidad, HTA o la resistencia a la insulina (Fobian AD et al, 2018). Existe evidencia muy limitada de que el tratamiento de los trastornos del sueño pueda ser beneficioso para reducir la PA, principalmente porque esta cuestión ha recibido muy poca atención (Mansukhani MP et al, 2019). Se necesita investigación adicional utilizando métodos más estandarizados y medidas

más objetivas para determinar si realmente existe una relación causal entre el sueño y el riesgo cardiovascular (Fobian AD et al, 2018).

### **1.3.5 Cáncer**

Según el diccionario médico conciso de Oxford, los cánceres son neoplasias malignas (que incluyen tanto el carcinoma como el sarcoma), que surgen de la división anormal e incontrolada de las células y que invaden y destruyen el tejido circundante. No obstante, durante la última década, un nuevo paradigma ha comenzado a surgir en la investigación de tumores. Uno que ve el cáncer no como una enfermedad centrada exclusivamente en la población central de células malignas neoplásicas, sino más bien como una condición caracterizada por una desalineación fundamental de todo el medio celular (Nurmik M et al, 2020).

Es la segunda causa de muerte a nivel mundial (Figura 1.55), y también en EEUU y Europa (Badía X et al, 2019). En España es la primera causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres (INE, 2019). La carga total del cáncer en España en el año 2015 fueron 5458 millones de euros, y se espera que este coste aumente debido al aumento de la longevidad en la población española (Badía X et al, 2019).

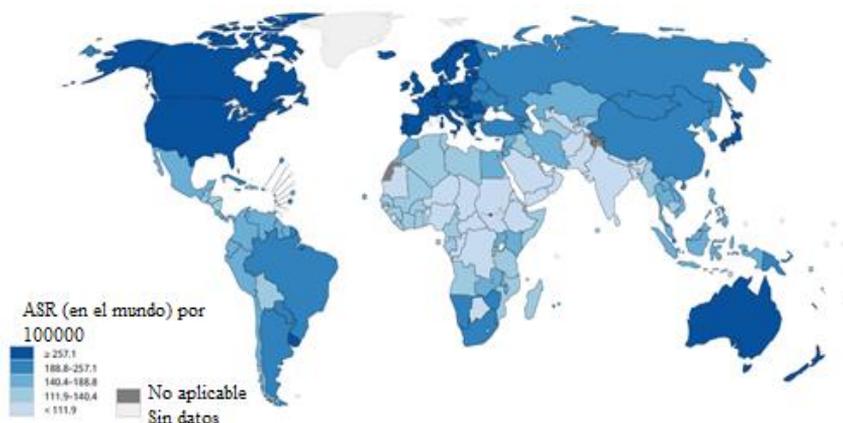


Figura 1.55 Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad en el mundo en 2020 (todos los cánceres, todas las edades, ambos sexos). ASR: Ratios de incidencia estimada por edad (modificado de OMS, 2020).

Según Simón Martín C y Sánchez-Muniz FJ, tanto el inicio como el desarrollo de esta enfermedad son el resultado, al menos parcialmente, de la cronodisrupción. En pacientes con cáncer colorrectal se ha visto una asociación entre ritmos bien reglados y mejor calidad de vida y respuesta a la terapia, así como una mayor supervivencia. También se ha observado cierta evidencia entre el trabajo nocturno y el riesgo de cáncer de colon, pulmón, páncreas y endometrio, entre otros. Esto se atribuye a la alteración que habría debido a las alteraciones en la secreción de melatonina y cortisol (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017). También se ha observado una contribución de la disrupción de los ritmos circadianos (tanto sistémica como somática) en la progresión del cáncer de pulmón (Papagiannakopoulos T et al, 2016).

Los tumores alteran la actividad de las células en su microambiente local y en los órganos distales para evadir el sistema inmunológico y encontrarse demandas metabólicas. De esta forma, los tumores presentan

una heterogeneidad y desafío fisiológico dinámico, donde el daño colateral de la respuesta del huésped contribuye a problemas debilitantes como fatiga, sueño y alteraciones circadianas, alteraciones del equilibrio energético, inflamación, reducción de la ingesta de alimentos, anorexia, caquexia, etc. De estos, la interrupción del sueño se encuentra entre el más común, especialmente en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama. Desafortunadamente, el mal sueño se asocia con un deterioro en la calidad de vida y la mortalidad del paciente (Walker II WH & Borniger JC, 2019).

La disrupción circadiana estuvo implicada en las cadenas de causalidad del cáncer cuando la Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC) clasificó el trabajo por turnos, que implica una alteración circadiana, como probablemente cancerígeno en el año 2007, citando la alteración de la melatonina y el sueño deficiente como posibles mecanismos cocausales. En la década siguiente, los estudios epidemiológicos sobre conceptos causales asociados con la alteración circadiana no fueron concluyentes. De hecho, debido a esta carencia existente en el número de estudios epidemiológicos en seres humanos, la IARC no incluyó el trabajo por turnos en el primer grupo de evidencia científica (Erren TC & Lewis P, 2019).

La compleja red de comunicación entre el reloj circadiano y la tumorigénesis apenas está comenzando a desenmarañarse (Figura 1.56). En la base hay una fuerte evidencia epidemiológica que implica la alteración circadiana con el cáncer. Varias líneas de evidencia genética de estudios de laboratorio conectan la alteración de la maquinaria molecular circadiana con linfoma, cáncer de pulmón y otros tipos de tumores. Curiosamente, la evidencia preliminar respalda una conexión circadiana con el metabolismo del cáncer, de una manera autónoma celular impulsada por oncogenes. Dado que las células cancerosas utilizan nutrientes a una alta tasa metabólica, se puede prever que el reloj circadiano puede controlar varias

vías. Sin embargo, queda por determinar cómo el reloj puede incidir en tales vías, incluido el metabolismo y la disponibilidad de los aminoácidos, la vía de las pentosas-fosfato y otros mecanismos de generación de energía intracelular que potencialmente pueden ser secuestrados por las células cancerosas. Varias rutas metabólicas son dinámicamente circadianas y, por lo tanto, el momento en el que se produce la orientación terapéutica puede ser crítico. Además, varias líneas de evidencias apuntan a la reutilización sistémica de nutrientes como un medio para eludir los requisitos típicos de energía para mantener una mayor proliferación celular en el cáncer. Estas ideas que se centran en el reloj circadiano deben considerarse al desarrollar enfoques farmacológicos para apuntar al metabolismo tumoral para dictar la supervivencia y la proliferación (Masri S & Sassone-Corsi P, 2018).

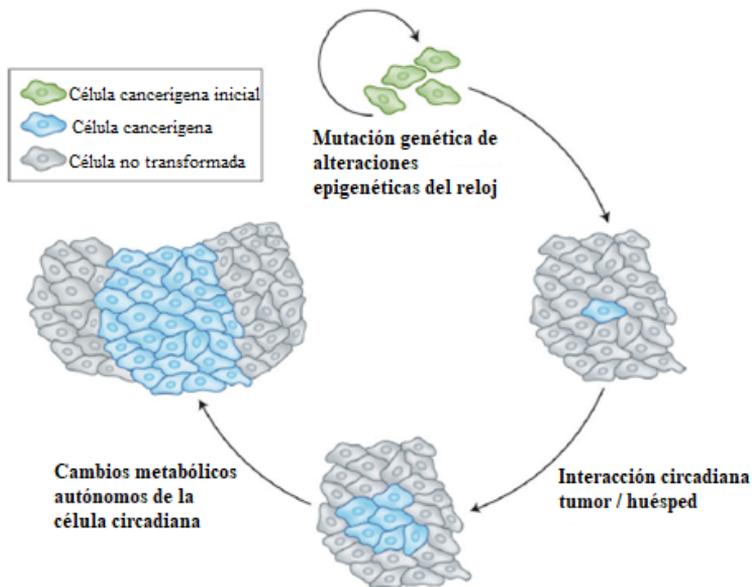


Figura 1.56 Regulación circadiana de la iniciación y progresión tumoral (modificado de Masri S & Sassone-Corsi P, 2018).

El entorno del tumor puede extenderse más allá del microambiente a un enfoque a nivel de sistemas, que examine las interacciones entre el tumor y el huésped que son especialmente relevantes para el reloj metabólico circadiano (Figura 1.57). El “macroambiente” tumoral consta de metabolitos y otros factores secretados por los tumores, como citoquinas y quimiocinas, que circulan en la sangre. La evidencia acumulada ilustra el papel importante que puede desempeñar este macroambiente tumoral en conectar el metabolismo sistémico y la proliferación celular (Masri S & Sassone-Corsi P, 2018).

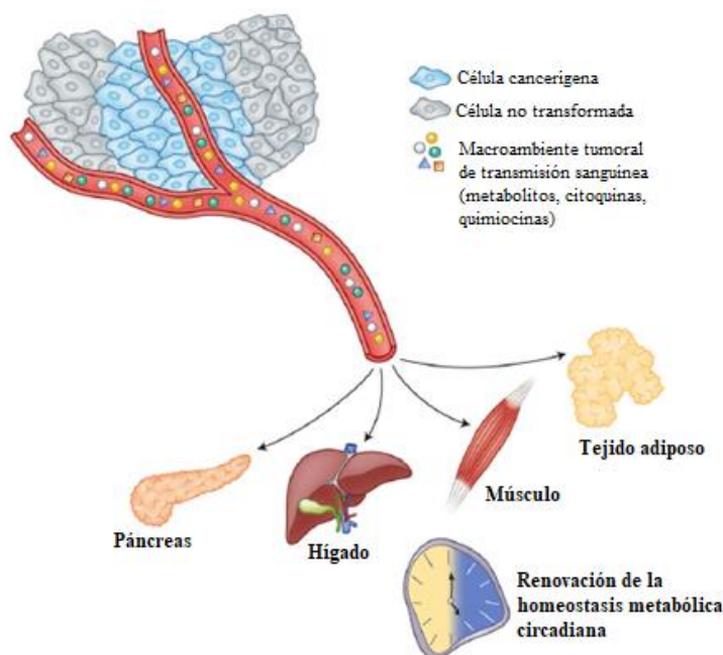


Figura 1.57 Comunicación tumor-huésped que involucra tejidos metabólicos circadianos (modificado de Masri S & Sassone-Corsi P, 2018).

Los genes reguladores de los relojes circadianos juegan un papel crucial en el cáncer. En general, la expresión de los genes del reloj

circadiano se redujo en tejidos tumorales y se correlaciona con su hipermetilación (Liu Z et al, 2019).

La evidencia epidemiológica entre la duración del sueño y el riesgo de cáncer es controvertida, mostrando estudios con efectos nulos, positivos o negativos. Además, la relación dosis-respuesta para diferentes categorías cuantitativas de la duración del sueño en los estudios no está muy clara (Chen Y et al, 2018).

En el meta-análisis de Chen Y et al no observaron una asociación significativa entre una duración corta o larga de sueño con el riesgo de cáncer. Sin embargo, la corta duración del sueño sí aumentaba el riesgo de cáncer en asiáticos y la duración larga del sueño aumentaba mínimamente el riesgo de cáncer de colon. Se requerirían estudios prospectivos para confirmar los hallazgos y a largo plazo sería bueno realizar ensayos clínicos aleatorizados para establecer causalidad y dilucidar los mecanismos subyacentes entre la duración del sueño y el riesgo de cáncer (Chen Y et al, 2018).

Diferentes mediciones de la calidad del sueño causarían variables tasas de incidencia de trastornos del sueño en las mismas muestras de población. Debido al alto coste de técnicas de medición de sueño en laboratorio, la actigrafía puede ser una alternativa válida. Las evaluaciones subjetivas también tienen una alta sensibilidad y especificidad para evaluar la calidad del sueño en la vida diaria de los pacientes. Así, las mediciones subjetivas deben combinarse con mediciones objetivas para mejorar la fiabilidad. Además del cáncer en sí, la quimioterapia es una de las posibles razones para explicar por qué los pacientes con cáncer tienen una alta tasa de incidencia de pobre calidad del sueño. La razón de la alta prevalencia de trastornos del sueño en las pacientes con cáncer de mama es que muchas pacientes han tenido trastornos del sueño antes de los tratamientos. Se debe

realizar una consideración integral para comprender las alteraciones del sueño en pacientes con cáncer, en lugar de simplemente considerar los efectos del tratamiento del cáncer y el cáncer en sí. En vista de los devastadores efectos de los trastornos del sueño en la calidad de vida de los pacientes con cáncer, más esfuerzos deben tomarse para mejorar la calidad del sueño antes de la terapia con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes (Chen D et al, 2018).

Se ha acumulado evidencia que ha sugerido el papel del sueño en el inicio y la progresión del cáncer (sobre todo en el cáncer de mama). De hecho, los pacientes con cáncer y los supervivientes de cáncer con frecuencia no duermen bien. La etiología de la interrupción del sueño inducida por el cáncer es en gran parte desconocida (Walker II WH & Borniger JC, 2019).

En el meta-análisis de Lu C et al relacionaron la duración del sueño con la incidencia de cáncer de mama. Observaron que las mujeres con una larga duración del sueño tenían más riesgo de padecer este tipo de cáncer, especialmente las que poseían el receptor de estrógeno positivo (Lu C et al, 2017).

En el meta-análisis de Liu R et al quisieron ver si había alguna asociación entre la duración del sueño con el riesgo de cáncer de próstata. No la observaron. Ni una corta ni una larga duración del sueño se relacionó con mayor riesgo de este tipo de cáncer. Incluso mencionan que la duración larga de sueño podría tener un efecto protector en la incidencia de este tipo de cáncer (Liu R et al, 2020).

### 1.3.6 Otras complicaciones

#### 1.3.6.1 Alteraciones lipídicas

Los niveles modificados de ciertas hormonas, como el cortisol, afectan a los niveles de lipoproteínas aterogénicas induciendo negativamente en el perfil lipoproteico. Los glucocorticoides afectan a los niveles circulantes de lípidos, tanto colesterol como TG y a las lipoproteínas, tanto a las de baja densidad (LDL), como a las de alta densidad (HDL), conduciendo a un perfil lipídico y lipoproteico más aterogénico. Además, tienen la capacidad de disminuir la concentración de los receptores para LDL en células hepáticas, lo que conlleva un incremento de los niveles de colesterol LDL. Por otra parte, se ha visto que al administrar glucocorticoides también se ven afectadas las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en cuanto a su producción y secreción por el hígado, viéndose ambas incrementadas, lo que deriva a una situación de hipertrigliceridemia (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

El aumento del riesgo de morbilidad por ECV está relacionado con una disminución de las lipoproteínas HDL y un aumento de las LDL. Esta relación puede estar mediada por la edad y el sexo, ya que el metabolismo de este tipo de proteínas está asociado con las hormonas sexuales. En un estudio, se encontraron perfiles elevados de TG y LDL en mujeres japonesas que dormían menos de seis horas y más de ocho horas, y eran más bajos entre las mujeres que dormían de seis a siete horas. El riesgo de LDL alto fue bajo en los hombres que dormían ocho horas o más. La corta duración del sueño también se ha identificado como un factor de riesgo de hiperlipidemia e hipercolesterolemia en adolescentes. Aunque un estudio diferente halló relaciones con la hiperlipidemia solo en personas que duermen muy poco, esta asociación fue más evidente en blancos no hispanos y asiáticos (Grandner MA et al, 2016).

En la revisión sistemática de Kruisbrink M et al quisieron observar la relación entre la duración y la calidad del sueño con el nivel de lípidos sanguíneos. En revisiones sistemáticas anteriores, en las que se buscaba relación del sueño en la salud, tanto la corta como la larga duración del sueño estuvo fuertemente asociada con resultados para la salud, como las ECV. En el meta-análisis de Kruisbrink M et al no encontraron estos efectos. Es posible que los efectos de la duración del sueño sobre la salud cardiovascular no sean mediados por lípidos sanguíneos, sino a través de otras vías como la obesidad, la HTA y la inflamación. Sin embargo, un efecto de la duración del sueño sobre los niveles de lípidos en sangre sería biológicamente verosímil. La restricción del sueño se asocia con una secreción alterada de hormonas como la hormona del crecimiento, cortisol, leptina y grelina. Además, el sueño puede influir en el comportamiento alimentario y la AF. Esta presente revisión pues no encontró evidencia significativa para relacionar la duración del sueño con la dislipemia. Sin embargo, la heterogeneidad y el número limitado de estudios limitan la interpretación (Kruisbrink M et al, 2017).

Perfiles de lípidos en sangre caracterizados por colesterol total alto, colesterol LDL (c-LDL) alto y colesterol HDL (c-HDL) bajo y TG altos son factores de riesgo bien establecidos para ECV. También se asocian más comúnmente con otras anomalías metabólicas como obesidad, resistencia a la insulina y DMT2. Alguna evidencia longitudinal sugiere una asociación entre la corta duración del sueño y un patrón desfavorable de perfil de lípidos en sangre (Cappuccio FP & Miller MA, 2017). Sin embargo, aunque en una revisión de toda la evidencia disponible (Kruisbrink M et al, 2017) en la que se observó un aumento del 10% más de riesgo de desarrollar hipercolesterolemia en aquellos que duermen cinco horas o menos, esto no es suficiente para que haya una evidencia de un efecto independiente de la

privación del sueño en el metabolismo lipídico (Cappuccio FP & Miller MA, 2017).

### **1.3.6.2 Envejecimiento prematuro**

La edad afecta a la actividad del sistema circadiano, pues en edades avanzadas estos ritmos se definen por presentar amplitud reducida, fase anticipada, falta de sincronización entre los ritmos y un deterioro de la habilidad para la resincronización tras un cambio de hora. En el adulto, se ha observado que, en ciertas zonas del cerebro, como por ejemplo en el hipocampo, tiene lugar la formación de nuevas neuronas, la cual puede ser regulada por múltiples mecanismos, factores moleculares y señales, incluyendo, entre otros, factores de transcripción y regulación epigenética. Durante la neurogénesis en el adulto, neuronas quiescentes del hipocampo pueden abandonar la fase G0 y reentrar en el ciclo celular con el fin de producir nuevas neuronas, expresar componentes moleculares CLOCK (como PER2 y BMAL1) y mostrar un comportamiento proliferativo rítmico durante períodos de oscuridad. El número de células dividiéndose en el hipocampo decrece exponencialmente en la vida postnatal. No obstante, aunque el balance puede ser netamente negativo entre desaparición y neoformación de neuronas, este balance puede mejorarse netamente en la tercera edad por estimulación sensorial, ejercicio físico y aprendizaje. La evidencia existente del papel de control circadiano sobre la actividad mitótica de los precursores neuronales, sostiene que sea muy probable que, si se produce cronodisrupción, la neurogénesis se vea afectada, siendo posible que el envejecimiento por sí mismo sea un tipo de cronodisrupción. De hecho, entre otros efectos, existe evidencia de una reducción de la entrada de luz, recepción y transmisión de la luz azul y también reducción

por degradación del número y funcionalidad de las neuronas y de sus sinapsis (Simón Martín C & Sánchez-Muniz FJ, 2017).

A menudo, la causa subyacente de los trastornos del sueño se remonta a la desalineación circadiana entre los procesos fisiológicos internos y el ambiente externo. Donde esto se observa más quizás es en el proceso de envejecimiento. Conforme aumenta la edad biológica, el deterioro del funcionamiento diario conduce a la interrupción del reloj circadiano y la ritmicidad circadiana. No es coincidencia que estos cambios relacionados con la edad también se asocian con niveles hormonales alterados. De los muchos cambios rítmicos asociados con la edad, la interrupción del ciclo sueño-vigilia se informa comúnmente como resultado de ritmicidad circadiana alterada y niveles hormonales alterados. La incidencia de aumento de la vigilia en la noche y la somnolencia durante el día son síntomas de alteración circadiana en los ancianos, a menudo contribuyendo a resultados adversos, como caídas resultantes por somnolencia. Esta arritmicidad relacionada con la edad del ciclo de sueño-vigilia indica una disminución en la funcionalidad del SNC a nivel celular y circadiano resultante, lo que lleva a una amplitud reducida del ritmo circadiano a medida que avanza el envejecimiento. Es posible que esta amplitud disminuida aumente la tendencia de desincronización de la ritmicidad circadiana dentro del reloj central en la población anciana, posiblemente que conduce a una regulación hormonal alterada y patrones de excitación. Un estudio estimó que entre un 40% y un 70% de la población anciana se ve afectada por interrupciones crónicas del sueño como resultado de una desalineación circadiana. Las interrupciones en el ciclo de sueño-vigilia se han relacionado con disminución del rendimiento cognitivo, ECV y mayor vulnerabilidad a las enfermedades (Hower IM et al, 2018).

Los cambios en el sueño que van apareciendo con la edad se resumen en la Tabla 1.8 (Miner B & Kryger MH, 2017).

Tabla 1.8 Variables del sueño que aumentan o disminuyen con el envejecimiento (modificado de Miner B & Kryger MH, 2017).

	<b>Disminuyen</b>	<b>Aumentan</b>
<b>Parámetros del sueño</b>	Tiempo total de sueño Eficiencia del sueño Sueño de ondas lentas Sueño REM	Tiempo despierto después del inicio del sueño Latencia del sueño Número de despertares durante el sueño

### 1.3.6.3 Depresión

Los estudios prospectivos de observación y experimentales sugieren que el insomnio contribuye al inicio y al curso clínico del trastorno depresivo mayor. Por ejemplo, un estudio prospectivo basado en la población de 4547 adultos suizos encontró que entre el 17% y el 50% de los participantes con síntomas de insomnio que duraban dos semanas o más desarrollaban posteriormente un incidente de depresión. En otros estudios se ha observado que la disminución de los síntomas del insomnio gracias al tratamiento, mejoraba también la clínica del trastorno depresivo. Con respecto a la depresión y la duración del sueño, un meta-análisis de siete

estudios prospectivos que incluyeron 25272 personas informó que tanto la corta como la larga duración de sueño se asocian con la depresión incidente, a pesar de la heterogeneidad en la evaluación de la depresión y las categorías de duración del sueño. Los resultados fueron robustos al ajuste de los principales factores de confusión, incluidos los datos sociodemográficos y el IMC (Hall MH et al, 2018).

Los mecanismos exactos por los cuales las alteraciones del sistema circadiano pueden afectar a los cambios en el humor no están claros. Una de las posibles vías que se ha propuesto para dilucidar estos mecanismos es la modulación del sistema de la serotonina, que constituiría una vía a través de la cual el sistema circadiano regularía la vulnerabilidad a la depresión (Figura 1.58). La perturbación de este sistema interrumpiría los procesos circadianos y aumentaría la susceptibilidad a la depresión. Un objetivo futuro será determinar cómo la interacción de estos dos sistemas puede proporcionar nuevos objetivos terapéuticos para la depresión (Daut RA & Fonken LK, 2019).

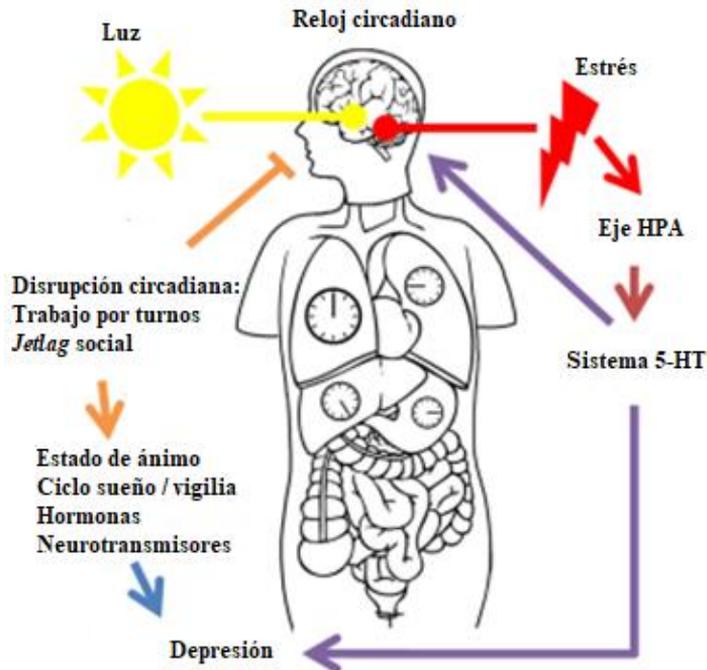


Figura 1.58 Esquema que resume la relación entre el sistema circadiano y sistemas de estrés en la regulación del estado de ánimo. HPA: Hipotálamo-pituitario-adrenal; 5-HT: Receptor de serotonina (modificado de Daut RA & Fonken LK, 2019).

#### 1.3.6.4 Estrés

Una gran cantidad de evidencia ha documentado asociaciones transversales y prospectivas entre el estrés y el sueño. Por ejemplo, la alteración del sueño se ha asociado con numerosos índices de estrés psicológico, incluido el estrés académico, los acontecimientos vitales estresantes, la tensión laboral y financiera, el nivel socioeconómico más bajo, la pobreza, la discriminación y el trato injusto, entre otros. La dificultad para mantener el sueño evaluado objetivamente, medida por la vigilia después del inicio del sueño, es la dimensión del sueño que se asocia

de manera más confiable con el estrés en estudios trasversales y prospectivos. Se ha demostrado que la privación experimental del sueño modula respuestas fisiológicas como la PA, frecuencia cardíaca y cortisol al estrés agudo de laboratorio (Hall MH et al, 2018).

#### **1.3.6.5 Inflamación**

Los mecanismos inflamatorios contribuyen al riesgo de un amplio espectro de condiciones médicas. Los aumentos en los marcadores circulantes de inflamación, como la PCR, la interleucina-6 (IL-6), HTA, aumento de peso en adultos mayores y DMT2 predicen eventos cardiovasculares. Sin embargo, es difícil sacar conclusiones sólidas sobre los efectos del sueño sobre la inflamación, dada la variedad de estudios con diferencias en la caracterización de la alteración del sueño, los diferentes métodos de evaluación utilizados para evaluar la alteración del sueño (es decir, la calidad del sueño, las quejas del sueño, duración del sueño) y diversos marcadores de inflamación. La evaluación sistémica de las asociaciones entre la alteración del sueño y la duración del sueño, así como la privación experimental del sueño sobre los resultados inflamatorios y los tamaños de los efectos relacionados no se ha realizado previamente. En el estudio de Irwin MR et al observaron que la interrupción del sueño y la larga duración del sueño, pero no la corta duración del sueño, están asociadas con un incremento en los marcadores de inflamación sistémica (Irwin MR et al, 2016).

## 1.4 Sueño, cronobiología y estilo de vida

### 1.4.1 Actividad física

Los beneficios de la AF en la salud cardiovascular y en combatir el proceso de envejecimiento son multifacéticos (Lavie CJ et al, 2019). Existe evidencia de estudios de alta calidad para apoyar la asociación positiva entre niveles elevados de AF y mejora de la salud en adultos mayores. En todo el mundo, según la OMS, alrededor de 3,2 millones de muertes al año se atribuyen a la inactividad. En países industrializados donde la gente vive más tiempo, los niveles de enfermedades crónicas van aumentando y los niveles de AF van declinando (Taylor D, 2014).

Los factores clave para mejorar la salud son el ejercicio a un nivel moderado vigoroso durante al menos cinco días por semana e incluyendo ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento. Pocos adultos mayores alcanzan el nivel de AF que viene acompañado de mejoras para la salud. La guía de la OMS *Recomendaciones globales de AF para la salud* incluía recomendaciones de AF para adultos mayores. El Colegio Americano de la Medicina del Deporte también tenía semejantes recomendaciones. Un mensaje clave de estas recomendaciones es al menos realizar 150 minutos de AF aeróbica de intensidad moderada o 75 minutos de actividad aeróbica de intensidad vigorosa a la semana, ya que esto es lo requerido para obtener beneficios en la salud para los adultos mayores. Además, otra recomendación es que la AF aeróbica debe realizarse en periodos de al menos diez minutos. Para obtener beneficios adicionales para la salud, realizar hasta 300 minutos de intensidad moderada o 150 min de AF aeróbica de intensidad vigorosa o una combinación equivalente. Las personas con movilidad reducida deben hacer ejercicio de equilibrio para prevenir caídas tres o más días a la semana. Y en el caso de que no se puedan

llevar a cabo estas recomendaciones por sus condiciones de salud o diferentes motivos, deben ser tan físicamente activos como puedan (Taylor D, 2014).

En el estudio de Ryan DJ et al con 93 participantes adultos mayores observaron que las personas que realizaban diez minutos al día de AF moderada-vigorosa tenían mejores parámetros bioquímicos, por lo que llegan a la conclusión de que sería recomendable realizar al menos este nivel de AF para mejorar la salud de las personas (Ryan DJ et al, 2019).

Paralelamente a la cada vez más alta prevalencia de la corta duración del sueño, encontramos el mismo panorama respecto a la cantidad diaria de ejercicio físico recomendada. En la NHIS del año 2015, observaron que desde 1997 hasta el año 2015, más de la mitad de los adultos no cumplieron con el requisito mínimo de AF aeróbica diaria y solo una quinta parte de la población cumplió los requisitos mínimos de AF tanto aeróbica como anaeróbica diaria. Del año 1988 al año 2010, el porcentaje de mujeres que no hacían ejercicio físico en su tiempo libre pasó del 19,1% al 51,7%, observando un incremento parecido en los hombres, que pasaron de 11,4% al 43,5% (Dolezal BA et al, 2017).

La AF y la calidad del sueño se han asociado constantemente con la calidad de vida. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta relación no están todavía bien reconocidos (Gothe NP et al, 2020). Aunque la función fisiológica del sueño en los procesos hormonales y metabólicos no está completamente reconocida, esto no quita que el ejercicio físico se vea en la actualidad como una intervención efectiva para mejorar tanto la cantidad como la calidad de sueño de las personas (Dolezal BA et al, 2017).

El estudio transversal de Zhu G et al llevado a cabo en más de 80000 adultos de mediana edad del Reino Unido, vieron que los pacientes mayoritarios eran los que dormían entre seis y siete horas (33,5%). Las

mujeres tuvieron una duración del sueño objetiva más larga que los hombres. La duración del sueño objetiva de menos de seis horas correlacionaba con mayor edad, privación social y alta ingesta de café. También observaron que los que dormían entre seis y siete horas eran los que más físicamente activos estaban. Así pues, la corta duración del sueño determinada objetivamente se asoció con el sexo masculino, edad avanzada, bajo estatus social y alto consumo de café. Una relación inversa en forma de “U” también se estableció entre el sueño y la AF (Zhu G et al, 2019).

En otro estudio se observó que reemplazar 30 minutos de actividad sedentaria en adultos mayores por 30 minutos de AF de intensidad ligera mejoró parámetros del sueño. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la calidad del sueño cuando esta AF de intensidad ligera se sustituyó por una de intensidad alta (Seol J et al, 2020).

En un estudio en 152 adultos mayores (53-101 años), donde querían ver la relación entre la calidad del sueño y la AF, observaron que los que se comprometían a realizar un día una mayor cantidad de AF, al día siguiente era más probable que hiciesen una AF mayor que la que solían realizar. Las noches en las que los individuos tenían una latencia de sueño prolongada fueron seguidas de noches en las que también tenían una latencia prolongada del sueño. Por el contrario, las noches en las que los individuos durmieron durante un largo período de tiempo fueron seguidas de noches en las que durmieron relativamente menos que sus promedios. Cuando participaban en una gran cantidad de AF durante el día, tendían a dormir más que la noche siguiente. Por lo tanto, aumentar la AF podría aumentar la duración del sueño en adultos mayores (Best JR et al, 2019).

En el estudio de Morgan K & Hatescu I en una muestra de adultos mayores de más de 65 años observaron que en los análisis de los resultados

de mortalidad relacionada con el sueño, las duraciones prolongadas del sueño se confunden con, y puede ser indicativo de, una fragilidad incipiente entre los participantes mayores (Morgan K & Hatescu I, 2019).

En un estudio especularon si el ejercicio podría ser una contramedida eficaz para proteger contra las agresiones nocturnas impartidas en la pared vascular, como se cree que ocurre en el AOS. La eficacia del ejercicio para reducir el riesgo cardiovascular puede depender en última instancia de la gravedad del AOS, así como de la intensidad de la programación del ejercicio (Figura 1.59). Actualmente, hay pocos datos que demuestren si la función vascular en pacientes con AOS es susceptible de modificación utilizando las guías actuales (Dobrosielski DA et al, 2017).

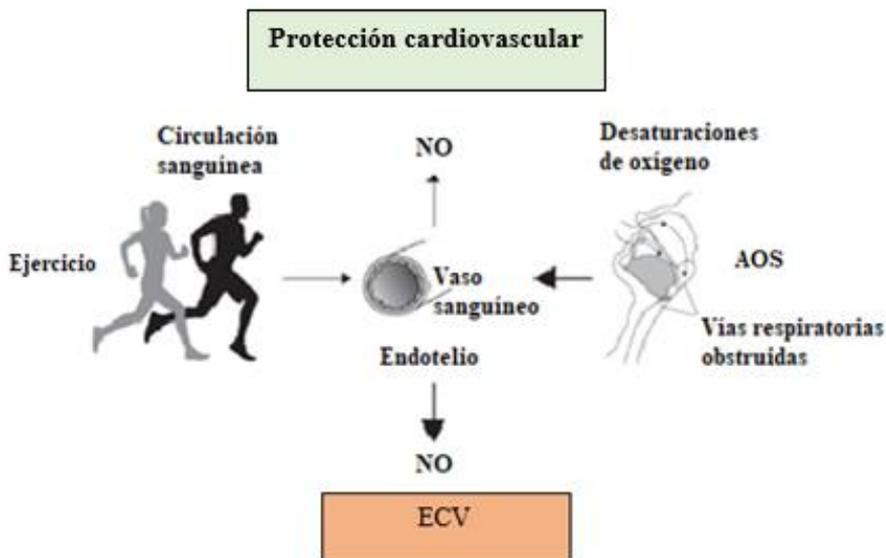


Figura 1.59 El ejercicio confiere cardioprotección a través de la mejora en la función vascular (modificado de Dobrosielski DA et al, 2017).

Una revisión sistemática de tres meta-análisis con 950 participantes en total, concluyó que se producían mejoras en varios parámetros de sueño seleccionados gracias al ejercicio físico. Sin embargo, el pequeño número de estudios analizados, y consecuentemente, la muestra total final pequeña y, por lo tanto, poco representativa impide generalizar los resultados obtenidos a otras poblaciones (Kelley GA & Kelley KS, 2017).

Otra revisión sistemática que contó con adultos mayores de 40 años con problemas de sueño, analizó la efectividad de un programa de entrenamiento de ejercicio físico. Tras el análisis de los resultados, observaron que el ejercicio físico producía efectos beneficiosos moderados en la calidad del sueño, indicado por una menor puntuación en el índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI), así como también en la latencia del sueño y en el uso de medicación. En otros parámetros del sueño como la duración y la eficiencia del sueño no se observó sin embargo esta relación. La conclusión a la que llegaron es que probablemente una terapia con ejercicio físico podría ser una alternativa a las terapias ya existentes para el sueño (Yang P-Y et al, 2012).

En otra revisión sistemática con 557 participantes que padecían insomnio tampoco vieron mejora de la eficiencia del sueño. Sí que concluyeron que el ejercicio podría mejorar la calidad del sueño sin efectos adversos notables. También concluyeron que se necesitan más investigaciones para esclarecer los efectos del ejercicio físico en el sueño de pacientes con insomnio. La AASM no incluye el ejercicio físico como una de las recomendaciones para tratar el insomnio. Sin embargo, por los hallazgos encontrados en este estudio indican que en las futuras guías de práctica clínica se podría incluir el ejercicio físico como recomendación para tratar a este tipo de pacientes (Banno M et al, 2018).

En la revisión sistemática de Vanderlinden J et al, sugirieron que los programas de ejercicio afectan positivamente varios aspectos del sueño en adultos mayores sanos. Más específicamente, programas de ejercicio de intensidad moderada, con una frecuencia de tres veces por semana y una duración desde doce semanas hasta seis meses, mostró el mayor número de mejoras en diferentes resultados del sueño en adultos mayores (Vanderlinden J et al, 2020).

Los resultados de investigaciones trasversales indican que la relación entre la calidad del sueño y la AF es mixta. Para la investigación que indica una asociación significativa, la interpretación del hallazgo con mayor frecuencia es que la AF conduce a un mejor sueño, o con menos frecuencia, que un mejor sueño conduce a una mayor AF. Los estudios trasversales, sin embargo, no pueden evaluar la dirección de estos efectos, y los estudios experimentales han probado solo una dirección de los efectos. Se necesitan estudios longitudinales, con su enfoque en el orden temporal, para examinar específicamente el vínculo entre el sueño y la AF, así como la dirección de los efectos. En el estudio de Semplonius T & Willoughby T observaron que en general, parece haber apoyo para una relación bidireccional entre el sueño y la AF a lo largo del tiempo (al menos para la AF moderada) pero solo indirectamente a través de la regulación de las emociones (Semplonius T & Willoughby T, 2018).

La mayor parte de la evidencia epidemiológica sobre la asociación entre la AF y el sueño en adultos se ha basado en estudios trasversales o parámetros del sueño autoinformados. En el estudio prospectivo de Mesas et al en adultos de mediana y alta edad observaron que un nivel intermedio de AF al inicio del estudio predijo un menor riesgo de incidentes de sueño corto, mayor SWS y una menor eficiencia del sueño medida con PSG. La AF se asoció con un menor riesgo de duración de sueño breve, menor tiempo de vigilia después del inicio del sueño y menor eficiencia del sueño,

por lo que concluían que la AF podría considerarse como un factor protector de las alteraciones del sueño en adultos de mediana edad y mayores (Mesas AE et al, 2018)

Tanto la falta de sueño como la inactividad física son factores de riesgo modificables del estilo de vida para enfermedades crónicas no transmisibles y mortalidad. Aunque el aumento de AF puede mejorar el sueño y la falta de sueño puede comprometer la AF a través de vías fisiológicas y conductuales, la evidencia de las asociaciones bidireccionales entre la AF y el sueño son escasas y equívocas. Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios de un día a seis meses de duración en poblaciones diversas sugirieron que las intervenciones con ejercicio físico pueden no mejorar todas las características del sueño (por ejemplo, la duración del sueño) a corto plazo, mientras que intervenciones para la mejora del sueño de hasta nueve meses pueden no aumentar la AF. Los pocos estudios longitudinales realizados, como por ejemplo el de Mesas et al, son inconcluyentes respecto a esta relación bidireccional, y observan diferentes relaciones dependiendo del resultado del sueño evaluado. La heterogeneidad de las características del sueño utilizadas en diferentes estudios podría obstaculizar la interpretación de la literatura disponible. Este estudio tuvo como objetivo examinar la asociación bidireccional longitudinal entre el sueño y la AF mediante un examen repetido en una submuestra del biobanco del Reino Unido (Huang BH et al, 2021).

El estudio de Huang BH et al es probablemente el estudio prospectivo más grande que investiga la asociación bidireccional prospectiva entre el sueño y la AF. Incluso cuando los análisis se ajustaron por posibles factores de confusión, la falta de sueño al inicio del estudio se asoció con la inactividad física en el seguimiento y viceversa. El cambio a un patrón de sueño saludable en personas que anteriormente no lo gozaban, se asoció con una mayor AF en el seguimiento. La reducción de AF se

asoció con un sueño pobre durante el seguimiento independientemente del nivel de AF basal. La mejora en la inactividad física inicial redujo la asociación desfavorable con la falta de sueño durante el seguimiento. Este estudio amplía la base de evidencia sobre la relación bidireccional entre el sueño y la AF mediante una puntuación del sueño que tiene en cuenta tanto la duración como la calidad de éste. También se destaca la importancia de medir los cambios temporales en ambos compartimentos de estilo de vida. La AF podría mejorar el sueño aumentando la aptitud cardiovascular, regulando el ritmo circadiano y mejorando el estado de ánimo, mientras que un sueño adecuado podría reducir la inactividad física al reducir la fatiga y la somnolencia durante el día (Huang BH et al, 2021).

Recientemente, el momento del ejercicio (hora del día y retraso/posición relativa a una comida) se ha sugerido como un parámetro importante a considerar a la hora de prescribir AF. Algunos estudios han demostrado por ejemplo un mejor control glucémico cuando el ejercicio se realiza dentro de 1-3 horas después de la ingesta de alimentos en pacientes con DMT2. Sin embargo, se ha demostrado una mejor respuesta de la lipemia a una comida cuando el ejercicio es realizado antes de la comida en comparación con cuando se realiza después. Otros estudios han cuestionado el interés del momento del ejercicio durante el sueño, con un ejercicio nocturno que permite una mejor sensación subjetiva de calidad del sueño, una disminución de la somnolencia diurna y una mejor regulación simpática. También se investigó el horario de las comidas con ejercicio en relación a la composición corporal; el ejercicio regular antes de las comidas favorece mayor pérdida de peso, disminución del IMC y de la circunferencia abdominal. Mientras que los efectos del ejercicio dependiendo de su duración, intensidad, modalidad o gasto energético inducido sobre el control y la regulación del apetito y la ingesta energética han recibido mucha atención durante la última década, el impacto del

ejercicio aún no está claro. Parece ser que lo idóneo sería hacer el ejercicio durante la mañana, ya que reduciría las ingestas calóricas posteriores a lo largo del día. Sin embargo, queda por confirmar ya que el cuerpo real de la literatura se basa en estudios que presentan un alto nivel de heterogeneidad metodológica, sugiriendo la necesidad de un método más consensuado y estandarizado (Fillon A et al, 2020).

En la revisión sistemática de Aqeel M et al llegaron a la conclusión de que la práctica de ejercicio físico muestra un efecto beneficioso después de las comidas en la mejora de la respuesta glucémica postprandial, independientemente de la hora del día, en individuos sanos y también en sujetos con sobrepeso/obesidad/DMT2. Sin embargo, los hallazgos fueron menos claros con respecto al horario óptimo de ejercicio-comida para mejorar la respuesta glucémica debido a las diferencias inherentes entre los estudios. Además, los estudios pertenecientes a esta investigación han resultado principalmente de ensayos cruzados aleatorios con el suministro de comidas estandarizadas. Por lo tanto, se necesitan más estudios que simulen escenarios de la vida real para aclarar cómo interactúan el momento de comer y el momento de hacer ejercicio durante el día para influir a largo plazo en los resultados de salud (Aqeel M et al, 2020).

Si bien los beneficios para la salud de una AF suficiente, una dieta de alta calidad y una cantidad adecuada de sueño y de buena calidad están bien investigados, una mejor comprensión de cómo estos compartimentos interactúan para influir en la salud y mejorar los comportamientos es una prioridad de salud pública (Oftedal S et al, 2019).

La Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva (ISSN) proporciona una revisión objetiva y crítica con respecto al momento de administración de macronutrientes en referencia a adultos sanos que hacen ejercicio y en particular en referencia a individuos altamente entrenados en

el rendimiento deportivo y la composición corporal. Los siguientes puntos resumen la posición de la ISSN (Kerksick CM et al, 2017):

1. La sincronización de los nutrientes incorpora el uso de planificación metódica y la ingestión de alimentos enteros, fortificados y suplementos dietéticos. El momento de la ingesta de energía y la proporción de ciertos macronutrientes ingeridos pueden mejorar la recuperación y reparación de los tejidos, aumentar la síntesis de proteínas musculares y mejorar el estado de ánimo después de un ejercicio intenso o de gran volumen (Kerksick CM et al, 2017).

2. Las reservas de glucógeno endógeno se maximizan siguiendo una dieta alta en carbohidratos (8-12 g de carbohidratos por kg de peso corporal al día). Además, estas reservas se agotan más con el ejercicio de gran volumen (Kerksick CM et al, 2017).

3. Si se requiere una restauración rápida de glucógeno (<4h de tiempo de recuperación), se deben considerar las siguientes estrategias: una, realimentación agresiva de carbohidratos (1,2g/kg/h) con preferencia hacia fuentes de carbohidratos que tienen índice glucémico alto (>70); dos, la adición de cafeína (3-8 mg/kg) o tres, combinar carbohidratos (0,8 g/kg/h) con proteínas (0,2-0,4 g/kg/h) (Kerksick CM et al, 2017).

4. Los episodios prolongados (>60min) de ejercicio de alta intensidad (>70% VO<sub>2</sub> máximo) desafían el suministro de combustible y la regulación de líquidos, por lo tanto, los carbohidratos deben consumirse a una tasa de aproximadamente 30-60g de carbohidratos/h en una solución de carbohidratos-electrolitos del 6-8% cada 10-15 minutos durante toda la sesión del ejercicio, particularmente en aquellas series de ejercicios que se extienden por más de 70 minutos. Cuando la entrega de carbohidratos es inadecuada, agregar proteínas puede ayudar al rendimiento, mejorar el daño

muscular, promover la glucemia y facilitar la resíntesis de glucógeno (Kerksick CM et al, 2017).

5. Ingestión de carbohidratos durante el ejercicio de resistencia se ha demostrado que promueven la euglucemia y un mayor nivel de glucógeno almacenado. El consumo de carbohidratos únicamente o en combinación con proteínas durante el ejercicio de resistencia aumenta el glucógeno muscular almacenado, aminora el daño muscular y facilita mejores adaptaciones agudas y crónicas al entrenamiento (Kerksick CM et al, 2017).

6. Cumplir con la ingesta diaria total de proteínas, preferiblemente con ingestas proteicas distribuidas uniformemente (aproximadamente cada tres horas durante el día), debe considerarse como un área principal de énfasis para las personas que hacen ejercicio (Kerksick CM et al, 2017).

7. Ingestión de aminoácidos esenciales. Se ha demostrado que aproximadamente 20-40g estimulan al máximo la síntesis de proteínas musculares (Kerksick CM et al, 2017).

8. Las intervenciones nutricionales pre y post ejercicio (carbohidratos + proteína o proteína sola) pueden funcionar como una estrategia eficaz para apoyar el aumento de la fuerza y las mejoras en la composición corporal. Sin embargo, el tamaño y el momento/horario de una comida antes del ejercicio puede afectar la medida en que se requiere la alimentación con proteínas después del ejercicio (Kerksick CM et al, 2017).

9. La ingestión después del ejercicio (inmediatamente a las dos horas posteriores) de fuentes de proteína de alta calidad estimula aumentos robustos en la síntesis proteica muscular (Kerksick CM et al, 2017).

10. En escenarios sin la práctica de ejercicio, cambiar la frecuencia de las comidas ha mostrado un impacto limitado en la pérdida de peso y

composición corporal, con evidencia más sólida que indica que la frecuencia de las comidas puede mejorar favorablemente el apetito y la saciedad. Se necesita más investigación para determinar la influencia de combinar un programa de ejercicio con frecuencias de las comidas alteradas en la pérdida de peso y en la composición corporal, con investigaciones preliminares que indican un potencial beneficio (Kerksick CM et al, 2017).

11. Ingerir una dosis de 20-40 g de proteína (0,25-0,4 g/kg de peso corporal/dosis) de una fuente de alta calidad cada 3-4 horas parece afectar más a las tasas de síntesis proteica muscular en comparación con otros patrones dietéticos y se asocia con mejora de la composición corporal y los resultados de rendimiento (Kerksick CM et al, 2017).

12. El consumo de proteína de caseína (aproximadamente 30-40g) antes de dormir puede aumentar de forma aguda la síntesis proteica muscular y la tasa metabólica durante toda la noche sin influir en la lipólisis (Kerksick CM et al, 2017).

### **1.4.2 Alcohol y tabaco**

El alcohol y el tabaco son las dos sustancias recreativas más usadas frecuentemente en el mundo (Banks APW et al, 2018). Europa es la región del mundo con la población que más alcohol y tabaco consume (Thibaut F, 2018). El uso de ambas sustancias se ha asociado con una mayor morbilidad, incluyendo el cáncer de pulmón por el tabaco y la patología hepática por el consumo de alcohol (Banks APW et al, 2018).

El consumo moderado de alcohol (1-2 bebidas/día para hombres y 1 bebida/día para las mujeres) puede tener un efecto protector contra las ECV y la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, una revisión

sistemática reciente sugiere que el consumo de alcohol tanto moderado como excesivo está claramente asociado con un mayor riesgo mortalidad (Jackson CL et al, 2018), por lo que el mejor consejo sería “alcohol cuanto menos, mejor” (OMS).

Muchas personas beben alcohol porque piensan que tiene un efecto promotor del sueño (Frank S et al, 2017; He S et al, 2019). Si bien el alcohol inicialmente es un sedante, ya que la ingesta aguda de alcohol, en bebedores sociales no alcohólicos, reduce el tiempo para conciliar el sueño (latencia de inicio de sueño) y consolida y mejora la calidad (poder delta) y la cantidad del sueño NREM (Thakkar MM et al, 2015), este efecto desaparece después de unas horas, lo que resulta en un sueño fragmentado y perturbado en la segunda mitad de la noche (Colrain IM et al, 2014).

El alcohol interrumpe el sueño a través de diferentes mecanismos, como la interrupción de la arquitectura electrofisiológica del sueño, y desencadena insomnio contribuyendo a anomalías de los ritmos circadianos y a una corta duración del sueño. El alcohol también aumenta los eventos del sueño relacionados con la respiración, como los ronquidos y la desaturación de oxígeno, (especialmente en aquellas personas en las que estos problemas ya preexisten) (He S et al, 2019) y el AOS (Simou E et al, 2018). Interactúa con varios sistemas de neurotransmisión importantes en la regulación del sueño y tiene la habilidad de influenciar en los niveles de serotonina y norepinefrina. La administración aguda de grandes cantidades de alcohol antes de dormir conduce a una disminución de la latencia del inicio del sueño y a cambios en la arquitectura del sueño al principio de la noche, cuando los niveles de alcohol son altos, con el consiguiente sueño interrumpido y de mala calidad más tarde en la noche. La dependencia y el abuso del alcohol se ha asociado con interrupción crónica del sueño, menos SWS y más sueño REM de lo normal (Colrain IM et al, 2014; Frank S et al, 2017).

El alcohol tiene un impacto profundo en el sueño (Figura 1.60), con efectos dependientes del uso y dependencia agudos versus crónicos. El consumo sostenido de alcohol en el alcoholismo crónico se asocia con importantes problemas de sueño. El sueño continuo y la alteración circadiana son características de los atracones de alcohol (Colrain IM et al, 2014; Thakkar MM et al, 2015).



Figura 1.60 El alcohol tiene interacciones complejas con el sueño (modificado de Thakkar MM et al, 2015).

Los modelos animales (típicamente roedores) de administración aguda o crónica de alcohol durante el sueño han proporcionado información valiosa sobre los efectos neuroquímicos del alcohol en las estructuras y sistemas cerebrales que desempeñan un papel en la regulación del sueño;

sin embargo, quedan muchas preguntas sin respuesta. Se necesitan más estudios en humanos y modelos animales para establecer si existen predisposiciones genéticas a las diferencias de sueño o susceptibilidad al alcohol, si el aumento del sueño REM observado en los alcohólicos es un reflejo de un cambio irreversible en el tronco del encéfalo y si hay periodos de vulnerabilidad a la embestida del alcohol en los sistemas reguladores del sueño, como durante la adolescencia. También será valioso para futuros estudios de adolescentes e individuos con antecedentes familiares para explorar más a fondo qué aspectos de la estructura cerebral alterada y el EEG del sueño son anteriores al inicio del abuso del alcohol en comparación con los cambios que ocurren como resultado del impacto del alcohol en el cerebro. Es de vital importancia desde una perspectiva clínica determinar si la prevención de los trastornos del sueño puede ayudar a prevenir el desarrollo de trastornos por consumo de alcohol en personas de alto riesgo y qué tratamientos son más efectivos en alcohólicos, tanto en términos de mejorar la calidad del sueño como de apoyar la abstinencia continua. En este momento en el que la dependencia de múltiples sustancias es común, también es cada vez más relevante investigar los efectos interactivos de las sustancias de abuso en el comportamiento y la regulación del sueño (Colrain IM et al, 2014).

En diversos estudios realizados en humanos, se ha observado que la ingesta de alcohol, independientemente de la dosis, administrada justo antes de acostarse, reduce la latencia del inicio del sueño, consolida el sueño, aumenta el sueño NREM y aumenta las densidades de potencia de EEG en las frecuencias delta durante el sueño NREM, especialmente durante el sueño NREM de la primera mitad de la noche (Thakkar MM et al, 2015).

Los alcohólicos también sufren de trastornos del sueño graves y prolongados que se manifiestan por un insomnio profundo, somnolencia

diurna excesiva y alteración de la arquitectura del sueño. Además, los indicadores subjetivos y objetivos de las alteraciones del sueño son predictores de recaída. Por ejemplo, en EEUU se estima que el costo de los problemas relacionados con el alcohol supera los 180 mil millones de dólares, de los cuales más de 18 mil millones están asociados a trastornos del sueño relacionados con el alcohol. Aun así, se sabe muy poco sobre cómo y dónde actúa el alcohol para afectar al sueño (Thakkar MM et al, 2015).

En el estudio de Jackson CL et al destacaron que el impacto del alcohol en el sueño parece diferir según la etnia y el sexo. Con una muestra representativa a nivel nacional de casi 190000 personas, adultos que contestaron la NHANES de 2004 a 2015, analizaron las diferencias entre los patrones del sueño y el consumo de alcohol según la etnia y observaron que, en todos los patrones de consumo de alcohol, los negros eran menos propensos que los blancos para informar de un sueño recomendado y de un sueño largo. Futuros estudios deberían incluir participantes con mayor diversidad racial. Estos estudios deben buscar comprender la relación general entre el alcohol y el sueño y los determinantes de las disparidades raciales, que pueden llevar a la identificación novedosa de objetivos para las intervenciones y mitigar las consecuencias posteriores, así como abordar las disparidades en la salud (Jackson CL et al, 2018).

Un creciente cuerpo de literatura ha demostrado una asociación entre la dependencia al alcohol y los trastornos relacionados con el sueño. La preponderancia de esta literatura es sobre el insomnio. El insomnio se evalúa cada vez más como un trastorno de la excitación inapropiada durante el sueño asociado con la participación de múltiples mecanismos subyacentes y manifestaciones cognitivas y conductuales posteriores. Además, se está reconociendo el papel de los factores circadianos y los mecanismos de impulso del sueño para mediar y moderar el insomnio. Las

implicaciones de esta comprensión han sido el uso de intervenciones conductuales para su tratamiento y el papel de los medicamentos más nuevos como el ramelteon, que también pueden tener la capacidad de avanzar de fase circadiana. Además, la dependencia al alcohol está cada vez más implicada con una duración insuficiente del sueño, AOS y trastornos de los movimientos periódicos de las extremidades. Una de las limitaciones asociadas con la literatura previa es la evaluación de los síntomas del insomnio en lugar del insomnio como trastorno en personas con dependencia al alcohol. Esto puede deberse a la dificultad para distinguir el insomnio inducido por el alcohol de otras causas de insomnio. Otras limitaciones incluyen tamaños de muestra pequeños, uso de diferentes instrumentos de evaluación en los estudios, falta de PSG para descartar otros trastornos del sueño asociados con el alcohol y muestras heterogéneas con y sin insomnio en PSG o estudios de tratamiento de paciente con dependencia al alcohol en recuperación. Los estudios futuros deben investigar los mecanismos subyacentes del insomnio en la dependencia al alcohol, el papel de los tratamientos farmacológicos y conductuales del insomnio con PSG y las relaciones de la dependencia al alcohol con otros trastornos del sueño como la parasomnia (Chakravorty S et al, 2016).

La teoría actual sugiere que la regulación fisiológica del sueño en mamíferos es controlada por dos componentes: un proceso homeostático del sueño (Proceso S) que se incrementa durante la vigilia y declina durante el sueño, el cual interactúa con un proceso de alerta circadiano (Proceso C), el cual es independiente del sueño y de la vigilia (Thakkar MM et al, 2015).

Durante la vigilia normal, espontánea, la presión homeostática aumentada del sueño es compensada por un incremento de las señales de alerta circadianas, las cuales ayudan a mantener la vigilia. Por el contrario, durante la noche, la disminución de las señales de alerta circadianas, junto

con el impulso del sueño homeostático residual, conducen y aseguran el mantenimiento del sueño (Figura 1.61) (Thakkar MM et al, 2015).

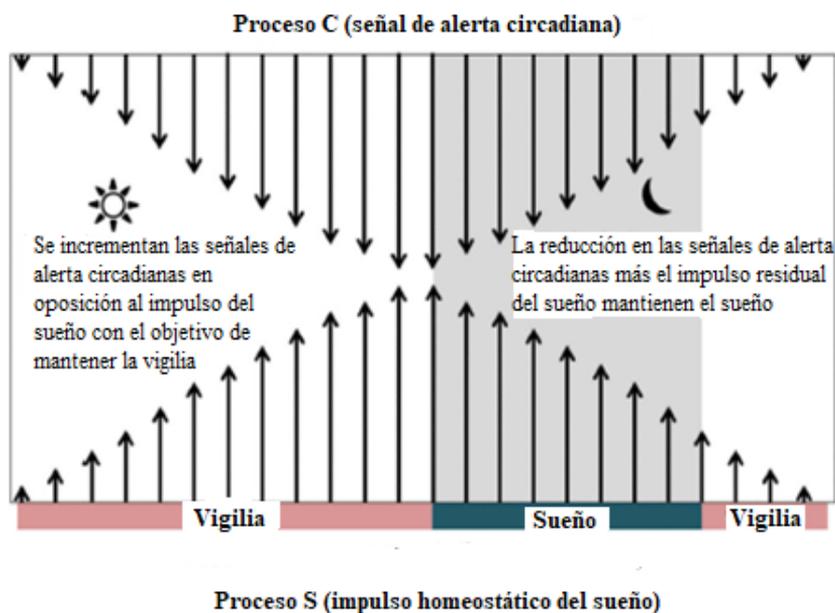


Figura 1.61 Descripción de la interacción de las señales de alerta circadianas y el impulso homeostático del sueño en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Durante el día, una señal de alerta circadiana creciente contrarresta la acumulación de presión del sueño para mantener la vigilia. Por la noche, la presión acumulada del sueño alcanza su pico (umbral) por lo que se anula el impulso de alerta circadiano y promueve el sueño. Durante la noche, el sueño se mantiene mediante el impulso de sueño homeostático residual junto con la disminución de la señal de alerta circadiana (modificado de Thakkar MM et al, 2015).

Los cambios en el sueño-vigilia a lo largo de 24 horas, observados en animales y humanos, son el resultado de influencias combinadas del Proceso S y el Proceso C. La evaluación de las contribuciones relativas de la homeostasis del sueño y la ritmicidad circadiana es compleja. El proceso C está regulado por el reloj corporal intrínseco, el NSQ. Aunque los mecanismos neurales por los cuales el reloj circadiano influye en el sistema de sueño-vigilia aún no están completamente especificados, se sabe que el

NSQ se comunica con varios centros de sueño-vigilia, incluyendo el área preóptica y el prosencéfalo basal. Aunque la ablación completa del NSQ elimina los ritmos de sueño-vigilia, la pérdida de sueño da como resultado un aumento compensatorio en la duración e intensidad del sueño, lo que sugiere que el proceso S es independiente del proceso C (Thakkar MM et al, 2015).

Se ha propuesto que los efectos promotores del alcohol pueden estar mediados a través de la acción del alcohol sobre los mediadores de la homeostasis del sueño: la adenosina (AD) y las neuronas colinérgicas promotoras de la vigilia del prosencéfalo basal (BF). El alcohol, a través de su acción sobre la captación de AD, aumenta la AD extracelular lo que resulta en la inhibición de las neuronas que promueven la vigilia de BF. Las lesiones de las neuronas colinérgicas BF o el bloqueo de los receptores de AD dan como resultado la atenuación de la promoción del sueño inducida por el alcohol, lo que sugiere que las neuronas colinérgicas AD y BF son críticas para los efectos del alcohol que promueven el sueño (Thakkar MM et al, 2015).

El alcohol tiene efectos perturbadores sobre la homeostasis del sueño. Se ha demostrado que la AD y el BF que promueve la vigilia pueden ser los principales sustratos celulares responsables del efecto del alcohol sobre el sueño. Además, debido a que tanto la AD como el BF que promueve la vigilia son los mediadores de la homeostasis del sueño, no es sorprendente que el alcohol pueda mediar sus efectos promotores del sueño al desplazar (desplazamiento a la izquierda) el impulso homeostático (Figura 1.62). Así, el alcohol consumido durante la noche tiene un profundo efecto promotor sobre el sueño NREM y es seguido por interrupciones del sueño, especialmente durante la última mitad del tiempo de sueño. Thakkar MM et al sugieren que esto puede deberse a la alteración de la homeostasis del sueño. Curiosamente, los estudios en humanos sugieren que el consumo

agudo de alcohol (especialmente en dosis moderadas a altas) en personas no alcohólicas da como resultado una fuerte supresión del sueño REM, seguida de un rebote de REM. Sin embargo, no se ha observado un efecto de supresión del sueño REM en estudios con roedores, muy probablemente porque los roedores pasan menos del 4% de su período total activo (oscuro) en el sueño REM (Thakkar MM et al, 2015).

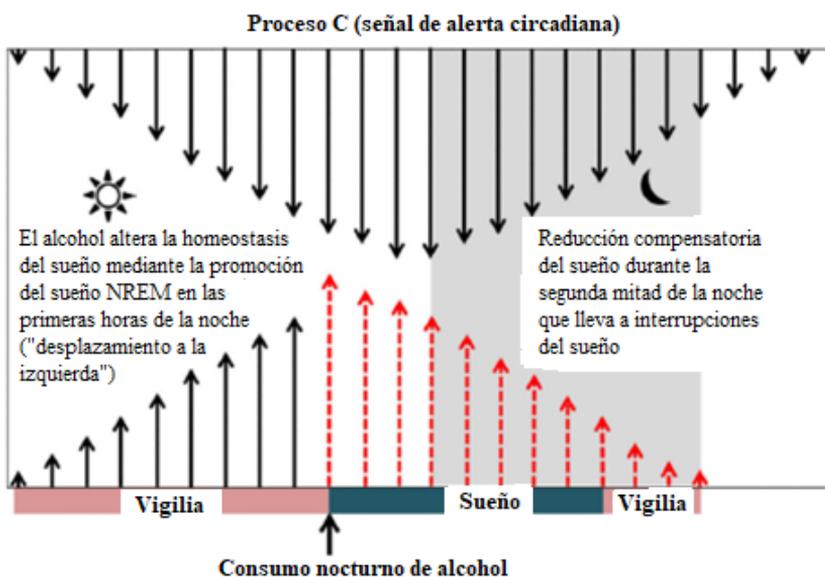


Figura 1.62 Un mecanismo putativo que describe la alteración de la homeostasis del sueño después del consumo de alcohol. Dado que el alcohol es un somnógeno potente, el consumo de alcohol durante las horas de la noche (después de las 18 horas) promoverá el sueño NREM y alterará la homeostasis del sueño (desplazamiento a la izquierda) lo que provocará trastornos del sueño que se manifiestan por una reducción compensatoria del sueño NREM durante la segunda mitad de la noche (ver Figura 1.63 para comparar) (modificado de Thakkar MM et al, 2015).

Thakkar MM et al también demostraron que la alteración de la homeostasis del sueño es la causa del aumento de la vigilia y la reducción del sueño observado en ratas dependientes del alcohol. De hecho, el insomnio, como lo demuestra la presencia de un aumento de la latencia del

sueño y una disminución del sueño total, es la alteración del sueño más prominente observada en los alcohólicos durante la recuperación temprana. No hay informes que sugieran que los alcohólicos, especialmente durante la abstinencia temprana, sufran trastornos del sueño de los ritmos circadianos, como el síndrome de fase avanzada o tardía del sueño o ritmos irregulares de sueño-vigilia. Además, en comparación con los controles sanos, los alcohólicos no muestran diferencias importantes en el DLMO, que es un marcador de fase confiable del ritmo circadiano. Estos autores no sugieren que el alcohol no tenga ningún efecto sobre los ritmos circadianos. De hecho, existe evidencia sólida y convincente que sugiere que el alcohol tiene una profunda interacción con los ritmos circadianos. Sugieren que el alcohol puede tener un impacto mínimo en la regulación circadiana del sueño y un efecto más predominante en la regulación homeostática del sueño (Thakkar MM et al, 2015).

Tampoco quieren afirmar que la AD y el BF sean los únicos mediadores de la promoción del sueño inducida por el alcohol. Sin embargo, dado que esta área está muy poco investigada, hay muy poca información disponible sobre cómo y dónde actúa el alcohol para promover el sueño. Según sus hallazgos, sugieren que el alcohol interrumpe el proceso S para promover el sueño. Dado que BF y AD son sustratos clave involucrados en la homeostasis del sueño, proponen que estos pueden ser críticos para mediar el sueño inducido por el alcohol (Thakkar MM et al, 2015).

Se han observado alteraciones severas en los ritmos biológicos durante el consumo agudo o crónico de alcohol, con cambios en la temperatura central del cuerpo y secreciones de melatonina y cortisol. Las anomalías en la secreción de melatonina existen incluso durante el período de abstinencia de alcohol. La fase de abstinencia está asociada con numerosas anomalías en los ritmos circadianos que tienden a normalizarse

en un mes. Es necesario realizar más estudios para comprender mejor cómo las alteraciones en el sistema circadiano contribuyen al inicio y/o recaída en trastornos de consumo de alcohol, incluyendo la consideración de una posible relación de dosis-efectos relacionados y la duración del consumo de alcohol. Intervenciones de base circadiana (como terapia con luz brillante o tratamiento con melatonina) podrían desempeñar un papel fundamental en la prevención y el tratamiento de los trastornos por consumo de alcohol (Meyrel M et al, 2020).

Se han notificado efectos sobre el sueño durante la administración aguda de alcohol, el abuso de alcohol, la dependencia al alcohol, continuando durante los periodos de abstinencia, y puede desempeñar un papel en la recaída. Paralelamente, los estudios han proporcionado evidencia convincente de un vínculo bidireccional entre interrupciones de los ritmos circadianos y alcohol, la mayoría de ellos informados en el trastorno de uso del alcohol. Primero, se ha observado que los cambios en los ritmos circadianos también ocurren durante el consumo agudo del alcohol y tienen diferentes efectos según el momento de administración. Segundo, los ritmos circadianos alterados pueden ser por un factor de desarrollo del trastorno por uso del alcohol. Por ejemplo, el cronotipo vespertino se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar trastorno de uso del alcohol. Además, a nivel clínico, las anomalías de los ritmos circadianos, como las observadas en trabajadores por turnos y adolescentes, se han encontrado que aumentan la susceptibilidad a la adicción. Múltiples interacciones bidireccionales entre los ritmos circadianos con la recompensa han sido apoyadas tanto a nivel molecular como a nivel genético (Meyrel M et al, 2020).

La Figura 1.63 propone un resumen de los posibles efectos del uso del alcohol en los ritmos circadianos (Meyrel et al, 2020).

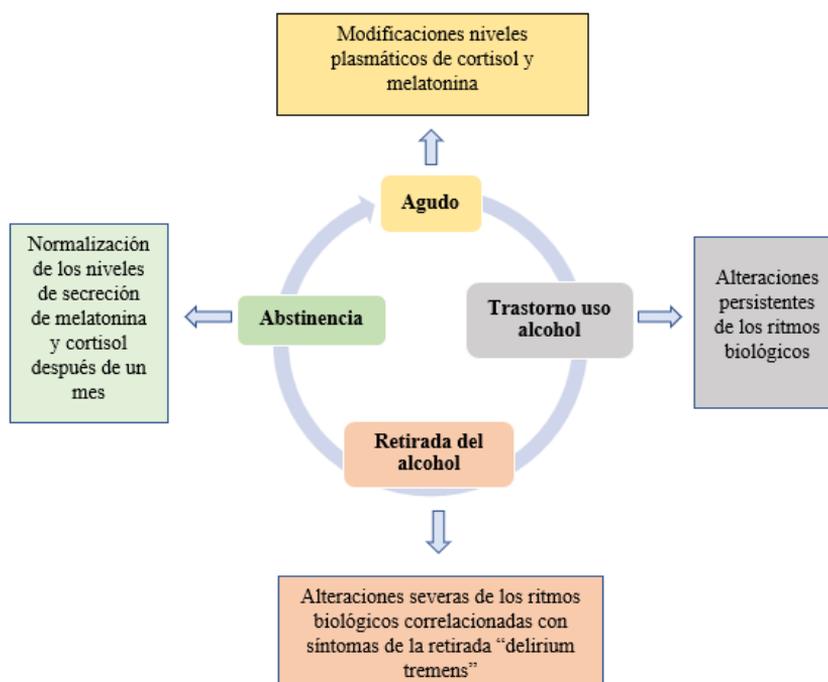


Figura 1.63 El ciclo vicioso de las alteraciones del ritmo circadiano en el trastorno por uso del alcohol (modificado de Meyrel M et al, 2020).

La disminución de las tasas nacionales de EEUU de consumo actual de tabaco a un mínimo histórico del 15,1% representa una gran victoria en salud. Sin embargo, lo que socava este progreso son las tasas de tabaquismo de hasta el 50% entre las personas de alto riesgo, las poblaciones de bajos ingresos. Los tratamientos actuales aprobados por la FDA para la independencia de la nicotina son ineficaces entre el 70 y el 95% de los solicitantes. Por lo tanto, la identificación de nuevos objetivos de intervención para optimizar la respuesta a los tratamientos disponibles para la dependencia a la nicotina es un paso fundamental. Uno de estos objetivos podría ser el insomnio. El insomnio es un síntoma de abstinencia de nicotina clínicamente verificado, por lo que el tratamiento de este síntoma podría ayudar a disminuir quizás la prevalencia del hábito tabáquico (Patterson F

et al, 2019). En España, según datos de la Encuesta de Salud de 2017, hay un 22,1% de fumadores diarios, un 4,4% menos que hace diez años (INE, 2019).

El humo del tabaco se ha asociado con una duración y una calidad del sueño pobres (tanto en fumadores como en fumadores pasivos). En adultos se ha asociado con alteraciones de la arquitectura del sueño, fragmentación del sueño, aumento de la latencia del sueño y menor duración del sueño. Sin embargo, hay evidencia mixta en torno a la ventilación alterada y desaturación de oxígeno en fumadores frente a no fumadores. Dos estudios separados indican que la apnea e hipoapnea durante el sueño son igualmente comunes tanto en fumadores como en no fumadores. Los *arousals* o despertares son transiciones indeseables a etapas de sueño más ligeras o despertares. Excitaciones asociadas con el tabaquismo incluyen el comportamiento de despertarse para fumar durante las horas de sueño, bruxismo y disminución de la saturación de oxígeno, que conducen a la interrupción del proceso del sueño y a mala calidad de sueño. Un estudio realizado en Canadá con una muestra de 2019 personas, reveló que los fumadores tenían un mayor riesgo de padecer bruxismo durante el sueño que los no fumadores. Se puede agregar una mejor calidad de sueño a la larga lista de los beneficios de dejar de fumar (Golem DL et al, 2014).

En el estudio de Boayke D et al con una cohorte de casi 500000 personas del biobanco de Reino Unido, observaron que la duración del sueño prolongada (más de nueve horas) fue más común entre los fumadores, comparándolos con las personas que nunca habían fumado; especialmente en aquellos fumadores que fumaban más de 20 cigarros al día. Los fumadores también fueron más propensos a una duración del sueño corta y a insomnio, comparándolos con los que nunca habían fumado. Entre los no fumadores, los que vivían con más de un fumador tenían mayores

probabilidades de tener un sueño prolongado que los que no cohabitaban con un fumador. Por lo tanto, llegaron a la conclusión de que tanto los fumadores activos como los pasivos tenían mayor riesgo de desarrollar alteraciones del sueño (Boayke D et al, 2017).

El consumo de alcohol y tabaco, así como también la cafeína aumenta el riesgo de bruxismo (Bertazzo-Silveira et al, 2016).

En el estudio de Cohen A et al quisieron examinar en una muestra de adultos jóvenes, si la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical podría estar involucrada en la alteración de la calidad del sueño entre fumadores. Para ello, se recopiló una muestra de saliva a los participantes para medir el cortisol, como medida de la actividad del citado eje, realizaron cuestionarios que evaluaban la ansiedad y la adicción al tabaco y el PSQI. También se controló objetivamente su sueño mediante actigrafía una semana. La calidad del sueño autoinformada era similar en los fumadores y los no fumadores. Sin embargo, según los datos de la actigrafía los fumadores tenían una disminución de la continuidad del sueño, es decir, un aumento del tiempo de vigilia después del inicio del sueño (WASO). La secreción de cortisol también fue mayor en los fumadores. Solo en los fumadores el cortisol se relacionó negativamente con WASO, lo que sugiere que el efecto potenciador directo del tabaquismo sobre WASO está algo equilibrado por un proceso indirecto relacionado con niveles más altos de cortisol (Cohen A et al, 2019).

En el estudio de Patterson F et al en una muestra de casi 440000 personas del proyecto Biobanco de Reino Unido, quisieron examinar las asociaciones entre la duración del sueño, el cronotipo, la AF, el uso del tabaco, la ingesta dietética y tiempo frente a pantallas de televisión u ordenador. Las personas que dormían poco tenían un 45% más de probabilidades de fumar tabaco que las que dormían adecuadamente. Los

cronotipos vespertinos tenían más del doble de probabilidades de fumar tabaco que los cronotipos de tipo intermedio. Los individuos que dormían mucho informaron de 0,61 horas más de televisión que los que dormían adecuadamente. Los cronotipos matutinos usaban menos el ordenador que los cronotipos intermedios, y los cronotipos matutinos comían más fruta y verdura que los cronotipos vespertinos. Concluyeron que la duración de sueño corta y larga y el cronotipo tardío se asocian con una mayor probabilidad de conductas de riesgo cardiovascular. Se necesitan más estudios para determinar si estos hallazgos se mantienen en el contexto del sueño objetivo y las estimaciones circadianas, y en muestras más diversas (Patterson F et al, 2016).

Los fumadores tienen más riesgo de tener un sueño pobre. Sin embargo, se desconoce si estas asociaciones se deben a factores de riesgo genéticos y/o a efectos causales. En el estudio de Gibson M et al, encontraron correlaciones genéticas negativas entre el inicio del tabaquismo y la duración del sueño y abandono del hábito de fumar y cronotipo; y correlaciones genéticas positivas entre el inicio del tabaquismo y el insomnio y cigarrillos por día e insomnio. La randomización mendeliana proporcionó una evidencia fuerte de que fumar más cigarrillos disminuye causalmente las probabilidades de ser cronotipo matutino. Los comportamientos de fumar y dormir muestran una correlación genética moderada. Un tabaquismo más intenso parece afectar causalmente al ritmo circadiano y hay indicios de que el insomnio aumenta la pesadez del tabaquismo y obstaculiza su cese. Estos hallazgos apuntan al sueño como un potencial objetivo del tratamiento del tabaquismo (Gibson M et al, 2019).

Una mejor calidad del sueño puede estar asociada con niveles más bajos de abstinencia, ansias e impulso de fumar. Además, el ejercicio puede estar asociado con una mejor calidad del sueño en los fumadores. El trabajo

futuro debería explorar cómo el aumento del ejercicio y la mejora de la calidad del sueño podrían informar futuras intervenciones para dejar de fumar (Purani H et al, 2019).

En un meta-análisis quisieron observar si existía alguna asociación entre el AOS y el uso de tabaco, alcohol o cafeína. Observaron que el AOS no poseía asociación con el tabaco, pero con el alcohol presentó una asociación positiva. Las probabilidades de AOS en consumidores de alcohol aumentaban 1,33 veces. No hubo suficientes datos publicados para evaluar si este trastorno del sueño estaba relacionado con la cafeína. Sin embargo, la calidad general de la evidencia varió de baja a muy baja por lo que son necesarios más estudios para dilucidar estas asociaciones (Taveira KVM et al, 2018).

### **1.4.3 Dieta**

Uno de los primeros ensayos clínicos registrados y, además, con la dieta como foco central, fue el realizado por el capitán Jamen Lind en 1747. Basándose en observaciones previas, asignó a distintos tipos de tratamientos a marineros británicos que sufrían escorbuto. Solo un grupo, el que recibió las frutas cítricas mejoró, proporcionando nueva evidencia de que un único factor dietético podía curar una enfermedad. Sin embargo, no fue hasta 1932 cuando se aisló por primera vez la vitamina C y se verificó como el factor protector contra el escorbuto. Más tarde, la explosión de las ciencias nutricionales confirmaría otras enfermedades causadas por un único nutriente, como el beriberi, la pelagra, la anemia, el bocio, la ceguera nocturna y el raquitismo. Al mismo tiempo que ocurrían grandes eventos geopolíticos, se incrementó la atención sobre la escasez de alimentos y la insuficiencia de nutrientes. De hecho, las primeras ingestas dietéticas

recomendadas (IDR) se originaron en 1941 por orden del presidente Roosevelt (Mozaffarian D, 2016).

Con el desarrollo económico de algunos países y su modernización, las enfermedades debidas a las deficiencias de nutrientes dieron paso al desarrollo de otro tipo de patologías. Las que son hasta el día de hoy prevalentes: obesidad, DMT2, cáncer y ECV, entre otras. Por ello, a partir de 1980 en EEUU las directrices dietéticas comenzaron a centrarse en estas enfermedades crónicas no transmisibles. Las primeras recomendaciones se centraron en la grasa saturada y el colesterol como las causas de la enfermedad coronaria, y la grasa total la culpable de la obesidad. Las IDR fueron rápidamente reconocidas como metodológica y conceptualmente inapropiadas para este tipo de enfermedades, lo que llevó a la creación, entre otros nuevos parámetros, de las ingestas adecuadas (IA) (Mozaffarian D, 2016).

Junto con estas modificaciones, se identificó la necesidad de mejorar las recomendaciones dietéticas, quitando o al menos aminorando, el foco dietético en los diferentes nutrientes. Está claro que la investigación de macro y micronutrientes sigue siendo esencial para dilucidar los mecanismos biológicos. Sin embargo, la compleja matriz de los alimentos, su procesamiento y preparación modifican mucho la salud final de los consumidores. La traducción de estas metas en nutrientes también resulta difícil de llevar a la práctica diaria para la población general. Además, la ciencia ha demostrado ahora que las métricas centradas en los nutrientes son inadecuadas para explicar la mayoría de los efectos de la dieta sobre las enfermedades crónicas. Más bien, las enfermedades cardiometabólicas son en gran medida influenciadas no por nutrientes individuales, sino por alimentos específicos y sobre todo por patrones de dieta generales (Mozaffarian D, 2016).

De esta manera, el concepto de lo que constituye una dieta saludable va cambiando con el tiempo para reflejar la evolución en la comprensión de las funciones que desempeñan los diferentes alimentos y nutrientes en la salud y en la enfermedad. Un gran y creciente cuerpo de evidencia respalda que la ingesta de ciertos nutrientes, grupos de alimentos o patrones dietéticos influyen positivamente en la salud y previenen cierto tipo de enfermedades, como las no transmisibles. Algunos patrones dietéticos serían la DM, la dieta basada en enfoques alimenticios para detener la HTA (dieta DASH) o la intervención con la DM y la DASH para retrasar la degeneración neuronal (dieta MIND). Estos patrones tienen características comunes, entre las que destaca la abundancia de alimentos de origen vegetal y la menor presencia de alimentos de origen animal (Cena H & Calder PC, 2020).

Dietas subóptimas, compuestas por alimentos poco saludables, se encuentran entre los principales factores de riesgo a nivel mundial de fallecimientos y años vida de capacidad perdidos, con 11 millones de muertes y 255 millones de años de vida de capacidad perdidos, atribuibles a varios factores de riesgo dietéticos. La contribución porcentual de la malnutrición (en todas sus formas) ha superado al tabaco, la HTA y niveles altos de glucemia a los años de vida de calidad perdidos. En la Figura 1.64 se pueden observar estos distintos factores de riesgo dietéticos. Estas estimaciones sugieren que no comer alimentos saludables es más perjudicial para el estado de salud que consumir alimentos poco saludables (Fanzo J & Davis C, 2019).

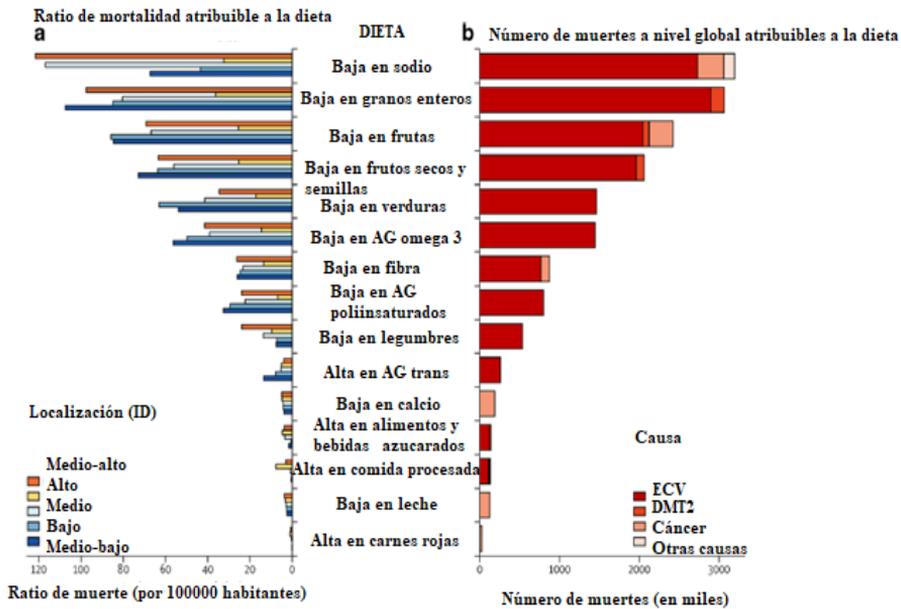


Figura 1.64 Factores de riesgo dietéticos que contribuyen a la mortalidad (modificado de Fanzo J & Davis C, 2019).

En el artículo de Herforth A et al, donde se realiza una revisión y análisis de las diferentes guías alimentarias alrededor del mundo, observa algunas características comunes a todas ellas, como el consumo de verduras, frutas y alimentos básicos ricos en almidón como el grueso de la dieta, inclusión de alimentos de origen animal y legumbres, limitar sal, azúcar y grasa, y consumir una diversidad de diferentes tipos de alimentos en proporciones adecuadas. Estos serían los mensajes más comunes aliados con la guía de la OMS, excepto que ésta recomienda también comer frutos secos y granos enteros, diferencia entre tipos de grasa, y no incluye una orientación sobre los alimentos de origen animal (Herforth A et al, 2019).

En todo el mundo se han utilizado diferentes metodologías para hacer llegar a la población las recomendaciones acerca de una alimentación adecuada. Las pirámides quizás sean la herramienta que se ha antepuesto

en la mayoría de los distintos países. La Universidad de Harvard, sin embargo, optó por la herramienta de un plato, dividiéndolo en distintas partes para hacer llegar a la población la frecuencia y la cantidad de los grupos de alimentos que deberían ingerir para una alimentación óptima (Figura 1.65) (Universidad de Harvard).

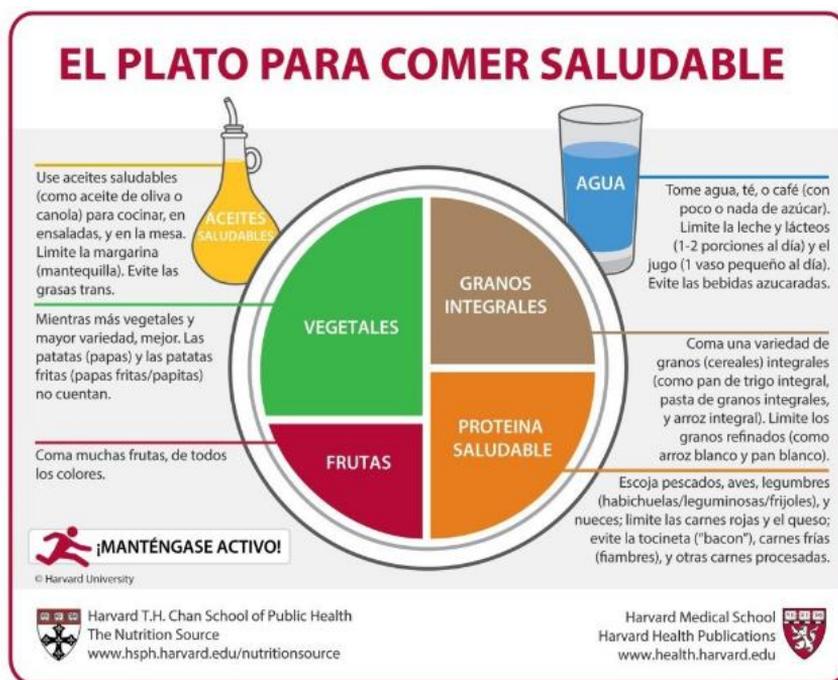


Figura 1.65 El Plato para comer saludable (Universidad de Harvard).

En España, con el objetivo de promocionar hábitos de vida saludables y sensibilizar a la población sobre el creciente aumento de la prevalencia de obesidad, se puso en marcha la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (Estrategia NAOS). Desde entonces numerosas estrategias por parte de numerosas sociedades científicas se han ido desarrollando. La Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), actualizó su pirámide en el año 2018 (Figura 1.66).



Figura 1.66 Pirámide de la alimentación saludable (SENC, 2018).

Aunque esta pirámide se haya elaborado gracias a profesionales de la salud y la nutrición y cuenta con la colaboración y apoyo de numerosas sociedades científicas, algunos sectores profesionales han puntualizado algunos aspectos de ella ciertamente polémicos, como son la aparición de nuevo de la cerveza y el vino, y una base de la pirámide en la que no figuran las verduras y las frutas en el primer escalón de la pirámide.

Esto se refleja por ejemplo en la pirámide que realizó el colegio de dietistas-nutricionistas de Andalucía (CODINAN) (Figura 1.67), que además escenifica de una manera más visual los alimentos que constituirían una opción saludable de los que de ninguna manera la constituirían, además de otros aspectos significativos como la alimentación sostenible (Rivera A, 2018).

## PIRÁMIDE DE LA ALIMENTACIÓN

SALUDABLE PARA TI, RESPETUOSA CON EL PLANETA

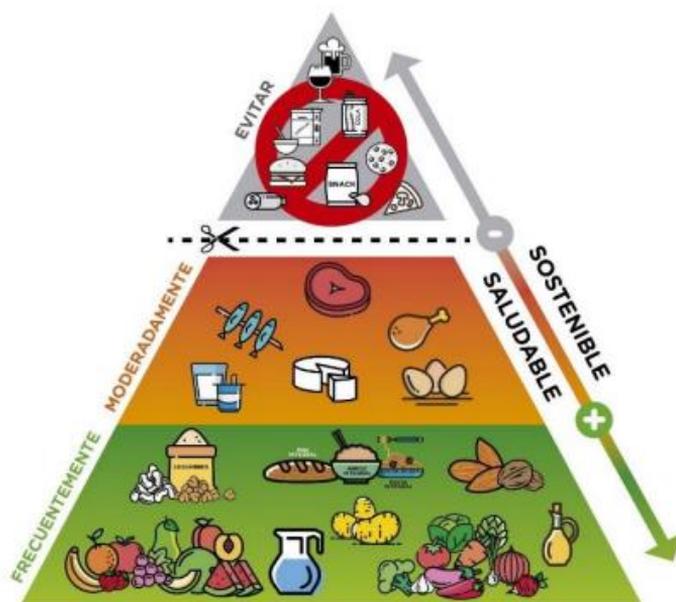


Figura 1.67 Pirámide de la alimentación de CODINAN (Rivera A, 2018).

A pesar de las diferencias entre diferentes metodologías y sus propias características entre los diferentes organismos tanto dentro de nuestro país como en todo el mundo, como se puede consultar en el Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) de revisión y actualización de las recomendaciones dietéticas para la población española (Martínez Hernández JA et al, 2020) tanto los profesionales (respecto al consejo dietético y nutricional), como la población, deben centrarse en los aspectos comunes y que tienen una evidencia científica sólida. Desde el aumento en las tasas de prevalencia de este tipo de patologías, han sido múltiples las estrategias que se han investigado y se han puesto en marcha en la práctica clínica, con el fin de disminuir dichas tasas, como la restricción calórica o diferentes

distribuciones de macronutrientes (grasas, hidratos de carbono y proteínas) en la dieta.

Los datos de estudios clínicos indican que la restricción de las calorías a largo plazo con una ingesta adecuada de nutrientes reduce el riesgo de desarrollar DMT2, HTA y ECV (Sofer S et al, 2015). En la década de los 60, las dietas hipocalóricas fueron el tratamiento de referencia para la pérdida de peso (Lopez-Minguez J et al, 2019b). La efectividad de este tipo de dieta se evaluó en una intervención dietética controlada y aleatorizada en ocho ciudades europeas. Se encontró que la dieta baja en calorías inducía cambios favorables en todos los resultados, incluida una reducción de más del 10% en el peso corporal y porcentaje de grasa corporal. Estos resultados fueron similares a muchos otros estudios. Quedaba pendiente por averiguar si este tipo de dieta podía atenuar sustancialmente factores de riesgo metabólicos (Sofer S et al, 2015).

En la década de los 70 se introdujo la terapia conductual, que promocionaba cambios en el estilo de vida y en los hábitos alimenticios, como una nueva terapia alternativa. Desde entonces, varios estudios han subrayado la importancia de la terapia conductual junto con el tratamiento dietético en todas las formas de control del peso (Lopez-Minguez J et al, 2019b). Un estudio que implementó dieta hipocalórica con terapia conductual en los marcadores del SM, ofreció mejoras en éste reduciéndolo, así como también el uso de medicación para la DMT2 y la HTA. Con estos resultados, parece que las dietas bajas en calorías podrían ser una medida eficaz para el tratamiento de disminución de peso. Sin embargo, el problema está en su dificultad en la adherencia al tratamiento a largo plazo. Por todo ello, no hay duda de que las dietas hipocalóricas facilitan la pérdida de peso y atenúan los factores de riesgo metabólicos. Sin embargo, todavía no está claro si se pueden mantener durante largos períodos de tiempo (Sofer S et al, 2015), ya que algunos estudios muestran que

prácticamente el 80% de los pacientes abandonan los tratamientos antes de llegar a su objetivo (Lopez-Minguez J et al, 2019b); o si las mejoras en la salud son duraderas. Otro de los campos que ha experimentado un auge es el de las dietas tradicionales, siendo la más estudiada la DM, que se abordará en el siguiente apartado (Sofer S et al, 2015).

Otra cuestión que también fue evaluada ha sido la de la distribución de los macronutrientes en la dieta. A lo largo de los años, cada macronutriente ha sido analizado con respecto a su papel en el desarrollo de la obesidad y el SM (Sofer S et al, 2015). La grasa es el macronutriente que menos sacia de los tres, y además es el más calórico de ellos, motivo por el cual se convierte en el objetivo más atractivo para la intervención de pérdida de peso (Ruban A et al, 2019). Por ello no es de extrañar que éste fuera el primer macronutriente “acusado” de causar la “epidemia del milenio”. Esto condujo a una tendencia mundial hacia las dietas bajas en grasa. Con la comprensión del metabolismo y la endocrinología, podemos mirar hacia atrás y ver que ese enfoque fue erróneo y simplificado en exceso. Un meta-análisis publicado en 2014 confirmó que el alto contenido de grasa en la dieta mejoraba el perfil lipídico, el control glucémico y la PA (Sofer S et al, 2015). Otro meta-análisis de dietas bajas en grasas mostró una pérdida significativa en comparación con la ingesta inicial, pero no en comparación con otras intervenciones dietéticas, incluidas las dietas ricas en grasas (Ruban A et al, 2019).

En los días en que las dietas bajas en grasas se consideraban la solución para superar la obesidad y sus comorbilidades, las dietas con alto contenido de carbohidratos, a menudo con alimentos de alto índice glucémico, eran populares. Con el entendimiento de que la grasa no siempre es el macronutriente culpable y que grandes proporciones de carbohidratos no siempre son apropiadas, un nuevo debate sobre la eficacia y seguridad de las dietas bajas en carbohidratos y altas en proteínas entró en el centro

de atención. Un meta-análisis encontró que este tipo de dieta también producía una mejoría general de los factores de riesgo cardiovascular (Sofer S et al, 2015). Además, la dieta baja en carbohidratos da resultados rápidos iniciales de pérdida de peso en comparación con las dietas bajas en grasa. Sin embargo, gran parte de esa pérdida de peso es atribuida a la pérdida de reservas de glucógeno y agua, después de lo cual la pérdida de peso se ralentiza. Por último, las dietas de alto contenido proteico se han usado por su alto efecto saciante, con el objetivo de reducir el consumo excesivo de otros macronutrientes. Sin embargo, meta-análisis recientes han concluido que no tienen ningún efecto sobre el peso corporal, además de cuestionar su uso ya que podría tener más perjuicio que beneficio, sobre todo a largo plazo (Ruban A et al, 2019).

La contribución metabólica específica del consumo de diferentes macronutrientes que producen energía a la obesidad es un tema de debate todavía en la actualidad. Se deberían prescribir dietas personalizadas con diferentes composiciones de macronutrientes según el genotipo y/o enterotipo del individuo. El consumo de macronutrientes con la incidencia de obesidad implica mecanismos que afectan al apetito, la termogénesis y el metabolismo, y los resultados de estos mecanismos se ven alterados por el genotipo y la microbiota de un individuo. De hecho, las interacciones de la composición genética y/o características de la microbiota de una persona con ingestas específicas de macronutrientes o patrones dietéticos de consumo ayudan a explicar las respuestas individualizadas a los macronutrientes y patrones alimentarios, que podrían representar factores clave para recomendaciones nutricionales de precisión integrales y la administración personalizada de la obesidad (San-Cristobal R et al, 2020).

La investigación en nutrición y dietética y los factores que les afectan es por tanto un campo en auge y que va avanzando y modificando algunos de sus pilares conforme avanza la investigación. Hasta llegar al

ideal de una nutrición personalizada, gracias al desarrollo de las ciencias ómicas, parece que lo más coherente sería acudir a la educación alimentaria por parte de dietistas-nutricionistas, endocrinos y otros expertos en la materia, siendo lo ideal un tratamiento dietético por un equipo multidisciplinar. Sin embargo, desgraciadamente la figura del dietista-nutricionista en el sistema sanitario español está totalmente olvidada, aunque las tasas de incidencia y prevalencia de las patologías crónicas no paran de aumentar, con el consiguiente coste económico que eso produce para el sistema sanitario, que se vería reducido al menos a largo plazo con la inclusión de este profesional sanitario (Benítez-Brito N, 2017). La educación alimentaria está en auge y cada vez son más los estudios que indican que su aplicación, sobre todo en las edades tempranas (Sutter C et al, 2019), con el fin de disminuir la incidencia de estas enfermedades no transmisibles en el futuro, es un buen método. Sin olvidarnos de los demás grupos de edad, ya que este tipo de tratamiento quizás podría tener más adherencia al tratamiento que como se ha visto anteriormente los diferentes tipos de dietas, sin hablar por supuesto de las dietas milagro. Otro tipo de acciones que traerían como fruto la mejora de la alimentación y la nutrición en la población general y la disminución de la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles sería la aplicación gubernamental de políticas alimentarias (Royo-Bordonada MA et al, 2019).

Los seres humanos preferimos que las cosas sean simples, pero desafortunadamente el tratamiento dietético no es nada simple. No existe una distribución óptima de macronutrientes para el control del peso, ni hay una única estrategia a la que nos podamos adaptar todos. Como se ha mencionado, la esperanza se deposita ahora en la pronta llegada de la nutrición personalizada gracias al avance de la genómica nutricional, entre otras áreas. Sin embargo, hasta que esto se alcance, es preciso como se ha mencionado también que el enfoque nutricional sea llevado a cabo por

expertos en la materia y sea lo más individualizado posible. Todo es relativo y la mejor dieta en última instancia es la que se pueda mantener el tiempo suficiente para lograr los objetivos de pérdida de peso de la persona y, sobre todo, la que, manteniéndose en el tiempo, proporcione la mejor salud posible (Thom G & Lean M, 2017).

La dieta y la nutrición como se ha mencionado en el capítulo de “Crononutrición” son un factor influyente en los relojes biológicos, y también los ritmos circadianos pueden verse influenciados por la dieta y la nutrición y viceversa. De esta manera la dieta también se ha relacionado con el sueño.

Recientemente, la evidencia sugiere una relación bidireccional entre el sueño y la dieta. Ésta podría afectar a la calidad y duración del sueño (Peuhkuri K et al, 2012; St-Onge M-P et al, 2016; Frank S et al, 2017) o el sueño podría afectar a la dieta, siendo esta última posible dirección mucho menos estudiada hasta la fecha (Jansen EC et al, 2018). Además, estas variables del sueño y sus interacciones con la dieta subsecuentemente afectan al riesgo de desarrollar enfermedades crónicas (Frank S et al, 2017).

Se cree que la nutrición puede jugar un impacto significativo en el bienestar para dormir. Varios suplementos nutricionales se han usado para intentar dar un beneficio para el bienestar para dormir. Sin embargo, la relación entre los componentes nutricionales y el sueño es complicada. Factores nutricionales varían dramáticamente con diferentes patrones dietéticos y dependen significativamente de las funciones digestivas y metabólicas de cada individuo. Además, la nutrición puede afectar profundamente a hormonas y al estado de inflamación, el cual directa o indirectamente contribuye al insomnio (Zhao M et al, 2020).

La composición de la dieta, con un foco específico en los componentes dietéticos, ha demostrado su influencia en la duración, calidad

y conductas del sueño. Los estudios que han analizado el papel de los micronutrientes, macronutrientes e ingestas completas en el sueño en general son estudios pequeños o estudios trasversales realizados en adultos sanos (Frank S et al, 2017).

Usar el tratamiento dietético para mejorar el sueño es una estrategia posible, conveniente y barata. Además, algunos componentes nutricionales o sus metabolitos han sido probados experimentalmente y se ha visto un efecto beneficioso. Sin embargo, muchos otros son solo hipotéticos y tienen falta de evidencia científica. Es más complicado todavía si cabe cuando se intenta relacionar el consumo de un determinado alimento con su efecto positivo en el bienestar del sueño, debido a la compleja composición de los alimentos, así como las habilidades metabólicas y de absorción de cada persona. Además, la mayoría de los estudios son observacionales o trasversales, muchos de los cuales incluyen muestras pequeñas y en la literatura muchos confrontan con otros. Debido a estas razones se necesitan estudios de mayor calidad como estudios de cohorte o ensayos controlados aleatorizados para confirmar esta relación entre la nutrición y el sueño (Zhao M et al, 2020).

Las asociaciones bidireccionales observadas entre el sueño y la dieta presentan un desafío para el análisis y la interpretación de los estudios actuales. Los análisis deben diferir si se plantea la hipótesis de que la dieta es causada por, o alternativamente, causa de mal sueño. Con respecto a la salud cardiometabólica, esta bidireccionalidad sugiere dos escenarios posibles. Por ejemplo, estudios experimentales han demostrado que la restricción del sueño aumenta la ingesta dietética al día siguiente. Aquí, la dieta actuaría como un posible mediador en la vía del sueño y la salud cardiometabólica. Por el contrario, se ha demostrado que el consumo de una comida con carbohidratos de alto índice glucémico antes de acostarse acorta el inicio del sueño, un escenario en el que la dieta actuaría como un posible

factor de confusión. Además de su papel potencial como factor de confusión o como mediador (Figura 1.68), la dieta podría actuar como un modificador del efecto de la asociación sueño-salud cardiometabólica. Por ejemplo, una asociación entre el sueño corto y la obesidad puede ser más evidente entre aquellos con dietas de baja calidad. Además, la dieta es un compartimento multifacético que podría medirse como la ingesta total de energía, la composición de la dieta y los patrones de tiempo de las comidas, entre otros. Cada una de estas medidas dietéticas podría tener un papel diferencial en la asociación del sueño y la salud cardiometabólica (Jansen EC et al, 2018).

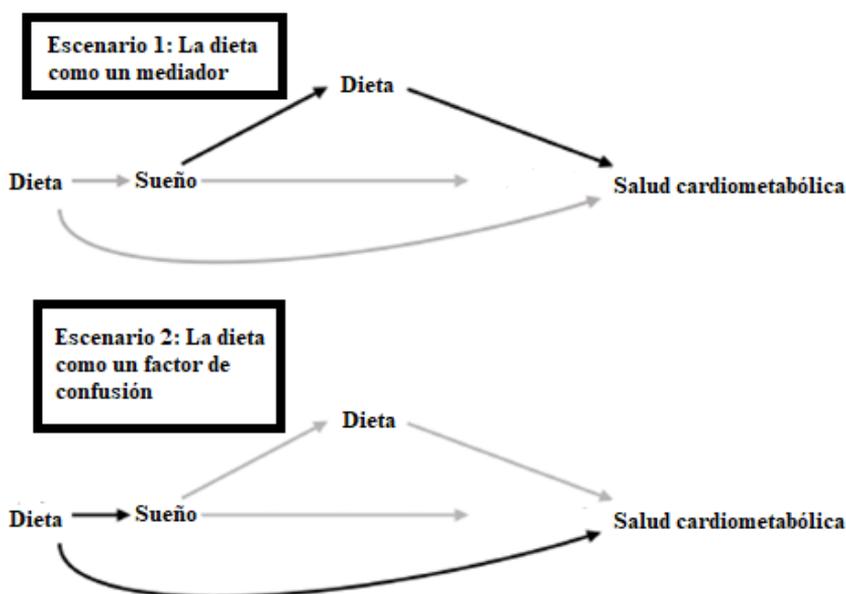


Figura 1.68 Diagrama causal que ilustra los diferentes roles de la dieta en la vía sueño-salud cardiometabólica (modificado de Jansen EC et al, 2018).

A pesar de la creciente evidencia que vincula la dieta y el sueño, los estudios anteriores han incluido de manera inconsistente la dieta en el análisis del sueño y la salud cardiometabólica. Este descuido puede amenazar la validez interna y externa de estos estudios. Es importante destacar que la distinción de la dieta como un factor de confusión o un mediador requiere diferentes estrategias analíticas; si bien los factores de confusión deben tenerse en cuenta de alguna manera (por ejemplo, ajustándolos en modelos de regresión), se recomienda que los mediadores no se ajusten en el análisis. El ajuste por mediadores, una forma de sobreajuste, puede conducir a sesgos cuando no se cumplen ciertos supuestos, en particular cuando existen factores de confusión no medidos de la vía mediador-resultado (Jansen EC et al, 2018).

Varias limitaciones dificultan la generalización y la coherencia de los hallazgos identificados en los estudios que analizan la relación sueño-dieta. La mayoría de los datos epidemiológicos hasta la fecha se derivan de análisis transversales, que no pueden informar de relaciones temporales o vías causales, y es concebible que la ingesta dietética tenga un impacto en el sueño o que existan diferencias interindividuales subyacentes compartidas que afectan tanto al sueño como a la dieta en paralelo. Otra limitación puede ser las diferencias en las mediciones, tanto en el sueño como en la dieta. El sueño suele ser más valorado de forma subjetiva. La dieta también es difícil de evaluar y la metodología puede variar mucho de un estudio a otro. Además, la evaluación del sueño y la dieta en estudios de cohortes grandes tiende a no realizarse al mismo tiempo, posiblemente introduciendo una clasificación errónea aleatoria. La subdivisión de las horas de sueño entre los participantes también puede dar lugar a conflicto. Por ejemplo, entre la división de corta duración de sueño y muy corta duración de sueño. Las asociaciones lineales entre el sueño y la ingesta dietética podrían impedir la detección de asociaciones. Además, las metodologías de análisis de datos varían entre diferentes métodos estadísticos, como el univariante (ANOVA), chi-cuadrado, correlación de Pearson, o prueba t multivariante, entre otras. Por todo ello, se recogen recomendaciones para realizar estudios que evalúen la relación del sueño con la dieta, entre las cuales se encuentran el uso de mediciones objetivas para las variables del sueño, incluyendo la duración de éste y recoger los datos relativos al sueño y a la dieta simultáneamente (Dashti HS et al, 2015c).

Como ya se ha mencionado anteriormente, dentro de esta posible relación bidireccional, el efecto del sueño en la dieta ha sido menos estudiado e investigado que los posibles efectos de la dieta en el sueño. Los mecanismos por los cuales la corta duración de sueño influiría en la dieta

siguen en investigación. Existen múltiples factores que se han propuesto y examinado que intervendrían (Dashti HS et al, 2015c).

Uno de los mecanismos tendría que ver con la alteración de las hormonas leptina y grelina, otro con el factor hedónico, ya que algunos experimentos de neuroimagen sugieren que la restricción de sueño mejora el procesamiento de estímulos hedónicos en el cerebro y altera la conectividad cerebral, proporcionando una mayor recompensa de la comida con pérdida de sueño. Esta recompensa mejorada podría mediar el aumento de la ingesta de la energía total en personas que duermen poco. Otro sería que con mayor tiempo de estar despiertos lleva a una mayor ingesta y por último una ingesta de horarios alterada, ya que se ha visto en algunos estudios que los horarios de ingesta pueden influir en el peso y en la salud en general (Dashti HS et al, 2015c).

Se ha observado en estudios experimentales una mayor ingesta energética y una selección de alimentos menos sanos en personas a las que se les ha sometido a una restricción aguda de sueño. Si estos cambios dietéticos observados se mantienen a largo plazo, esto podría explicar las asociaciones entre sueño corto y algunas enfermedades crónicas. Sin embargo, estos entornos controlados de los ensayos clínicos que investigan pequeños subconjuntos seleccionados de adultos ofrecen una generalización limitada. Se debe examinar la pérdida habitual de sueño fuera del laboratorio y en cohortes más grandes para comprender mejor el riesgo de enfermedades crónicas en entornos de la vida real. En estudios epidemiológicos se ha observado también que las personas que duermen poco tienden a mantener una alimentación más irregular y de peor calidad, ingieren más energía y alimentos menos saludables (Dashti HS et al, 2015c).

La duración corta del sueño, síntomas del insomnio y una pobre calidad del sueño han sido asociados con preferencias por las grasas, saltarse el desayuno y comer fuera de casa, menos consumo de verduras, más consumo de dulces y comida preparada y bebidas energéticas. Estudios de intervención han observado que el sueño afecta a las ingestas diarias y al balance energético. Por ejemplo, la restricción del sueño de cuatro horas por día durante cinco noches incrementa la frecuencia de las ingestas y la ingesta calórica total, comparando con un sueño normal en adultos con normopeso. Otros estudios informan de similares efectos. Sin embargo, la relación entre los parámetros del sueño y los patrones dietéticos puede ser bidireccional (Castro-Diehl C et al, 2018).

En la revisión sistemática de Al Khatib HK et al, con una muestra de 496 individuos, concluyeron que la privación parcial de sueño puede resultar en una mayor ingesta calórica, llevando a un balance energético positivo de 385 kcal por día. A largo plazo, esto llevaría a un aumento de peso, no obstante, queda por investigar (Al Khatib HK et al, 2016).

Mejoras en la duración del sueño han sido observadas con la disminución de peso, y reducciones del peso se han asociado con cambios saludables en el patrón del sueño. Numerosas revisiones y meta-análisis que han revisado la relación entre la duración del sueño y el estatus del peso han sido publicadas. Numerosos estudios a lo largo de diferentes naciones han visto esta fuerte asociación entre la duración corta del sueño y un aumento de peso, por lo que esta relación es universal y no pertenece a una determinada cultura. El género también podría afectar a la asociación sueño-peso (Golem DL et al, 2014).

La influencia de la dieta en el sueño ha sido más investigada. Varios factores, incluyendo factores dietéticos individuales y nutrientes, han sido relacionados con la duración y calidad del sueño. Específicamente, dormir

entre siete y ocho horas se ha asociado con una mejor calidad de la dieta, más ingesta de proteínas, verduras, frutas y una menor cantidad de grasa total. La pobre calidad de sueño se ha asociado con comportamientos dietéticos inadecuados, como baja ingesta de verduras, más alta ingesta de comidas preparadas y un patrón insano de ingesta de grasas. Estos resultados podrían explicar el hecho de que los nutrientes promueven la liberación de hormonas gastrointestinales, estimulando la síntesis de serotonina y melatonina, y actuar en las neuronas serotoninérgicas y GABAérgicas, que afectan al sueño. Sin embargo, la dirección de la relación entre dieta y la duración y calidad de sueño sigue siendo poco clara, principalmente porque los estudios previos son transversales. El consumo bajo de proteínas, fibra, frutas y verduras y tomar más snacks, excesivos condimentos, comidas irregulares, saltarse el desayuno y una alta ingesta de kilocalorías (kcal) vacías, se ha asociado tanto con una corta como larga duración del sueño (Campanini MZ et al, 2017).

El triptófano es ingrediente obligatorio para que el cuerpo produzca serotonina, el neurotransmisor mejor conocido por inducir sentimientos de calma y somnolencia. Las vitaminas del grupo B también son necesarias para la síntesis de serotonina. Según los estudios revisados, una dieta rica en frutas, verduras, granos y fuentes de proteína bajas en grasas, así como vitaminas, minerales y carbohidratos sin refinar pueden mejorar el sueño. Son varios los componentes que se necesitan para la síntesis de la serotonina y la melatonina (Peuhkuri K et al, 2012).

El sueño es un proceso activo que requiere la participación de una variedad de regiones en el cerebro. El ciclo diario de sueño y vigilia está regulado por varias hormonas producidas por el hipotálamo y los estímulos externos, con la cantidad de luz siendo el ejemplo más obvio. Señales nerviosas químicas o neurotransmisores controlan si estamos dormidos o despiertos actuando sobre diferentes grupos de células nerviosas en el

cerebro. Se han identificado muchas sustancias que promueven el sueño, y se pueden dividir en dos grupos básicos: factores neuroquímicos que promocionan el despertar como la noradrenalina, serotonina, acetilcolina, histamina y orexina; y el sistema promotor del sueño que incluye GABA, AD y NO. En general, se puede promover el sueño ya sea inhibiendo los mecanismos que promueven la vigilia o por aumentar los factores que promueven el sueño ya sea por la dieta o por otros medios (Figura 1.69) (Peuhkuri K et al, 2012).

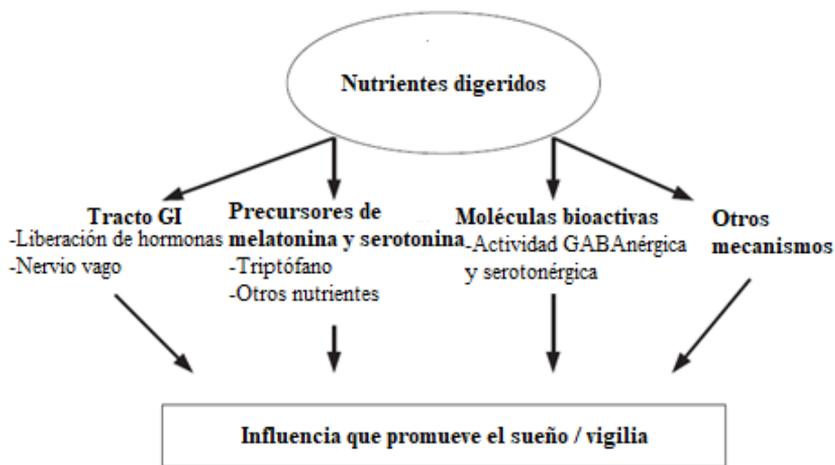


Figura 1.69 Los factores dietéticos promueven el sueño a través de las hormonas intestinales circulantes, estimulando la síntesis de serotonina y melatonina, que actúan sobre neuronas GABAérgicas o serotoninérgicas o mediante otros mecanismos no identificados (modificado de Peuhkuri K et al, 2012).

La investigación científica sobre los efectos de varios alimentos en la mejora del sueño es limitada. La incorporación diaria de alimentos promotores del sueño como la leche, el pescado graso, las cerezas o los kiwis han sido estudiados por sus posibles beneficios para la mejora aguda del sueño sin producir grandes cambios en los patrones dietéticos de las personas. La leche tendría esta propiedad gracias a su contenido en triptófano y melatonina, los pescados azules por su contenido en vitamina

D y ácidos grasos omega-3, nutrientes importantes para la regulación de la serotonina. Respecto al kiwi los mecanismos no están muy claros, pero los nutrientes que contiene que tendrían estas funciones moduladoras del sueño serían la serotonina, ácido fólico, vitamina E, vitamina C y su capacidad antioxidante. La deficiencia de folato se ha relacionado con el insomnio y el síndrome de piernas inquietas, tiene una alta concentración de serotonina y las vitaminas E y C protegen contra los efectos dañinos de los radicales libres. Las cerezas por su contenido en melatonina y triptófano (St-Onge M-P et al, 2016; Frank S et al, 2017). Otros ejemplos de alimentos que promocionan el sueño sería el té de camomila, aunque la evidencia científica no consolida de momento al menos esta asociación (Peuhkuri K et al, 2012). También en un estudio se observó que la ingesta de pan, legumbres, pescado y marisco se correlacionaba positivamente con la duración del sueño en hombres (Frank S et al, 2017).

Aunque la melatonina se encuentra en una variedad de alimentos, hasta la fecha, ha habido muy pocos estudios aleatorios controlados con placebo sobre el efecto del consumo de alimentos que contienen melatonina sobre la calidad del sueño. Aunque el número de estudios disponibles es limitado y no permita concluir sobre dosis y duración del tratamiento, su examen sí indicó que el consumo de leche y cerezas, fuentes de melatonina, pueden mejorar la calidad del sueño en humanos. Sin embargo, debido a las limitaciones citadas, son necesarios más estudios para conocer mejor los aspectos relevantes a su uso (Pereira N et al, 2020).

El consumo de dietas altas en hidratos de carbono y alimentos que contienen triptófano, melatonina y fitonutrientes indica resultados prometedores para mejorar la calidad y cantidad del sueño. La investigación adicional es necesaria para comprender los mecanismos subyacentes a muchos de estos efectos. Sin embargo, es probable que se deba a una influencia de la dieta sobre la actividad de la serotonina y la melatonina. La

investigación futura debe garantizar la coherencia de las medidas dietéticas utilizadas y emplear tanto la evaluación objetiva como la subjetiva del sueño, para mejorar la precisión de los resultados y permitir mejores comparaciones entre estudios (Binks H et al, 2020).

El número de ensayos clínicos para explicar cómo el contenido en nutrientes de una sola cena o la dieta del día anterior afecta a los parámetros del sueño de la noche siguiente es bajo (Peuhkuri K et al, 2012).

Viendo lo que hay establecido hasta ahora en este campo de investigación, parece haber un margen considerable para más investigación de las intervenciones nutricionales diseñadas para mejorar la cantidad y la calidad del sueño o promover la salud en general, la salud del sueño, las adaptaciones al entrenamiento y/o a la recuperación del ejercicio físico tanto para la población atlética como la población general (Doherty R et al, 2019).

La valeriana es el producto herbal más común usado para inducir el sueño tanto en EEUU como en Europa. Una revisión sistemática con 1093 personas sugirió que la valeriana podría mejorar el sueño. Sin embargo, dilucidó que existen problemas metodológicos en los estudios para confirmar ese supuesto efecto de la valeriana (Bent S et al, 2006).

Respecto a la relación entre macronutrientes y el sueño, en un estudio que evaluó la ingesta de macronutrientes, la ingesta baja de fibra, ácidos grasos saturados y la ingesta de azúcar fue asociado con un sueño más ligero y menos reparador. En otro estudio, una dieta alta en carbohidratos y baja en grasas fue asociada con una pobre calidad del sueño en comparación tanto con una dieta equilibrada normal o con una dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas. En otro se vio que tanto la deficiencia en proteínas como en carbohidratos se correspondían con una menor duración del sueño. Otro estudio observó que el consumo 4 horas

antes de irse a dormir de hidratos de carbono de alto índice glucémico disminuía la latencia del sueño, lo que se atribuía al aumento de los niveles de triptófano. Además, otro estudio observó que la ingesta dietética por la noche aumentada en triptófano mejoraba el sueño en adultos con problemas de sueño y mejoraba el estado de alerta por la mañana, probablemente por una mejora en la calidad del sueño (Frank S et al, 2017).

Las etapas del SWS y del sueño REM se han asociado inversamente con la ingesta de grasas y carbohidratos. En un estudio en mujeres japonesas se observó que la alta ingesta de pescado y verduras se asociaba con una buena calidad del sueño, mientras que se obtenía una mala calidad del sueño asociada a comida basura. También se ha relacionado una alta ingesta de carbohidratos con una mala calidad del sueño, aunque parece que la calidad de los carbohidratos es un factor a tener en cuenta en esta asociación. El consumo de más de una bebida energética o azucarada a la semana, saltarse el desayuno o comer en horario irregulares también se ha relacionado con mala calidad del sueño. Sin embargo, las personas con una pobre calidad del sueño también suelen tener una corta duración del sueño, por lo que esta última variable puede ser un factor de confusión que no se haya tenido en cuenta en estos estudios (St-Onge M-P et al, 2016).

Otros estudios también han encontrado asociaciones entre los trastornos del sueño y la dieta. En un estudio que relacionaron la ingesta dietética de macronutrientes con síntomas del insomnio, observaron que las personas con una baja ingesta proteica tenían una pobre calidad del sueño, mientras que los que tenían una alta ingesta proteica tenían dificultades para mantener el sueño. Sin embargo, estas asociaciones fueron significativas en hombres, pero no en mujeres. La ingesta calórica aumentada también se ha relacionado con mayor somnolencia diurna. Sin embargo, estos estudios epidemiológicos están limitados por una dirección poco clara de las asociaciones y los datos autoinformados. Se necesitan ensayos clínicos que

investiguen el efecto de macronutrientes individuales sobre la arquitectura del sueño (St-Onge M-P et al, 2016).

Hay pruebas sólidas que apoyan la eficacia de las dietas bajas en hidratos de carbono para la pérdida de peso. Las dietas bajas en carbohidratos pueden tomar varias formas, que van desde una ingesta moderada de carbohidratos (26-45% de la energía total) hasta una dieta cetogénica muy baja en carbohidratos. Si bien no existe limitación en el consumo de grasas saturadas en la dieta, este no es un componente necesario de una dieta baja en carbohidratos. Además, las verduras con baja carga glucémica y ricas en fibra constituyen la base de una dieta baja en carbohidratos bien formulada. En un estudio con sujetos moderadamente obesos que completaron una intervención dietética de dos años, los que siguieron una dieta baja en hidratos de carbono perdieron más peso en comparación con un grupo de dieta baja en grasas y restringida en calorías. Además, los meta-análisis revelan un cambio general en la circunferencia abdominal entre los individuos. Es discutible por qué las dietas bajas en carbohidratos son tan efectivas para perder peso, aunque la teoría con mayor evidencia de apoyo es que las dietas muy bajas en carbohidratos parecen afectar las hormonas de control del apetito y producir cetonas que pueden tener un efecto supresor directo del apetito. Curiosamente, los niveles de leptina son más bajos, lo que parece un tanto paradójico dado que la leptina limita la ingesta de energía adicional y apoya el gasto de energía a través de un circuito de retroalimentación negativa. Sin embargo, durante la cetosis, los niveles más bajos pueden reflejar sensibilidad central mejorada a la leptina. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que la cetosis inducida por la dieta también puede contrarrestar la carga mecánica colocada en las vías respiratorias superiores al mejorar la actividad de los controladores neuromusculares que mantienen la vía aérea permeable. Además, Dobrosielski DA et al especulan que el control neuromuscular de

las vías respiratorias superiores en el paciente obeso con AOS podría mejorar en gran medida en dieta muy bajas en carbohidratos, ya que la restricción de carbohidratos da como resultado una reducción considerablemente mayor de citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, en comparación con las dietas bajas en grasas. Se necesitan más pruebas para apoyar estas teorías. También se han visto mejoras en los biomarcadores de riesgo cardiovascular en personas que han seguido esta dieta baja en carbohidratos, por lo que se propone que este tipo de dieta tendría un tremendo potencial terapéutico en la gran mayoría de pacientes con AOS (Dobrosielski DA et al, 2017).

En conclusión, hay evidencia que sugiere que los patrones dietéticos que favorecen la ingesta de hidratos de carbono están asociados con una reducción de la latencia de sueño y del SWS y un aumento del sueño REM, mientras que la ingesta alta de grasas promueve una eficiencia de sueño y un sueño REM bajos y un número de despertares más alto. Sin embargo, los efectos a largo plazo no se han examinado en estudios controlados aleatorizados. Algunos alimentos muestran efectos que promueven el sueño, pero los estudios han sido demasiado diversos, breves y pequeños para conducir a conclusiones firmes. Se necesita más investigación para sacar conclusiones definitivas. Los estudios futuros deben incluir un tamaño de muestra mayor, que incluya tanto hombres como mujeres. Se desconoce en este momento si un enfoque de dieta en general puede mejorar el sueño, sin embargo, los hallazgos realizados hasta ahora muestran que de momento las mejores recomendaciones para un mejor sueño están en consonancia con las recomendaciones dietéticas actuales (St-Onge M-P et al, 2016).

En cuanto a la ingesta de micronutrientes, también se ha sugerido relación de ésta con los patrones del sueño. Por ejemplo, se ha visto que las deficiencias de vitamina B1, folato, fósforo, magnesio, hierro, zinc y

selenio se relacionan con una duración de sueño más corta. Las vitaminas del grupo B y el magnesio están implicados en la síntesis de serotonina y melatonina. La falta de alfa carotenos, selenio y calcio con dificultades para conciliar el sueño. Una baja ingesta de vitamina D y licopeno con el mantenimiento del sueño, y una baja ingesta de calcio y vitamina C con un sueño no reparador. Ensayos a corto plazo demostraron que la ingesta nocturna de melatonina, magnesio o zinc mejoraba la calidad del sueño a largo plazo en personas con insomnio, y el uso de suplementos de vitamina D en una mejora en la calidad, duración y latencia del sueño en personas con algún trastorno del sueño (Peuhkuri K et al, 2012; Frank S et al, 2017). Los estudios llevados a cabo para relacionar el zinc con el sueño son escasos. Los mecanismos por los cuales el zinc regula el sueño no están claros todavía (Cherasse Y & Urade Y, 2017).

En la revisión sistemática de Ji X et al observaron que en la mayoría de los artículos que relacionaban los micronutrientes con el sueño, los investigadores generalmente dan un papel potente al hierro y al magnesio en el desarrollo de las etapas del sueño en niños y alteraciones en la arquitectura del sueño en ancianos. El estatus de micronutrientes también se relaciona con la duración del sueño, con esta positivamente asociada con niveles de hierro, zinc y magnesio y negativamente asociada con niveles de cobre, potasio y vitamina B12. Los mecanismos que subyacen a estas relaciones incluyen el impacto de los micronutrientes en los neurotransmisores y en la expresión de genes circadianos. Remarcan que los estudios que analizan esta relación son bajos (Ji X et al, 2017).

Estudios epidemiológicos han estudiado la asociación entre la vitamina D y el riesgo de trastornos de sueño, pero los resultados son controvertidos. En la revisión sistemática y meta-análisis llevados a cabo por Gao Q et al en 9397 personas, observaron que la deficiencia de vitamina D está asociada con un mayor riesgo de trastornos del sueño. Sin embargo,

resaltan que nos necesarios más estudios de cohorte y más ensayos clínicos aleatorizados para verificar esta asociación (Gao Q et al, 2018).

Recientemente se ha visto que la glicina mejora la calidad del sueño en humanos que constantemente se quejan de padecer problemas de sueño. Sin embargo, más investigación al respecto es necesaria (Bannai M & Kawai N, 2012).

La cafeína y la teobromina son antagonistas competitivos de la AD, una hormona que regula los ciclos de sueño-vigilia. La ingesta de estas sustancias altera los patrones del sueño incluso hasta horas después de su ingesta. Pueden prolongar la latencia del sueño y reducir el TTS (Frank S et al, 2017).

La cafeína aumenta el estado de alerta al antagonizar con los receptores de AD. Esta función conduce a una disminución de la inclinación a dormir. Una revisión de los efectos de la cafeína en el sueño concluyó que una fuerte asociación existe entre la ingesta diaria de cafeína y los problemas de sueño en una amplia variedad de poblaciones de estudio. Incluso una pequeña cantidad de cafeína consumida regularmente se correlacionó con la interrupción en la duración de sueño, el inicio y la calidad percibida. Contrariamente a nociones populares, la evidencia indica que el consumo de cafeína tiene efectos nocivos sobre los patrones de sueño saludables y, en consecuencia, puede causar somnolencia diurna. Evidencia actual no delimita un momento específico en el que la cafeína se pueda consumir para evitar interrumpir el sueño, pero indica que el consumo de cafeína en general puede reducir la calidad del sueño y debe ser evitado por personas con problemas de sueño (Golem DL et al, 2014).

La cafeína (particularmente en forma de café) es una de las sustancias estimulantes más consumidas en el mundo. Si bien existe evidencia sustancial de que la cafeína mejora el rendimiento, la abstinencia

lleva a déficits tanto individuales (procesos cognitivos, emocionales y conductuales) como a nivel social (incremento de accidentes laborales). En este estudio se preguntaron si se podría mantener el rendimiento en un segundo día, posterior a una noche de sueño alterado debido al consumo de cafeína, a través del consumo de cafeína. Exploraron esta cuestión en dos fases distintas: primero, examinaron la evidencia que ilumina la relación entre el consumo de cafeína y la posterior cantidad y calidad de descanso nocturno. En segundo lugar, consideraron la evidencia de si déficits de rendimiento causados por la falta de sueño vinculados a la cafeína, se podrían revertir con el consumo de cafeína durante el siguiente período diurno (Figura 1.70) (O'Callaghan F et al, 2018).



Figura 1.70 El ciclo de los beneficios/no beneficios del consumo de cafeína (modificado de O'Callaghan F et al, 2018).

Los estudios realizados hasta la fecha son contradictorios y además la instauración del consumo de cafeína tan extendida en la sociedad provoca que se desee que prevalezcan los efectos beneficiosos de la cafeína antes

que sus posibles efectos negativos. Más investigación, particularmente con poblaciones sin cafeína (necesariamente raras) es necesaria para dilucidar las complejidades de la relación entre la cafeína, el sueño y el funcionamiento diurno (O'Callaghan F et al, 2018).

En resumen, la asociación bidireccional entre el sueño y la dieta es compleja. En la Figura 1.71 se pueden observar los mecanismos por los cuales el sueño influiría en la dieta y viceversa. En la sección A se muestran los mecanismos por los que el sueño o la falta de éste influirían en la selección de alimentos y la ingesta energética. La falta de sueño aumenta la sensibilidad a la recompensa de la comida y puede alterar la sensibilidad o percepción del gusto, así como la liberación de hormonas reguladoras del apetito, lo que lleva a una selección de alimentos densos en energía y un aumento de los bocadillos. En el apartado B se exhibe la vía por la cual una dieta saludable rica en alimentos que sean fuente de triptófano, serotonina o melatonina conduce a una buena calidad del sueño. El correcto funcionamiento del ciclo sueño-vigilia es favorecido por la melatonina, exclusivamente sintetizada a partir del triptófano de la dieta, a través de la serotonina, obtenido de los alimentos ingeridos. La melatonina es sintetizada enzimáticamente por las acciones secuenciales de cuatro enzimas: la triptófano hidroxilasa (TPH1), la 2, 5-HTP descarboxilasa, la arilalquilamina N-acetiltransferasa (AANAT) y la hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT), y requiere vitaminas del grupo B y magnesio como cofactores (Zuraikat FM et al, 2020).

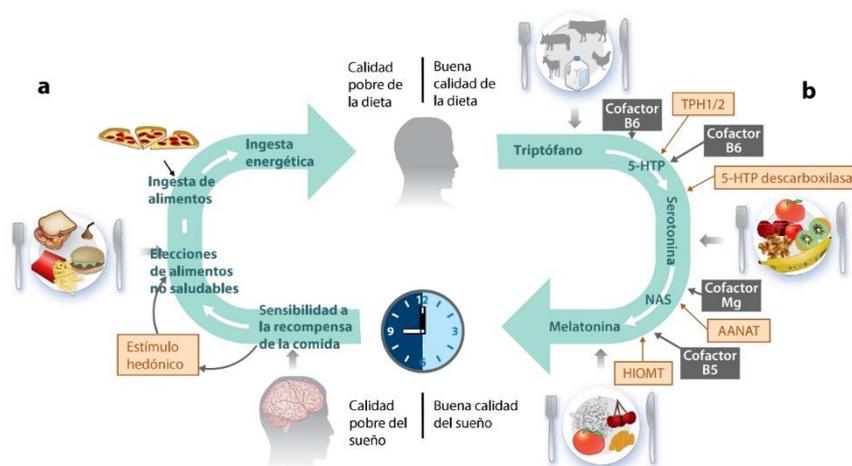


Figura 1.71 La naturaleza cíclica de la relación sueño-dieta (modificado de Zuraikat FM et al, 2020).

#### 1.4.3.1 Dieta mediterránea

El término DM fue acuñado por primera vez en 1960 por Ancel Keys mediante el estudio de los siete países (Barragán R, 2017). La DM representa la materialización de los legados de cocina centenaria de diversas civilizaciones (Hidalgo-Mora JJ et al, 2020) y hace referencia a los patrones dietéticos y hábitos alimentarios propios que se daban en las zonas olivareras de la región mediterránea a mediados del siglo XX (Menotti A & Puddu PD, 2015; Dobrosielski DA et al, 2017). Aunque existe cierta heterogeneidad en los patrones tradicionales de consumo de alimentos de estos países, hay muchas características comunes, incluyendo el abundante uso del aceite de oliva como la principal fuente culinaria de grasa, el consumo abundante de alimentos de origen vegetal (como por ejemplo nueces, verduras, frutas, cereales, granos y legumbres), consumo de frutas frescas variadas como postre típico, consumo frecuente de pescados y otros

mariscos, consumo moderado de vino en las comidas, consumo limitado de carne (principalmente aves, en vez de ternera, cerdo u otras carnes procesadas) y consumo moderado-bajo de lácteos (Dobrosielski DA et al, 2017). La virtud de estos hábitos alimentarios fue su asociación documentada de ratios bajos de incidencia, prevalencia y mortalidad por cardiopatía coronaria y otras ECV y baja mortalidad por todas las causas, incluido el cáncer (Menotti A & Puddu PD, 2015).

Esta dieta ha sido aceptada como uno de los patrones dietéticos más saludables del mundo (Fernández-Medina IM et al, 2020). En 1995 se acordó una pirámide representativa de la DM (Hidalgo-Mora JJ et al, 2020). La última actualización de la pirámide de la DM en el año 2010 (Figura 1.72), incorpora no solo información acerca de la frecuencia y el tamaño de varios grupos de alimentos típicos de la DM, sino que también informa acerca de características típicas y arraigadas del estilo de vida mediterráneo. Estos componentes recién agregados comprenden el elemento de frugalidad y moderación que gobierna todo el patrón de consumo, la elección de productos locales, biodiversos, de temporada y tradicionales, preservando de esta manera una dieta ecológica y sostenible, participación personal en la preparación de los alimentos a través de las técnicas culinarias, la convivencia con otras personas durante el consumo de los alimentos, AF regular con otras personas en espacios abiertos, hidratación adecuada, descanso y relajación (Diolintzi A et al, 2019). Las capas de la pirámide se corresponderían con la frecuencia de ingesta, desde diaria en la base, luego semanal y ocasional en la cúspide (Hidalgo-Mora JJ et al, 2020).

## Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual

Guía para la población adulta

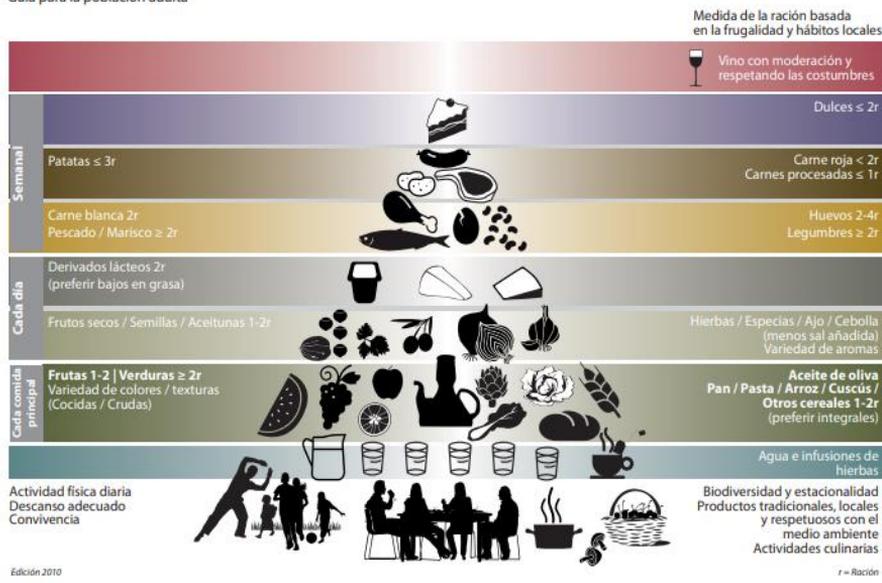


Figura 1.72 Pirámide de la DM (Fundación Dieta Mediterránea, 2010).

Con las modificaciones realizadas, que tienen en cuenta otros aspectos además de la distribución de la frecuencia de alimentos únicamente, se puede hablar ya de un estilo de vida mediterráneo, más que de un tipo de dieta solo, como ya reconoció Keys. Este estilo de vida se caracteriza por una personalidad tranquila, gran sociabilidad, alto nivel de AF gracias a las condiciones climáticas y la realización frecuente de siestas (Barragán R, 2017). Entre todos los componentes del estilo de vida mediterráneo, son varias los que suelen ser menos estudiados, como son el sueño, la participación social, el número de hora que permanecemos sentados, así como los elementos culturales que han contribuido significativamente al estilo de vida mediterráneo, como son la convivencia mientras se come, involucración personal en la preparación de la comida, y la combinación de estacionalidad, tradicionalidad y localidad y, por tanto,

la sensibilidad ecológica de la DM. En resumen, las características que más se han estudiado dentro del estilo de vida mediterráneo son los aspectos físicos, sociales y ambientales, dejando a un lado parcialmente los aspectos emocionales, espirituales, intelectuales, financieros y ocupacionales (Figura 1.73) (Diolintzi A et al, 2019).



Figura 1.73 Impacto de la adherencia al estilo de vida mediterráneo en varios parámetros del bienestar (modificado de Diolintzi A et al, 2019).

Las flechas sólidas muestran que existe una evidencia científica sobre el efecto beneficioso de adherirse al menos a una característica del estilo de vida mediterráneo y la dimensión del bienestar respectiva. Las flechas punteadas muestran escasa o nula evidencia (aspectos intelectual y medioambiental) (Diolintzi A et al, 2019).

Las características principales que distinguen el estilo de vida mediterráneo de otros estilos de vida son el uso del aceite de oliva como principal grasa de adición, dieta basada en elementos vegetales, la

convivencia, alta interacción social y el patrón de sueño. Las investigaciones llevadas a cabo hasta la fecha muestran el factor protector de este estilo de vida contra la mortalidad por todas las causas y específica por enfermedad, así como la morbilidad. Además, con respecto a la mortalidad específica por enfermedad, el estilo de vida mediterráneo se ha asociado con un menor riesgo de mortalidad por ECV entre un 59 y un 67%. En el estudio MORGEN, cuando se agregó un sueño adecuado a los cuatro factores de estilo de vida de bajo riesgo (no fumar, consumo racional de alcohol, suficiente AF y buenos hábitos alimenticios), el efecto protector aumento de ese 67% máximo, a un 83%. Sin embargo, los estudios hasta la actualidad que han estudiado el estilo de vida mediterráneo poseen limitaciones (Diolintzi A et al, 2019).

Durante las últimas décadas, ha habido un aumento gradual de la conciencia de que este patrón alimentario afecta a la salud, en particular numerosos estudios han informado notables efectos de los componentes nutricionales sobre diversas funciones metabólicas y procesos patológicos (Tabla 1.9) (Tuttolomondo A et al, 2019).

Tabla 1.9 Efectos beneficiosos de la DM (modificado de Tuttolomondo A et al, 2019).

<b>Diabetes</b>	<b>Enfermedad neurológica</b>
<p>Reducción de la resistencia a la insulina</p> <p>Reducción de la hiperinsulinemia</p> <p>Optimización del control glucémico</p> <p>Aumento de la cantidad de incretinas (GLP-1)</p>	<p>Reducción de la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico</p> <p>Protección frente al envejecimiento cerebral</p> <p>Menor incidencia de problemas cognitivos</p>
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	<b>Dislipemia</b>
<p>Disminución de la presión sanguínea</p> <p>Reducción de la formación de células espumosas y de arterioesclerosis</p> <p>Menor incidencia de enfermedad arterial coronaria</p> <p>Menor incidencia de fallo cardíaco</p>	<p>Reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL</p> <p>Reducción de la reabsorción de colesterol y ácidos biliares por el intestino</p> <p>Reducción de TG</p> <p>Incremento de las concentraciones de adiponectinas y colesterol HDL</p> <p>Reducción de las ceramidas en plasma</p>

Diferentes ensayos observacionales prospectivos y experimentales han observado los beneficios de este patrón de alimentación. Los hallazgos del estudio PREDIMED sugirieron que un patrón rico en grasas insaturadas, como lo es la DM, es preferible para la salud cardiovascular que una dieta baja en grasas (Martínez-González MA et al, 2015).

Respecto a la utilidad de la DM como tratamiento principal, o parte de él, para la reducción del peso corporal, una revisión sistemática y meta-análisis, que quiso averiguar el resultado en la pérdida de peso en personas que padecían sobrepeso y obesidad siguiendo diferentes dietas, entre ellas la DM, concluyó que la DM proporcionaba semejantes resultados en pérdida de peso que otro tipo de dietas, aunque especificaba ciertas mejoras en salud que posiblemente únicamente se conseguían con esta dieta, como por ejemplo la disminución de TG (Mancini JG et al, 2016). Las dietas ricas en grasas todavía son consideradas por muchos investigadores como un posible riesgo para el desarrollo de obesidad. Sin embargo, las dietas ricas en carbohidratos también pueden ser perjudiciales para el control de peso si éstas no se componen de alimentos adecuados. Muchas dietas populares que tienen distribuciones totalmente diversas en macronutrientes proporcionan una pérdida de peso, pero ésta solo se mantiene a corto plazo. La DM no es una excepción. Sin embargo, dado que existe cierta evidencia tanto epidemiológica como de ensayos clínicos de que este patrón alimentario es el más saludable para combatir las enfermedades crónicas no transmisibles, podría ser preferible a otro tipo de dietas para el control del peso corporal. En España, tanto el estudio PREDIMED como el PREDIMED-Plus están proporcionando evidencia del potencial de la DM para el control del peso (Estruch R & Ros E, 2020).

La DM es el patrón dietético más estudiado a nivel a la medicina basada en la evidencia. Se ha atribuido mayor longevidad de las personas que la consumen, gracias al posible efecto de su composición nutricional,

con una alta ingesta de fibra proveniente de alimentos vegetales bajos en energía, el contenido reducido de azufre, aminoácidos de cadena ramificada y ácidos grasos saturados. Cada vez hay más investigación acerca del microbioma intestinal como un posible factor clave relevante que influye la salud metabólica y molecular, que aquí podría tener un efecto beneficioso gracias al procesamiento de los numerosos alimentos vegetales ingeridos. Los estudios metabolómicos acerca de los metabolitos originados por el consumo de los alimentos típicos de este patrón que pudieran influir en el microbioma están en un auge exponencial, aunque cada vez se descubren más mecanismos involucrados en este proceso, lo cual ha generado el conocimiento y el progreso de la genómica nutricional (Tuttolomondo A et al, 2019). Además, la capacidad de personalizar la dieta con la ayuda de esta genómica podría ayudar a maximizar los beneficios de la DM (Hidalgo-Mora JJ et al, 2020).

La DM gracias a sus altos niveles de triptófano, puede proteger frente al estrés y la ansiedad (Gianfredi V et al, 2018) y se ha relacionado con una mejora en la calidad del sueño (Zerón-Ruggerio MF et al, 2019) (Gianfredi V et al, 2018). Un mecanismo que se ha postulado como la explicación de por qué la DM puede dar lugar a beneficios respecto al sueño es porque ésta tiene un efecto antiinflamatorio junto con una reducción del estrés oxidativo, y la neuroinflamación se ha postulado como un factor coadyuvante de un peor sueño (Castro-Diehl C et al, 2018).

El estudio de Campanini MZ et al con 1596 participantes de 60 o más años, fue el primer estudio en población que investigaba prospectivamente la asociación entre la adherencia a la DM y las características del sueño. Encontraron que una mayor adherencia a la DM estaba asociada a menor variabilidad en la duración del sueño y menor riesgo de mala calidad de sueño (Campanini MZ et al, 2017).

En otro estudio con una muestra de 2068 individuos, observaron que la DM está asociada con una duración del sueño adecuada, menos síntomas de insomnio, y menos posibilidad de padecer insomnio acompañado de una duración corta del sueño. En otro estudio en mujeres observaron que las que tenían una mayor adherencia a la DM tenían menos riesgo de padecer síntomas de insomnio, comparando con las mujeres que tenían una menor adherencia a este patrón (Castro-Diehl C et al, 2018).

Mamalaki E et al, en su estudio “Investigación longitudinal helénica del envejecimiento y la dieta”, con una muestra de 1639 pacientes con 65 o más años, observaron una asociación entre la adherencia a la DM y la calidad del sueño, mientras que no observaron esta relación respecto a la duración del sueño. Aunque estudios adicionales son requeridos, las mejoras en la calidad de la dieta deben ser consideradas en el tratamiento de las intervenciones del sueño en adultos mayores (Mamalaki E et al, 2018).

En la investigación de Godos J et al en una muestra de 1936 adultos en Italia, observaron que una alta adherencia a la DM se asociaba con una mejor calidad del sueño, ya sea hacia un efecto directo sobre la salud o efectos indirectos a través de la mejora del estado del peso. La investigación adicional debe explorar si examinar la calidad del sueño en el contexto de la adherencia a la DM podría ser parte de un patrón de estilo de vida más saludable en general, y debería explorar el tema con un diseño de estudio prospectivo y longitudinal. Se necesitan estudios experimentales futuros para probar el impacto de la calidad del sueño en la salud y la ingesta dietética, lo que permite ahondar en la causalidad y los mecanismos. El potencial efecto mediador del estado de peso sobre la relación entre la DM y la calidad del sueño requieren más investigación (Godos J et al, 2019).

En otro estudio con una muestra de 172 adultos de mediana edad observaron que los buenos dormidores tenían un menor IMC, una menor circunferencia de cintura y una mayor adherencia a la DM, comparándolos con los malos dormidores. El PSQI fue positivamente asociado con el IMC y la circunferencia de la cintura y negativamente con la adherencia a la DM. El consumo del patrón dietético de la DM, en lugar de la ingesta de un único nutriente, tiene un efecto beneficioso en la calidad del sueño. Por lo tanto, la evaluación del sueño debería tenerse en cuenta en el tratamiento de la obesidad y promocionar la adherencia a la DM podría ser una herramienta para mejorar la alteración del sueño (Muscogiuri G et al, 2020).

En el estudio de Zerón-Ruggerio MF et al, con una muestra de 534 adultos jóvenes (18-25 años) quisieron examinar si el alto jetlag social estaba relacionado con una baja adherencia a la DM y si también se asociaba a un mayor IMC. Los resultados fueron que los individuos con alto jetlag social mostraron una menor adherencia a la DM y un IMC más alto. Estos individuos destacaban por su bajo consumo en verduras y frutas y saltarse el desayuno (Zerón-Ruggerio MF et al, 2019).

En una investigación llevada a cabo en 334 estudiantes de enfermería, se demostró que la calidad del sueño y la adherencia a la DM mejoran el rendimiento académico. Indagaciones futuras deben incluir estudios longitudinales multicéntricos (Fernández-Medina IM et al, 2020). En otro estudio con estudiantes del grado en enfermería, con una muestra de 185 estudiantes de Italia, observaron una asociación estadística significativa entre la adherencia a la DM con el IMC, tabaco, calidad de vida y progreso académico. Encontraron una alta prevalencia de problemas de sueño probablemente influenciados por la dieta, y simultáneamente asociados con un pobre progreso académico (Gianfredi V et al, 2018).

En un estudio se estudió el efecto de la DM comparando el efecto con una dieta baja en grasas, ambas con restricción calórica, en pacientes con obesidad y un AOS de moderado a severo. Todos los pacientes estaban usando CPAP y recibieron consejo para incrementar los niveles de AF. Los pacientes del grupo de DM mostraron una gran mejora en el AHI durante el sueño REM en seis meses. Esto podría estar relacionado con una mayor reducción de la carga mecánica, considerando que la circunferencia de la cintura disminuyó en mayor proporción en este grupo. Además, la DM se caracteriza por alimentos ricos en moléculas con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. De esta manera quizás estas sustancias podrían combatir el estrés oxidativo y la inflamación y posiblemente mejorar el control neuromuscular de las vías respiratorias superiores y la capacidad de generación de fuerza de los músculos de las vías respiratorias superiores (Figura 1.74) (Dobrosielski DA et al, 2017). En referencia al insomnio, más investigaciones son necesarias para identificar los posibles mecanismos a través de los cuales la dieta puede promocionar una duración del sueño adecuada y menos riesgo de éste (Castro-Diehl C et al, 2018).

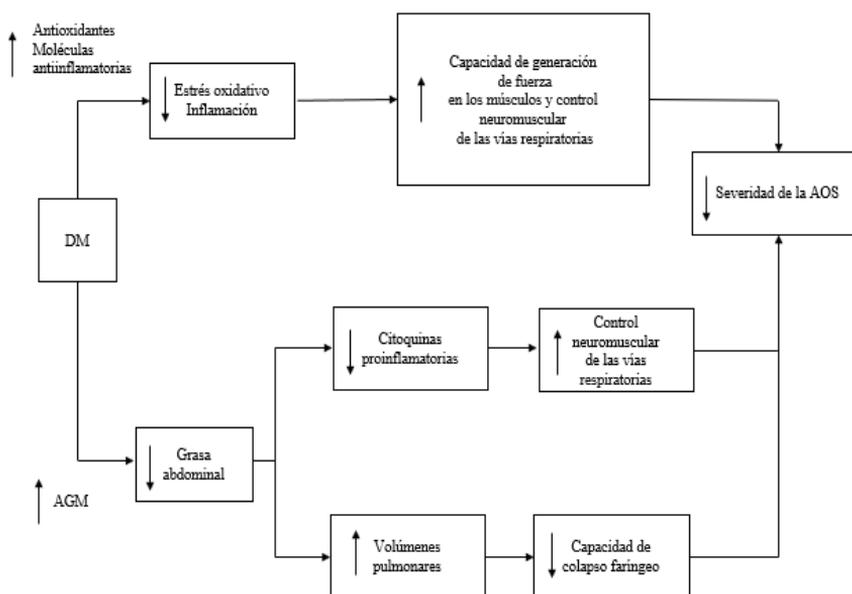


Figura 1.74 Posibles mecanismos a través de los cuales la DM podría mejorar la severidad del AOS, independientemente de la pérdida de peso (modificado de Dobrosielski DA et al, 2017).

Otros estudios no han encontrado una asociación positiva entre la DM y el sueño. En un estudio llevado a cabo en 22 mujeres con fibromialgia a las que se les indicó una DM enriquecida en magnesio y triptófano no se observó una mejoría en la calidad del sueño (Martínez-Rodríguez A et al, 2020). En el estudio de van Egmond L et al en 970 hombres ancianos de Suecia, no encontraron evidencia de que la adherencia a la DM estuviera relacionada con una mejor conciliación y mantenimiento del sueño. Sin embargo, observaron que los hombres que informaban de una menor ingesta de leche y productos lácteos, exhibían menor dificultad de conciliación del sueño comparándolos con los que reportaban una alta ingesta de leche y productos lácteos (van Egmond L et al, 2019).

## 1.5 Personalidad o temperamento

Aunque el constructo de personalidad es empleado con múltiples acepciones, la mayor parte de las definiciones coinciden en que se refiere a las tendencias estables de una persona a comportarse de una forma determinada en diferentes situaciones. Uno de los autores más destacados en el estudio de la personalidad es Theodore Millon, quien define este constructo teórico como un complejo patrón de características comportamentales estables en el tiempo y con un profundo arraigo. Estas características se expresan en casi todas las áreas del funcionamiento del individuo, siendo el resultado de una compleja interacción de determinantes biológicos y de aprendizajes que se expresan en el curso del desarrollo individual (Zambrano Cruz R, 2011).

La personalidad es la suma de las propiedades físicas, sociales, emocionales y mentales de los individuos (Wang X et al, 2018). También es el conjunto de rasgos que separan a los individuos unos de otros. Desde el pasado, ciertas definiciones se han ido realizando y se han desarrollado teorías para comprender la personalidad humana y los rasgos de esta personalidad. De acuerdo con estas teorías, se desarrollaron herramientas para evaluar estos rasgos de personalidad que se habían ido desarrollando (Tekin E et al, 2020).

El efecto de la personalidad en la salud física y en el curso de la vida ha sido y sigue siendo un tema importante en varias áreas del cuidado de la salud. Considerando no solo el aumento de la esperanza de vida, sino también la disminución relacionada con la edad en diversos dominios físicos, la idea de predecir el comportamiento de la salud y la mortalidad basada en rasgos de la personalidad es de gran interés para el sistema de salud pública (Mosing MA et al, 2012).

La utilidad de las pruebas psicológicas ha sido ampliamente demostrada en la historia de la psicología y, en especial, las pruebas de personalidad han tenido un puesto privilegiado en la configuración actual de la evaluación psicológica (Zambrano Cruz R, 2011).

El estudio de la personalidad se ha centrado en dos grandes temas: la personalidad actual y los factores que la originan. Aunque existen múltiples estrategias para la evaluación de dicho constructo, las pruebas más utilizadas en los últimos tiempos son las pruebas objetivas verbales. Además, las pruebas de personalidad se han centrado en el primer tema y para ello se ha impulsado el uso de múltiples instrumentos avalados por estudios de determinación de sus propiedades psicométricas (Zambrano Cruz R, 2011).

Entre los inventarios de personalidad más utilizados se encuentra el Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI), que fue creado en 1940 y se ha actualizado a lo largo de las décadas. Dicha prueba se encarga de evaluar rasgos psicopatológicos en las personas. Otro instrumento muy utilizado ha sido el cuestionario de los 16 factores de personalidad (16PF) desarrollado por Cattell en 1949, el cuestionario de personalidad de Eysenck (EPQ) (1975), el inventario NEO de Costa y McCrae (1985), que se encarga de evaluar cinco grandes factores (un enfoque sustentado en la postulación de cinco dimensiones principales). Existen otras pruebas sustentadas en la teoría de Millon desde 1969 como el inventario clínico multiaxial de Millon (MCMI), el inventario clínico para adolescentes de Millon (MACI) y el inventario de estilos de personalidad de Millon (MIPS) (Zambrano Cruz R, 2011).

A pesar de disponer de dicha cantidad de pruebas, además de existir un reconocimiento implícito de la validez y utilidad de dichos instrumentos por la comunidad académica, no existen estudios en el medio acerca de la

utilización de dichas pruebas en procesos de investigación o como insumos para la intervención (Zambrano Cruz R, 2011).

Eysenck define la personalidad como “una organización más o menos estable y duradera del carácter, temperamento, intelecto y físico de una persona que determina su adaptación única al medio ambiente. El carácter denota el sistema más o menos estable y duradero de conducta conativa (voluntad) de una persona; el temperamento, su sistema más o menos estable y duradero de la conducta afectiva (emoción); el intelecto, su sistema más o menos estable y duradero de conducta cognitiva (inteligencia); y el físico, su sistema más o menos estable y duradero de la configuración corporal y de la dotación neuroendocrina” (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

La teoría de Eysenck considera a los rasgos y las dimensiones como elementos básicos de la estructura de la personalidad. Las dimensiones se definirían como agrupaciones de rasgos relacionados entre sí. Así, el concepto de dimensión se postula porque en cada caso existen una serie de rasgos correlacionados que dan lugar a la dimensión correspondiente. Los rasgos y las dimensiones serían relativamente estables y duraderos. Además, considera que las dimensiones de la personalidad han de estar ligadas a mecanismos biológicos subyacentes, lo que convierte a esta teoría también en un modelo biológico (Ortet I Fabregat G et al, 2008). Los rasgos de personalidad involucran tendencias individuales para expresar patrones específicos de cognición, emoción y comportamiento (Leshem R et al, 2019). Según la Asociación Americana de Psiquiatría, son patrones perdurables de percepción, relación y pensamiento sobre el medio ambiente y sobre uno mismo, y se exhiben en una amplia gama de contextos importantes y sociales (Deary IJ & Peter A, 1998).

El modelo de personalidad que propone Eysenck tiene una estructura jerárquica. En el nivel básico de la misma están las acciones, reacciones emocionales o cogniciones específicas (respuestas específicas). En el segundo nivel se encuentran los actos, emociones o cogniciones habituales (respuestas habituales). Estas conductas interrelacionadas dan lugar a un tercer nivel, el de los rasgos (tendencias de conducta). Finalmente, en el cuarto nivel, tenemos las dimensiones, las cuales vendrían definidas por las interrelaciones entre rasgos (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

De acuerdo con el modelo, una persona que conversa animadamente en un determinado momento y contexto está emitiendo una conducta específica. Cuando habla animadamente en diferentes situaciones nos indica que está realizando una conducta habitual. En otras palabras, la correlación entre las diferentes conductas específicas da lugar a las conductas habituales. Si además de conversar habitualmente en el trabajo, conversa en las fiestas y habitualmente prefiere la compañía de los demás a estar solo (conductas habituales), podríamos hablar de que la persona en cuestión es sociable (nivel de rasgos). Es decir, la correlación de las conductas habituales da lugar a los rasgos. Finalmente, la sociabilidad, vivacidad, actividad, búsqueda de sensaciones, dominancia y toda una serie de rasgos que correlacionan entre sí dan lugar a la extraversión (nivel de dimensiones) (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Acabamos de ver una aproximación a la personalidad de abajo hacia arriba, del nivel de las respuestas específicas al de las dimensiones, resultando ser éste un buen método para la descripción de los rasgos y dimensiones de la personalidad. Sin embargo, desde un punto de vista causal, ésta no sería la aproximación más correcta. La explicación de la conducta funciona de manera inversa, de arriba hacia abajo. Las dimensiones de la personalidad son las que determinan el nivel de los rasgos

y son las causantes de las interrelaciones existentes entre ellos. A su vez, se relacionan con las conductas habituales y específicas, así como con sus interrelaciones. Sin embargo, a medida que se va descendiendo en la jerarquía, la influencia de las situaciones o contextos va aumentando y el ambiente va adquiriendo un mayor protagonismo. Determinadas situaciones tienen una gran incidencia en las conductas específicas, pero claramente una menor influencia en las conductas habituales, que es todavía menor en los rasgos y las dimensiones. Por tanto, a partir de estas interrelaciones y con la ayuda del análisis factorial, se han establecido las dimensiones básicas de la personalidad (nivel descriptivo) (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

El concepto de dimensionalidad implica, fundamentalmente dos aspectos básicos: por una parte, se refiere a la existencia de un limitado número de tipos o dimensiones que conforman la estructura de la personalidad; por otra parte, implica que estas dimensiones se distribuyen de una manera normal, formando un continuo en el que cualquier persona puede ser asignada. Con el propósito de entender más claramente a qué se refiere Eysenck cuando habla de dimensiones de personalidad, ejemplificaremos el concepto con la dimensión psicoticismo (P) (Figura 1.75) (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

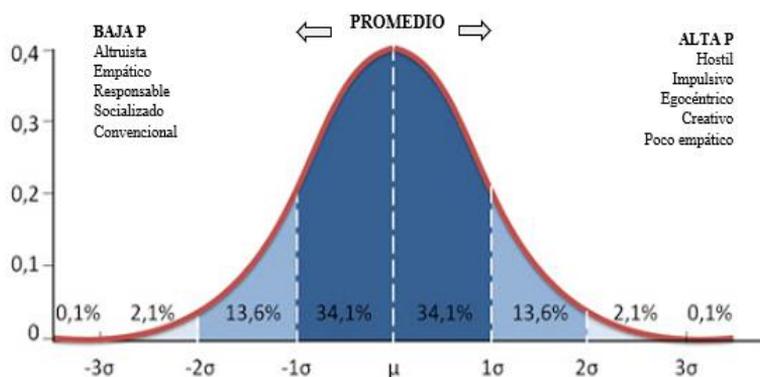


Figura 1.75 Distribución dimensional del P (modificado de Ortet I Fabregat G et al, 2008).

De acuerdo con la Figura 1.97, la dimensión P es entendida como un continuo que va desde el polo más bajo del psicoticismo hasta el polo más alto. Las personas se distribuyen normalmente a lo largo de este continuo en función de su grado o nivel de P, de modo que una gran mayoría de las personas se encontraría en torno a la media. Conforme el nivel de P se va acercando a los polos alto o bajo, el número de personas con características extremas, como el ser muy altruista o muy antisocial, irá disminuyendo (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Además del psicoticismo, el modelo de Eysenck considera que la personalidad puede definirse por otras dos dimensiones más del temperamento y el carácter: la extraversión (E) y el neuroticismo (N) (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Eysenck adopta el análisis factorial para intentar determinar las dimensiones subyacentes a las conductas específicas y habituales, principalmente a partir de respuestas a preguntas concretas mediante cuestionarios (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

La teoría de Eysenck considera que los factores biológicos juegan un papel básico en la determinación de la personalidad. La importancia dada a las bases biológicas viene avalada, por los resultados obtenidos en estudios transculturales en distintos países, por las investigaciones sobre genética-ambiente de la personalidad y por los estudios en animales de características de conducta que se consideran análogas a los rasgos de personalidad humanos (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Las dimensiones E y N son las que más estudios y evidencia empírica han recibido. El componente de impulsividad en un primer momento estaba integrado en E. Sin embargo, para Eysenck la impulsividad es sobre todo un rasgo de P, aunque la propia impulsividad no parece ser un constructo simple y unitario, sino formado por subfactores que se relacionan en mayor o menor medida con las tres dimensiones. La Tabla 1.10 representa los rasgos principales de las dimensiones de E, N y P (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Tabla 1.10 Rasgos que forman parte de las dimensiones E, N y P (modificado de Ortet I Fabregat G et al, 2008).

DIMENSIÓN E	DIMENSIÓN N	DIMENSIÓN P
Sociable	Ansioso	Agresivo
Asertivo	Deprimido	Frío
Despreocupado	Sentimientos de culpa	Egocéntrico
Vivaz	Baja autoestima	Impersonal
Activo	Tenso	Impulsivo
Aventurero	Irracional	Antisocial
Dominante	Tímido	Baja empatía
Espontáneo	Triste	Creativo
Buscador de sensaciones	Emotivo	Rígido

N es una dimensión de la personalidad que ha sido estudiada desde hace aproximadamente cien años, está presente en la mayoría de las teorías y cuestionarios de las dimensiones de la personalidad (Smith DJ et al, 2016) y está relacionada con la predisposición a padecer trastornos neuróticos, tanto histéricos como distímicos. Algunos estudios también han apuntado que quizás las personas con una puntuación alta en N podrían dormir peor (Ortet I Fabregat G et al, 2008). También se ha observado que individuos con un alto N podrían experimentar síntomas de ansiedad y depresión y podrían estar también más expuestos a estrés y problemas de salud (Colledani D et al, 2018). También se ha observado que tienen una menor

secreción de cortisol matutino después del despertar, independientemente del sexo (Puig-Pérez S et al, 2016). Las diferencias individuales en el N son muy estables a lo largo de la vida. Un N alto se asocia con costes económicos y de salud pública considerables, mortalidad prematura y un rango de estados emocionales negativos y trastornos psiquiátricos (Smith DJ et al, 2016). Las personas con síndrome de resistencia de las vías respiratorias superiores tienen más probabilidades de tener puntuaciones de N más altas y a percibir una peor calidad del sueño que las personas con AOS (So SJ et al, 2015).

Eysenck sugirió una base biológica para el N hace 50 años. Aunque los fundamentos biológicos de las dimensiones de la personalidad no se hayan comprendido todavía, hay factores genéticos claramente involucrados (Smith DJ et al, 2016). Las escalas del cuestionario EPQ-R se han utilizado también muy extensamente en la investigación genética del comportamiento (Heath AC et al, 1995). Estudios en gemelos sugieren que el 40% aproximadamente de las variables del N son hereditarias, de las cuales entre el 15 y el 37% son explicadas por polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y son potencialmente detectables usando estudios GWAS. Los claros vínculos entre el N, la psicopatología y otros resultados adversos de salud (y sus implicaciones para la salud global que resultarían de una mejor comprensión de sus mecanismos) proporciona una sólida justificación para hacer estudios de GWAS a gran escala para identificar su arquitectura genética (y su etiología genética). Hasta la fecha, los estudios de GWAS del N se han visto limitados por tamaños de muestra modestos y han arrojado resultados equívocos. El estudio más grande realizado hasta la fecha, solo encontró una asociación significativa en el cromosoma 3 en *MAG11*. En el estudio de Smith DJ et al, encontraron varios alelos asociados con N. La asociación más fuerte se observó en el locus del cromosoma 8 que abarca 4MB y al menos contiene 36 genes. Otros locus

asociados fueron GRIK3 en el cromosoma 1, KLHL2 en el cromosoma 4, CRHR1 en el cromosoma 17 y MAPT y CELF4 en el cromosoma 18. No se encontraron evidencias de diferencias genéticas en la arquitectura común alélica del N por sexo (Smith DJ et al, 2016).

Puntuaciones altas en N se han asociado de manera significativa y prospectiva con el desgaste de los telómeros independientemente del estilo de vida y de otros factores de riesgo (van Ockenburg SL et al, 2014).

El P es la dimensión que más tarde se incorpora al modelo eysenckiano. Esta dimensión es concebida por Eysenck como una dimensión de la personalidad normal que, en puntuaciones extremas, predispone tanto a los trastornos psicóticos, como el trastorno bipolar o la esquizofrenia, como a la conducta antisocial y la psicopatía (Ortet I Fabregat G et al, 2008), hábitos sexuales inseguros, alcoholismo, comportamiento criminal, impulsividad y abuso de drogas (Colledani D et al, 2018).

Una vez descrita la personalidad según el modelo de Eysenck, se hace referencia a continuación a las teorías biológicas subyacentes a cada una de las dimensiones (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

En cuanto a la E, Eysenck en 1967 modifica la teoría actual en ese momento por la teoría del *arousal*. Según esta teoría, la estructura fundamental que pretende explicar las diferencias individuales en la dimensión de E es el SARA. Se trata de una estructura neuronal en forma de red que opera básicamente como una unidad encargada de provocar la activación generalizada de las regiones del diencefalo y del cerebro. Las diferencias individuales en la actividad de este sistema son las encargadas de determinar las diferencias individuales en E. Así, según Eysenck, los introvertidos se caracterizan por tener niveles altos de actividad en el circuito retículo-cortical, mientras que los extrovertidos se caracterizan por

tener niveles bajos en este circuito. Por tanto, los extrovertidos, que están menos activados, necesitan de más estimulación para llegar al nivel óptimo de *arousal* (NOA), por lo que la conducta extrovertida será consecuencia de esta búsqueda de activación mediante el contacto social, la búsqueda de nuevas sensaciones o la actividad. Los introvertidos, por otro lado, al estar más activados, necesitarían menor estimulación exterior para llegar al NOA, por lo que sus conductas estarían orientadas hacia situaciones de poca estimulación o que produjeran poca activación, siendo más reservados en las situaciones sociales o prefiriendo situaciones poco estimuladoras. El concepto de NOA no implica una relación lineal entre la ejecución o el afecto y el *arousal*, sino que se trata de una curva en forma de “U” invertida. Esto implica que se es eficaz y se experimenta una sensación positiva en niveles intermedios de *arousal*, mientras que la eficacia disminuye y la sensación va tornándose negativa en niveles de *arousal* excesivamente bajos o altos (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Sin embargo, la concepción de un *arousal* psicológico general no puede ser actualmente mantenida tal cual. El sistema retículo-cortical actualmente se considera únicamente como uno de los varios sistemas de *arousal*. Probablemente, éstos incluyan el sistema límbico de *arousal*, el sistema de la monoamino oxidasa (MAO), el sistema difuso tálamo-cortical y el sistema pituitario-adrenocortical. Sin embargo, esta aparente diversidad no excluye que los sistemas operen de forma relativamente unitaria (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Se considera que el EEG es la medida más directa de *arousal* cortical. Los resultados de los diferentes estudios con el uso de EEG tienden, en general, a apoyar la hipótesis de Eysenck (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

En cuanto a la dimensión N, Eysenck considera que la actividad del sistema límbico es la responsable de esta dimensión. Es decir, que el diferente grado de actividad del sistema que tradicionalmente ha sido considerado como el responsable neuroanatómico de las emociones, determina el que las personas sean más o menos emotivas. Sin embargo, respecto al estudio de esta dimensión cabe destacar que son muchos menos los estudios sobre ella que los estudios realizados sobre E y además existen diferencias metodológicas entre ellos (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Respecto a la dimensión P, esta no cuenta con una teoría del mismo nivel de desarrollo que E. Algunos estudios han encontrado correlaciones biológicas con esta dimensión, pero estas relaciones carecen aún de una base teórica lo suficientemente sólida. Se ha propuesto por ejemplo que la agresividad, uno de los rasgos del P, podría venir determinada por la acción de las hormonas sexuales masculinas (andrógenos) en el cerebro. Esta acción androgénica, en concreto de la testosterona, parece incidir en el desarrollo del hipotálamo (especialmente del área preóptica y en la región del núcleo ventromedial) y de la amígdala, regiones hipotetizadas como integrantes del sistema de lucha-huida de Gray, las cuales son propuestas como la base biológica del P (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Otro ejemplo de correlato biológico, pero determinado genéticamente, y que parece estar firmemente relacionado con la dimensión P, es el antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27), marcador biológico relacionado con el sistema inmunológico. Cuando se comparan pacientes esquizofrénicos con sujetos normales no psicóticos, así como cuando se comparan altos P y bajos P en población general, se encuentran relaciones claras entre el HLA-B27, la esquizofrenia y P (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

En una revisión realizada de los neurotransmisores, enzimas y metabolitos cerebrales en relación con la dimensión P, se observó una correlación negativa entre niveles de serotonina y la escala P. Sin embargo, la enzima MAO parece que es la que mayor relación presenta con la dimensión P. Los últimos avances en genética molecular muestran una relación entre el rasgo de búsqueda de la novedad (dimensión de la teoría de Cloninger conceptualmente próxima a P) y un alelo del gen del receptor de la dopamina, el gen D4DR (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Los patrones descriptivos hacen referencia al aspecto fenotípico del temperamento y carácter, el cual se relaciona con la personalidad genotípica o constitucional. La personalidad genotípica se evalúa mediante tests experimentales (pruebas genéticas, psicofisiológicas o de laboratorio). Así, por ejemplo, la interacción entre la E y la introversión genotípica (predisposiciones constitucionales) y el ambiente da lugar a diferencias descriptivas, fenotípicas en E e introversión, las cuales pueden ser medidas adecuadamente mediante cuestionarios como el cuestionario de personalidad de Eysenck revisado (EPQ-R). Esta diferenciación entre tests de laboratorio y cuestionarios más relacionados con los aspectos genotípicos y fenotípicos de la personalidad respectivamente no es, por supuesto, absoluta, pero puede resultar útil cuando se considere el significado de los resultados conseguidos mediante el uso de diferentes tipos de instrumentos de medida (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Tanto los mecanismos genéticos como ambientales pueden contribuir a patrones de aumento de la estabilidad de la personalidad. Las diferencias individuales en los patrones de pensamientos, sentimientos y comportamiento tienden a estabilizarse con el desarrollo. Junto con incrementos en la estabilidad fenotípica, las influencias tanto genética como ambiental incrementan su estabilidad con la edad. Cerca de la edad de 30 años, se acerca la estabilidad genética y la verdadera estabilidad ambiental

aumenta lentamente a lo largo de la mayor parte de las etapas de la vida para alcanzar niveles similares de estabilidad en la vejez. La descomposición genética y ambiental de la estabilidad fenotípica es probablemente el hallazgo más sorprendente e informativo de esta meta-análisis. Las influencias genéticas ejercen una influencia relativamente constante sobre la estabilidad a lo largo de la vida y explica completamente la estabilidad fenotípica a edades tempranas. Las contribuciones ambientales a la estabilidad que, por un lado, son casi inexistentes en la primera infancia, pero por la mediana edad las contribuciones ambientales solo influyen un poco menos a la estabilidad fenotípica que lo que lo hacen las influencias genéticas. Este resultado indica que la tendencia al aumento de la estabilidad fenotípica puede explicarse en gran medida por el aumento de las contribuciones ambientales. Investigaciones anteriores han identificado casos en los que la influencia del entorno en la personalidad depende del genotipo y otros casos de predisposiciones genéticas que conducen a una exposición no aleatoria al medio ambiente. Un paso próximo crucial para la teoría e investigación de la personalidad será documentar cómo los efectos de las interacciones gen-ambiente se llevan adelante en el tiempo (Briley DA & Tucker-Drob EM, 2014).

En estudios epidemiológicos, se ha encontrado que muchos factores, como la edad, el estado civil, el nivel de educación, antecedentes genéticos, la nutrición, la falta de actividad física, el tabaquismo y el consumo de alcohol pueden causar obesidad. Sin embargo, hay estudios que muestran que procesos psicológicos, como los rasgos de personalidad, también están asociados con la obesidad (Tekin E et al, 2020).

En el estudio de la heredabilidad de la personalidad de Dochtermann NA et al, encontraron que aproximadamente el 52% de la variación de la personalidad animal fue atribuible a la variación genética aditiva. Así, mientras que la heredabilidad de la conducta es a menudo

moderada o baja, la heredabilidad de la personalidad es mucho mayor. Los resultados del estudio demuestran que es probable que las diferencias genéticas contribuyan de manera importante a la variación en la personalidad (Dochtrmann NA et al, 2014).

En el estudio de Gamaldo AA et al, analizaron la personalidad de participantes de etnia negra mediante el cuestionario “*The big five inventory*” y midieron la duración y calidad del sueño a través del cuestionario PSQI, observando que los participantes con alto N, E, poca conciencia y baja apertura fueron asociados con peores hábitos de sueño en general. Solo el N y la E permanecieron asociados significativamente con peores hábitos de sueño en los modelos de regresión ajustando por covariables demográficas y de salud. Además, los autores recalcan la importancia de los especialistas en valoración del sueño, de implementar la evaluación de la personalidad como un instrumento para facilitar el diagnóstico y/o el tratamiento en dichos pacientes (Gamaldo AA et al, 2020).

Es aceptado que la alteración del sueño está influenciada por una serie de factores predisponentes, precipitantes y perpetuadores, y estos pueden ser conductuales, biológicos, ambientales o psicológicos. La personalidad puede actuar como un factor predisponente, y también como un factor potencialmente perpetuador, y la literatura está de acuerdo con que el sueño alterado está relacionado con un incremento del N, internalización, inquietudes ansiosas y perfeccionismo, siendo este último la característica de la personalidad más asociada con el sueño. En un estudio en el que utilizaron la PSG, determinaron que un mayor perfeccionismo general estaba relacionado con un mayor número de despertares por la noche (Akram U, 2018).

En un estudio en una muestra de 14065 australianos quisieron observar posibles relaciones entre la personalidad y la calidad y duración del sueño. Después de controlar las variables demográficas, encontraron que un alto N se asoció con una peor calidad del sueño y con duraciones tanto cortas como largas de sueño. También observaron una relación, aunque menor, de una alta extraversión con una mejor calidad de sueño. Además, el N alto se relacionó más fuertemente con la mala calidad del sueño entre los hombres (Allen MS et al, 2016).

En un estudio donde quisieron relacionar el IMC de los participantes (279 mujeres y 150 hombres entre 18 y 65 años) con la personalidad, aplicando la versión abreviada del cuestionario de personalidad de Eysenck (EPQR-A), no encontraron asociación entre el N y la E entre las diferentes categorías de IMC. Sin embargo, sí que encontraron una asociación del P entre las diferentes categorías de IMC, mostrando una distribución en forma de “V” (Figura 1.76) (Tekin E et al, 2020).

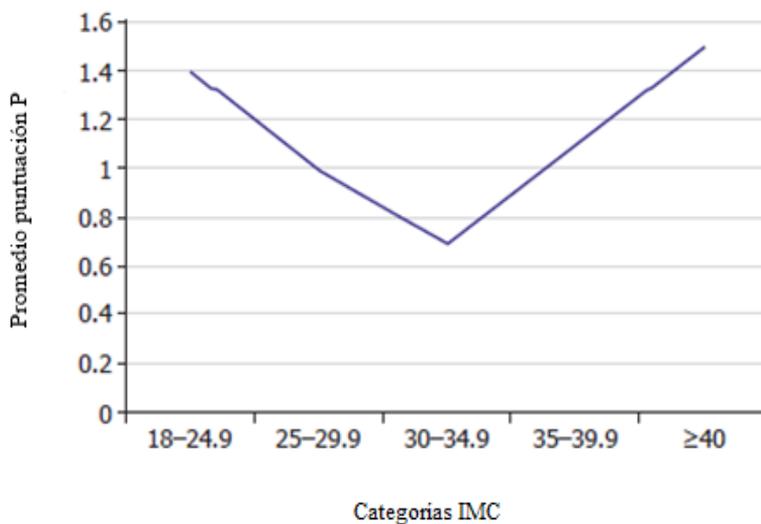


Figura 1.76 Distribución de la puntuación de psicoticismo de acuerdo a las categorías de IMC (modificado de Tekin E et al, 2020).

Aunque la consideración de la personalidad en las intervenciones para el control de peso es de importancia, las correlaciones entre la psicología y las causas del sobrepeso y la obesidad siguen sin estar claras. Hasta la fecha, se han informado tres estudios trasversales examinando la asociación entre las subescalas del EPQ y la obesidad. Entre los estudios previos, dos encontraron una asociación positiva entre la E y la obesidad, pero un estudio informó una asociación inversa en mujeres y una asociación positiva en hombres. Respecto a la relación entre obesidad y N, un estudio encontró asociación inversa, uno no encontró asociación y uno encontró una asociación positiva en mujeres y no asociación en hombres. Solo un estudio referido a la asociación entre P y obesidad informó de una asociación positiva en hombres, pero no asociación en mujeres. En el estudio de Kakizaki M et al observaron que E, N y P estaban asociados significativamente con el sobrepeso, la L estaba asociada con el sobrepeso

en los hombres, y E y N estaban asociados con el bajo peso (Kakizaki M et al, 2008). En el estudio de Jokela M et al quisieron observar la relación entre personalidad y obesidad. Para ello aquí no usaron el cuestionario EPQ-R, sino otro cuestionario que mide la personalidad también midiendo cinco rasgos de personalidad (E, N, amabilidad, conciencia o responsabilidad y apertura a experimentar), el cuestionario NEO. Llegaron a la conclusión de que la conciencia está robustamente asociada con un mayor riesgo de obesidad en las poblaciones de EEUU, Reino Unido, Alemania y Australia. Los demás rasgos de personalidad evaluados no parecen tener una asociación de mayor riesgo de padecer obesidad. La evaluación y el asesoramiento de la conciencia pueden ayudar quizás a identificar individuos obesos cuya pérdida de peso es más improbable sin un tratamiento más específico y un soporte más adecuado. Futuros estudios donde se evalúen las distintas características de la personalidad pueden ayudar a prevenir o mejorar el tratamiento de la obesidad (Jokela M et al, 2013).

El N, que describe a las personas que están emocionalmente reactivas y tienden a experimentar emociones más negativas como ansiedad, hostilidad, nerviosismo y depresión, están asociadas con el riesgo para la salud. Las personas con alto nivel de N tienen mayor riesgo de mala salud física y mental y mayor riesgo de mortalidad. Aunque la personalidad y el sueño por separado se han asociado con la salud, sorprendentemente hay muy poco contenido acerca de la relación entre personalidad y sueño. El N se ha asociado con una pobre calidad de sueño, mayor somnolencia diurna y una peor higiene del sueño. También se ha visto como un buen predictor de los patrones de sueño. Los individuos neuróticos tienden a experimentar altos niveles de estrés y tienen dificultades con la regulación de las emociones. Además, un mal sueño también hace que las personas estén más cansadas y de mal humor, lo que podría promover el N. Además,

las personas con un neuroticismo elevado pueden recurrir a la cafeína, el alcohol u otras sustancias, o tener otros comportamientos, que interfieren en la higiene del sueño, disminuyendo ésta y perpetuando este ciclo destructivo (Duggan KA et al, 2014).

La asociación entre personalidad y SM permanece controvertida a día de hoy. En el estudio de Ohseto H et al, ningún rasgo de personalidad fue asociado significativamente con la presencia de SM. No obstante, puntuaciones altas en E fueron relacionadas con puntuaciones altas de SM. Se ha informado que factores psicológicos están relacionados con ECV. El N y la E son rasgos de personalidad bien conocidos que han demostrado tener un impacto en el riesgo cardiovascular y la mortalidad. El N está relacionado con el riesgo de muerte por ECV y está asociado con la enfermedad coronaria, mientras que la E se asocia con el riesgo de accidente cerebrovascular. Sin embargo, en varios estudios no se encontró asociación entre los rasgos de personalidad y mortalidad por todas las causas, o entre cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular. El N y la E también se asocian con algunos componentes del SM. En los japoneses, el N la E y el P están relacionados con la obesidad, mientras que la E se relaciona positivamente con la presión sistólica. Por lo tanto, se asume que el SM es una de las vías entre los rasgos de personalidad y las ECV (Ohseto H et al, 2018).

Durante mucho tiempo se ha planteado la hipótesis de que la personalidad juega un papel causal en el desarrollo del cáncer. Alrededor del 200 d.C, Galeno observó que las mujeres melancólicas eran más propensas al cáncer que las mujeres de temperamento optimista. En 1962, Kissen y Eysenck realizaron uno de los primeros estudios modernos de la asociación entre personalidad y cáncer e informó que los pacientes con cáncer de pulmón tenían más probabilidades de ser extrovertidos y menos probabilidades de ser neuróticos en comparación con los controles. Los

hallazgos de estudios posteriores que examinaron la asociación entre personalidad e incidencia de cáncer o mortalidad han sido inconsistentes (Nakaya N et al, 2003).

Durante mucho tiempo se ha planteado la hipótesis de que la personalidad está asociada con riesgo de cáncer y supervivencia. Como los factores psicológicos pueden afectar la función inmunológica y endocrina, una asociación entre personalidad y el desarrollo y progresión de cánceres relacionados con el sistema inmunológico y hormonal, como el cáncer de mama, no parece improbable (Minami Y et al, 2015).

Numerosos estudios han investigado la relación entre personalidad y enfermedad, especialmente las ECV. Por ejemplo, algunos estudios han informado que un mayor N están asociados con muerte por ECV. Algunos estudios han demostrado que es más probable que las personas exhiban comportamientos del estilo de vida debido a los rasgos de personalidad. Por ejemplo, en algunos estudios se ha visto que aquellos con mayor N y E serían más propensos a fumar. También se ha observado que las personas con mayor E serían más propensas a beber, comparados con aquellas personas con una personalidad de tipo D (alto N y baja E), estas personas también serían menos propensas a tener unos hábitos alimentarios saludables y una AF adecuada. Sin embargo, pocos estudios han examinado el efecto mediador de comportamientos de estilo de vida en relación con los rasgos de personalidad (Narita M et al, 2020).

También se ha estudiado la relación de la personalidad con los desórdenes alimentarios. Algunos investigadores han estudiado por ejemplo el N, el perfeccionismo o la impulsividad. Otros también han señalado que la interacción entre algunos rasgos de personalidad puede aumentar la probabilidad de desarrollar posteriormente algún trastorno alimentario. N por ejemplo ha sido implicado mucho tiempo como un

predicador de bulimia nerviosa. No obstante, por ejemplo, el papel de la E no está tan claro. Algunos estudios han encontrado asociaciones entre niveles bajos de E con el desarrollo de trastornos alimentarios (Cuzzocrea F et al, 2012). También podría existir una asociación entre puntuaciones altas de P y bulimia nerviosa (Finlayson RA et al, 2002).

Los estudios que han analizado la relación entre personalidad y cronotipo han sido contradictorios, unos han observado una relación y otros no. Como el temperamento, una parte de la personalidad, se determina principalmente biológicamente, la presencia de una correlación entre cronotipo y temperamento puede indicar una posible base biológica para el cronotipo en sí mismo (Nowakowska-Domagala K et al, 2016).

## **1.6 Factores genéticos y epigenéticos asociados al sueño y a la cronobiología**

### **1.6.1 Factores genéticos**

Los orígenes de la genética se encuentran en las memorias de Gregor Mendel sobre la hibridación de plantas en 1865. Sin embargo, el término no se acuñó hasta 1906 para designar la nueva ciencia de la herencia. Basada en el método mendeliano para analizar los productos de cruces, esta ciencia se distingue por su propósito explícito de ser una ciencia general de herencia y por la introducción de conceptos biológicos totalmente nuevos como los de gen, genotipo y fenotipo. En la década de 1910, la genética mendeliana se fusionó con la teoría cromosómica de la herencia, dando lugar a lo que todavía se llama “genética clásica”. En este

marco, el gen es simultáneamente una unidad de función y transmisión, una unidad de recombinación y de mutación. Hasta principios de la década de 1950, estos conceptos del gen coincidieron, pero cuando se descubrió que el ácido desoxirribonucleico (ADN) era la base material de la herencia, esta congruencia se disolvió. Entonces comenzó la aventura de la biología molecular, que nunca dejó de revelar la complejidad de la forma en que funciona el material hereditario (Gayon J, 2016).

Los descubrimientos de la biología molecular han alterado profundamente el marco teórico de la genética. Algunos autores afirman que la genética ha sido “reemplazada” por los conceptos y métodos de biología molecular, cuyo objeto, por cierto, no es solo para estudiar la herencia (Gayon J, 2016).

El campo de la genética humana comenzó a ganar impulso como un enfoque poderoso para definir las causas de las enfermedades a partir de la década de 1980. Este enfoque sigue siendo fructífero casi tres décadas después. Durante los últimos treinta años, la genética humana ha revolucionado el campo de la investigación biomédica y la medicina en general. La identificación de las causas genéticas de las enfermedades generó un cambio de paradigma espectacular en el proceso del estudio de la fisiopatología de las enfermedades. Los estudios de los comportamientos humanos, incluido el sueño, son más desafiantes que los estudios de enfermedades porque los fenotipos conductuales suelen ser más complejos y generalmente están sujetos a muchos factores ambientales (Shi G et al, 2017).

#### **1.6.1.1 Factores genéticos y sueño**

La genética proporciona una nueva forma de abordar la regulación y función del sueño. Mientras que durante los últimos 20 años la genética

se ha utilizado principalmente para verificar lesiones y estudios farmacológicos a través de enfoques de genes dirigidos, ahora puede ser usada para sondear cuestiones más complejas en el sueño. Así, pantallas genéticas avanzadas, mutaciones genéticas específicas automáticas e inducibles, alteraciones genéticas en las señales sinápticas y de excitación, lesión genética de las células, microarrays y otras manipulaciones genéticas se pueden emplear para identificar mecanismos nuevos subyacentes del sueño, y también probar hipótesis específicas para la función del sueño (Crocker A & Sehgal A, 2010).

La primera pista de que el sueño humano podría regularse genéticamente proviene de estudios de gemelos realizados en la década de 1930. Estos estudios demostraron que los gemelos monocigóticos tienen más probabilidades de tener la misma hora de inicio de sueño y la misma duración total de sueño que los gemelos dicigóticos. Después de la invención del EEG, se encontró que los gemelos monocigóticos también muestran similitudes en su espectro EEG. Estudios más recientes han validado la base genética del patrón de EEG, e incluso se han identificado loci genéticos que subyacen a estos rasgos. Como ha pasado muchas veces en ciencia, también los avances en la genética del sueño a veces provienen de inesperados sistemas. Por ejemplo, un modelo de perro para la narcolepsia llevó a la identificación de un gen subyacente a este trastorno, y una mutación del ritmo circadiano, tau, se encontró fortuitamente en un hámster (Crocker A & Sehgal A, 2010).

Si bien el trabajo anterior se centró principalmente en los EEG de vigilia, más estudios recientes han examinado los EEG durante el sueño. Un estudio de 2008, demostró que las frecuencias de 8-16 Hz durante el sueño NREM muestran una alta heredabilidad, independientemente de la necesidad o la intensidad del sueño (Crocker A & Sehgal A, 2010).

Se sabe desde hace muchos años que las influencias genéticas explican algunas de las diferencias individuales en los parámetros del sueño humano, pero los mecanismos subyacentes moleculares siguen sin estar claros. Sin embargo, gracias a los avances en la investigación en los últimos años se han identificado variantes genéticas asociadas con características del sueño humano. Se ha logrado un avance significativo en la comprensión de los mecanismos moleculares para la regulación del tiempo del sueño, y esto probablemente conducirá a una intervención terapéutica para la regulación del reloj circadiano en un futuro. Por otra parte, el mecanismo de calidad y cantidad del sueño sigue siendo mucho menos entendido. Aunque varias teorías del sueño, como la regulación sináptica, la eliminación de toxinas y la regeneración de energía, entre otras, han sido propuestas, su conexión directa al sueño humano aguarda una mayor validación (Zhang L & Fu YH, 2020).

La evidencia reciente ha puesto de relieve las desigualdades en la salud en los comportamientos del sueño y los trastornos del sueño que afectan negativamente los resultados en la salud de los distintos tipos de poblaciones. Las desigualdades en la salud del sueño relacionadas con la etnia se atribuyen a las diferencias en determinantes de la salud, como factores sociodemográficos, conductas y biología. Se mezclan por ejemplo sujetos afroamericanos e hispanoamericanos cuya herencia genética combina dos o más poblaciones ancestrales originarias de diferentes continentes. Las desigualdades raciales en poblaciones mixtas se pueden analizar en grupos de factores mediadores (ambientales vs genéticos) con el uso de medidas de ascendencia genética, incluida la proporción de la composición genética de un individuo. La inclusión de enfoques genéticos en futuros estudios de poblaciones mixtas puede permitir una mayor comprensión de la base biológica de la salud del sueño relacionada con las desigualdades raciales. Estudios realizados en EEUU muestran que la

prevalencia de AOS es mayor en los afroamericanos e hispanoamericanos que en los euroamericanos (Prasad B et al, 2018).

En la revisión de Shi G et al destacan varios genes que afectan al momento, duración o características de EEG del sueño. Se ha demostrado que las mutaciones en CK1 $\delta$ , CRY2, PER2 y PER3 desplazan la sincronización del sueño hacia adelante en sus portadores, lo que provoca el síndrome de fase familiar avanzada del sueño. Las mutaciones en DEC2 se han relacionado con la reducción de la duración del sueño o con rasgos resistentes a la privación del sueño. Los portadores de una mutación requieren solo alrededor de seis horas de sueño por noche. Este rasgo se denominó sueño corto natural. Por otro lado, se ha implicado a múltiples genes (como DEC2, PER3, A2A y BDNF) en el cambio de características del EEG del sueño, principalmente al afectar los cambios en la amplitud de onda lenta o la potencia espectral de las bandas delta y theta (Shi G et al, 2017).

En la Tabla 1.11 se resumen algunas variaciones genéticas en genes circadianos (Shi G et al, 2017).

Tabla 1.11 Algunas variaciones genéticas en genes circadianos (modificado de Shi G et al, 2017).

<b>Genes</b>	<b>Patología</b>	<b>Diseño experimental</b>	<b>SNP, alelo o mutación asociados</b>	<b>Notas</b>
CSNK1D	FASP y migraña	Secuenciación genes candidatos	T44A y H46R	Transmisión autosómica dominante (in vitro y en ratones)
PER2	FASP	Análisis de vinculación y secuenciación de genes candidatos	S662G	Transmisión autosómica dominante (in vitro y en ratones)
PER3	FASP & SAD	Secuenciación genes candidatos	P415A/H417R	Transmisión autosómica dominante (in vitro y en ratones)
CRY2	FASP	Secuenciación genes candidatos	A260T	Transmisión autosómica dominante (in vitro y en ratones)
DEC2	NSS	Secuenciación genes candidatos	P384R y Y362H	Solo P384R ha sido testado en modelos de ratones

ABCC9	NSS	GWAS	Rs11046205 A en intrón	Potencialmente afectados los niveles de expresión, no comprobado totalmente
PER3	Variaciones EEG & SAD	Polimorfismo descrito en estudios anteriores	Repetición variable de un número variable de 54 nucleótidos	Los portadores PER3 (5/5) muestran una actividad delta en el sueño NREM con un fuerte detrimento en la privación del sueño
ADA	Variaciones EEG & esclerosis múltiple & depresión	Polimorfismo descrito en estudios anteriores	D8N	Portadores tienen un sueño profundo y están bajo una mayor presión de sueño
ADORA2A	Variaciones EEG & respuesta ansiogénica aguda a la cafeína	Polimorfismo descrito en estudios anteriores	Polimorfismo en 3'UTR	La potencia en el rango alto-theta/bajo-alfa se incrementó invariablemente en los portadores en el

				sueño NREM, sueño REM y vigilia. La potencia en el EEG de vigilia fue mayor en los intervalos de frecuencia entre 11,5 y 17,5 Hz.
BDNF	Variaciones EEG & trastornos del espectro del autismo	Polimorfismo descrito en estudios anteriores	V66M	Los portadores mostraron sueño de ondas lentas reducido y potencia espectral disminuida en bandas específicas en diferentes etapas del sueño NREM.

*FASP: Síndrome de la fase avanzada del sueño; GWAS: Estudios de asociación del genoma completo; EEG: electroencefalograma; SAD: trastorno afectivo estacional; NSS: Individuos que de manera natural tienen una corta duración del sueño, conocidos como “dormidores cortos”.*

En ratones, un estudio reciente ha sugerido un vínculo novedoso entre el metabolismo y la regulación del sueño. La quinasa 3 inducible por sodio es una quinasa que se sabe que actúa como un sensor de energía. No

es sorprendente que los ratones *Sik3* <sup>-/-</sup> exhiban síntomas metabólicos severos, como hipolipidemia e hipoglucemia, y muchos mueren después del nacimiento. *SIK3* impacta la estabilidad de la proteína *PER2*, pero a diferencia de los mutantes *PER2*, los ratones *Sik3* <sup>-/-</sup> tienen un periodo circadiano más largo basado en la actividad y, tal vez como resultado de esto, muestran un retraso de fase de seis horas en su ritmo de consumo de oxígeno. Curiosamente, una mutación en *Sik3* que provoca un profundo aumento del tiempo total de sueño se ha identificado en un cribado de genética avanzada. La secuenciación del exoma completo reveló que la mutación condujo a la omisión del exón 13, que abarca el sitio en el que se reconoce a la proteína quinasa A (PKA). Sin embargo, en contraste con el fenotipo observado en el *Sik3* <sup>-/-</sup> en ratones, no hubo ningún efecto sobre la duración del periodo circadiano. En conjunto, parece que al menos en ratones *Sik3* tiene un papel fundamental en la regulación del sueño y ritmos circadianos (Rijo-Ferreira F & Takahashi JS, 2019).

En otro estudio relacionaron variantes del gen *DAT1* (rs40184, rs11133767, rs460000 y rs 464049) con la duración del sueño, lo que destaca el vínculo importante de la dopamina con la duración del sueño. Las variaciones en *DRD2* (rs11214607 y rs17601612), un receptor de la dopamina, aunque se ha asociado con la duración del sueño en varios estudios, necesita de más estudios para su validación (Rhodes JA et al, 2019).

En otro estudio de GWAS llevado a cabo por Dashti HS et al en una muestra de 446118 individuos de la cohorte del biobanco de Reino Unido, identificaron 78 loci para la duración del sueño. La replicación en el estudio CHARGE con una muestra de 47180 sujetos, fue observada en los genes *PAX8*, *VRK2*, *FBXL12*, *UBL5* y *PIN1* (Dashti HS et al, 2019a).

### 1.6.1.2 Factores genéticos y ritmos circadianos

No obstante, surgió una oportunidad a finales de la década de 1990 con la identificación del primer fenotipo circadiano familiar, el síndrome de fase del sueño avanzado familiar, que hizo posible comenzar el mapeo genético y clonar genes/mutaciones que tienen fuertes efectos en el tiempo circadiano humano. Se ha acumulado evidencia creciente durante las dos últimas décadas y ha revelado que una serie de rasgos del sueño en los seres humanos son hereditarios, como el momento del sueño, el requerimiento total de sueño diario, la respuesta a la privación de sueño y varias mediciones/patrones de EEG. En estos fenotipos mendelianos del sueño, se demostró que mutaciones únicas de gran efecto son causantes de diferentes fenotipos. Por lo tanto, las mutaciones identificadas mediante la genética en familias humanas han dado lugar a nuevos conocimientos sobre los mecanismos moleculares detallados que regulan el comportamiento del sueño (Shi G et al, 2017).

La evidencia preliminar sugirió que un mecanismo genético estaba en el generador central de ritmos circadianos autosostenidos. En 1961, Colin Pittendrigh observó que el mecanismo del reloj podía estar contenido en células individuales y se consideraba poco probable que fuera simplemente una reacción química, ya que era relativamente insensible a que los cambios de temperatura lo aceleraran o frenaran. Otra evidencia de que la transcripción y la traducción de genes estuvo involucrada incluyó la demostración de que la inhibición de la síntesis de proteínas podría restablecer o detener temporalmente el reloj circadiano. Los genes de retroalimentación de transcripción-traducción que ahora se sabe que forman el reloj circadiano central son los elementos “positivos” CLOCK y BMAL1 que impulsan la transcripción de los elementos “negativos” PER y CRY que a su vez retroalimentan para inhibir a CLOCK y BMAL1. El primero en descubrirse fue PER en 1971 en la mosca de la fruta. La confirmación

de la importancia del gen PER como un componente central del reloj circadiano fue posible tras su identificación molecular, por la cual, en 2017 Hall, Rosbash y Young ganaron el Premio Nobel. Se han identificado tres ortólogos del gen *Per* en mamíferos y también se ha demostrado que los niveles de su ARNm oscilan con un periodo circadiano. En la década de los 90 se descubriría el gen CLOCK en ratones. Los GWAS se utilizan para identificar asociaciones entre regiones cromosómicas (loci) y rasgos de interés en humanos. Cada vez más se llevan a cabo este tipo de estudios a gran escala para la amplitud circadiana y el cronotipo. Estos estudios han identificado una gran cantidad de loci, la mayoría de los cuales no son genes del reloj. Estos hallazgos respaldan la idea de que la amplia variedad de comportamientos circadianos observados en humanos en fase y amplitud es el resultado de polimorfismos en múltiples loci que interactúan. Las variaciones naturales en los ritmos circadianos humanos están sujetas a una regulación poligénica compleja, con variantes alélicas en un gran número de loci que afectan a los fenotipos circadianos. Con la posibilidad de que cien o más loci influyan en el fenotipo, la contribución relativa de cada locus genético puede ser muy pequeña (Vitaterna MH et al, 2019).

El oscilador circadiano central se puede encontrar en células individuales. La base de esta oscilación en los mamíferos, reside en la regulación por retroalimentación rítmica de la transcripción de los genes del reloj. Los niveles de las proteínas PER y CRY alteran la tasa de transcripción de sus propios genes. Esta alteración se logra mediante la inhibición de la potenciación de la transcripción que resulta de la unión del heterodímero CLOCK-BMAL1 al elemento de la caja E de la región promotora de los genes *Per* y *Cry*. Las interacciones adicionales entre las proteínas del reloj circadiano pueden ralentizar el curso temporal de esta retroalimentación, logrando el intervalo de casi 24 horas: la fosforilación de PER por CKI $\epsilon$  puede conducir a su degradación, y la asociación con

BMAL1 parece necesaria para que CLOCK esté presente en el núcleo. Las mutaciones en los genes del reloj central están involucradas en la patogenia de algunos trastornos familiares del ritmo circadiano del sueño y la vigilia. Más allá de estos genes del reloj central, los programas de transcripción rítmica regulan la expresión y la actividad de los genes en todo el genoma. Finalmente, parece que gran parte de la heredabilidad de los rasgos del ritmo circadiano en los mamíferos se debe a polimorfismos en numerosos loci más allá del conjunto de genes del reloj central, con implicaciones para una amplia gama de factores neurológicos (Vitaterna MH et al, 2019).

Debido a que el sistema circadiano está entrelazado con la regulación del metabolismo, estudios recientes se han centrado en descifrar si los SNP de genes del sistema circadiano están asociados con la salud metabólica en los adultos. La eliminación de BMAL1 en ratones supuso la abolición de los ritmos circadianos moleculares y conductuales y también mortalidad prematura. En casos raros, las anomalías genéticas producen trastornos que implican desorganización del sistema circadiano y disfunción metabólica. RAI1 regula la transcripción de CLOCK. Una haploinsuficiencia de RAI1 es el principal contribuyente al síndrome de Smith-Magenis, un trastorno caracterizado por la disrupción circadiana y del sueño, discapacidad intelectual y obesidad (Potter GDM et al, 2016b).

Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Bmal1, Npas2 y CLOCK son los 8 genes principales entre los genes del reloj circadiano. La baja expresión de estos genes puede jugar un papel importante en la progresión de los cánceres. El meta-análisis de Zhang J et al proporcionó evidencia de que la expresión baja de Per1, Per2 y Npas2 jugó un papel distintivo y crucial en la progresión de los cánceres. Expresiones bajas de Per1 y Per2 podrían servir como indicadores desfavorables para el pronóstico de los cánceres, especialmente para los de tipo gastrointestinal. Sin embargo, se necesitan estudios de cohortes bien diseñados, de mayor tamaño y de mayor calidad

para investigar el impacto preciso de Per1, Per2 y Npas2 en los comportamientos patobiológicos y en el pronóstico de cánceres (Zhang J et al, 2020).

Variantes genéticas rs11932595 y rs6843722 en CLOCK se han asociado con la enfermedad del hígado graso no alcohólico. En este mismo gen se han asociado otras variantes (rs1554483, rs6843722, rs6850524 y rs4864548) con el sobrepeso y la obesidad (Sridhar GR & Sanjana NSN, 2016).

Aunque está claro que el sueño es regulado por el reloj circadiano, cómo ocurre esto es un enigma todavía. En el estudio de Blum ID et al se pueden observar en la Tabla 1 genes implicados en la regulación circadiana del sueño (Blum ID et al, 2018).

### **1.6.1.3 Factores genéticos y cáncer**

En el estudio de Morales-Santana S et al estudiaron algunas variables en genes circadianos que podrían estar asociadas con mayor riesgo de algunos tipos de cáncer. El cáncer de mama y el de próstata son en los que más variables se han observado, tanto de reducción como de incremento del riesgo de esta patología, en los genes ARNTL, CLOCK, CRY1, CRY2, CSNK1E (solo para el cáncer de próstata), NPAS2, PER2, PER3 (solo también para el cáncer de próstata), RORA y TIMELESS (únicamente en el cáncer de mama). Otros tipos de tumores en los que también se ha observado alguna variable genética asociada a esta patología en los genes circadianos son el de ovario (en variantes de los genes ARNTL y CSNK1E) y el cáncer pancreático (en el polimorfismo rs12913421 del gen RORA) (Morales-Santana S et al, 2019).

En el estudio de Mocellin S et al analizaron los SNPs de 17 genes circadianos que se habían realizado en 3 meta-análisis de estudios de GWAS para la predisposición al cáncer de mama, próstata y pulmón. Se encontró asociación significativa de 4 genes para los 3 tipos de patologías, 2 genes comunes al cáncer de mama y pulmón, 3 para el cáncer de próstata y pulmón, 4 específicos únicamente para el cáncer de pulmón y dos específicos del cáncer de mama (Figura 1.77) (Mocellin S et al, 2018).

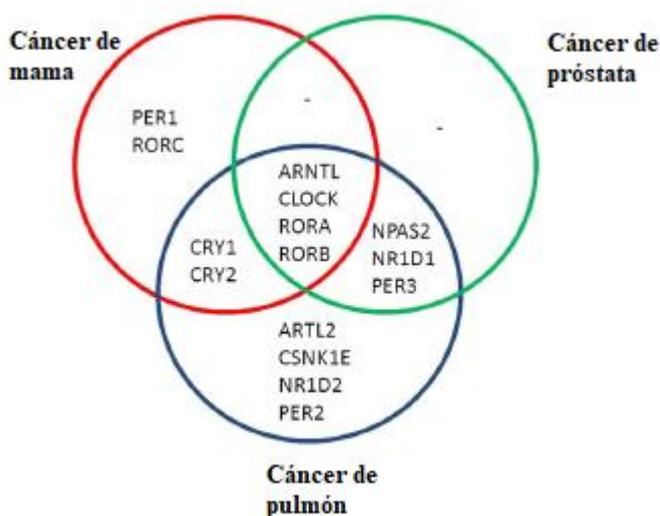


Figura 1.77 Diagrama de Venn que muestra los genes asociados significativamente con el riesgo de uno, dos o tres tipos de cáncer (modificado de Mocellin S et al, 2018).

En el estudio de LeVan TC et al observaron variantes en los genes CSNK1D, CSNK1E, SKP1, BHLHE40, BHLHE41, NPAS2, ARNTL, MYRIP, KLHL30, TIMELESS, FBXL3, CUL1, PER1, PER2, y RORB asociadas con la puntuación en el PSQI en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. 19 variantes tuvieron una asociación significativa, aunque las asociaciones no tuvieron significancia estadística después del ajuste multivariante (LeVan TC et al, 2019).

#### **1.6.1.4 Factores genéticos y sueño, dieta y desórdenes metabólicos**

La variable más estudiada del gen CLOCK es rs1801260, encontrada en la población europea mayoritariamente. Se necesitan más investigaciones en otras poblaciones. Un estudio mostró que la duración del sueño era menor en los sujetos que llevan el alelo A del SNP rs12649507. También se observó una asociación significativa entre la duración del sueño y este polimorfismo sobre la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados. Los portadores del alelo menor A tenían mayor duración de sueño y mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados. Los portadores con el alelo menor G tuvieron una duración de sueño más corta. Las variantes rs11932595 y rs6843722 no mostraron asociación con la duración del sueño autoinformado en tres cohortes. Sin embargo, en un estudio mostró que los portadores AA homocigóticos en el rs11932595 habían reducido su duración del sueño (Valladares M et al, 2015).

Se sabe que ADORA2A es responsable del efecto promotor de la vigilia originado por la cafeína, y el genotipo 1976T>C (SNP rs5751876, formalmente 1083T>C) contribuye a la sensibilidad individual del efecto de la cafeína en el sueño. En el estudio de Erblang M et al estudiaron la asociación entre 6 SNPs de ADORA2A y las características del sueño y del consumo de cafeína autoreportadas en 1023 trabajadores activos de ancestros europeos entre 18 y 60 años. Se agruparon en tres grupos según el consumo de cafeína: bajo, moderado y alto. Entre los que se encontraban en un consumo alto de cafeína se observó una disminución en el tiempo total de sueño, un aumento del insomnio y de quejas de sueño, sea cual fuere el polimorfismo ADORA2A. En los consumidores bajos de cafeína, se observó menor tiempo total de sueño en el alelo T en comparación con los portadores homocigóticos rs5751876 y rs3761422C. Por el contrario, un tiempo total de sueño más alto fue observado en el alelo rs2298383T en comparación con C y en el alelo rs4822492G en comparación con el

homocigoto C ( $p < 0,05$ ). Estos cuatro SNPs están en un fuerte desequilibrio en relación con la edad. Además, los alelos rs2298383T y rs4822492G se asociaron con un mayor riesgo de quejas del sueño e insomnio. El alelo rs5751876T se asoció con un menor riesgo de quejas del sueño e insomnio (Erblang M et al, 2019).

Los estudios de GWAS proporcionan la evidencia más sólida del papel de las variantes de genes del sistema circadiano más comunes y el riesgo de enfermedad en humanos. Estos estudios han vinculado PER3 a DMT2 y a CRY2 con glucemia en ayunas y concentraciones de insulina. También se ha asociado a variantes del MTNR1B con la secreción de insulina y el riesgo de DMT2. Un objetivo final de los estudios de GWAS es ayudar a personalizar la asistencia sanitaria. En un meta-análisis reciente de hasta 28190 participantes, buscaron identificar si la nutrición y el sueño modifican asociaciones entre variantes genéticas del sistema circadiano y rasgos cardiometabólicos. La ingesta de carbohidratos se asoció positivamente con glucemia en ayunas en presencia del alelo T de MTNR1B (rs1387153). Además, también se asoció una duración de sueño larga ( $>9h$ ) con un aumento de IMC en presencia de ese alelo. Finalmente, la duración del sueño fue positivamente asociada con el colesterol HDL entre los portadores del alelo A de CRY2 (rs11605924) (Potter GDM et al, 2016b).

En el estudio de Corella D et al quisieron analizar la asociación entre el SNP rs4580704 del gen CLOCK y la incidencia de DMT2 y ECV en el estudio longitudinal PREDIMED. La muestra fue de 7098 participantes con un seguimiento de casi cinco años. También evaluaron en esta asociación la influencia de la DM. Observaron una asociación significativa entre este SNP y la incidencia de DMT2 en los participantes que no tenían esta patología. Los portadores de la variante G mostraban menor incidencia (modelo dominante) comparándolos con los

homocigóticos CC. Esta protección era todavía mayor en el grupo de intervención que tenían pauta la DM que en el grupo control que tenía una dieta baja en grasas. Además, detectaron una asociación significativa entre el SNP y el estatus de DMT2 en accidente cerebrovascular. Por lo tanto, solo en los sujetos con DMT2 se asoció el polimorfismo con riesgo de accidente cerebrovascular (Corella D et al, 2016).

En el estudio de Ortega-Azorín C et al observaron en un estudio GWAS que el gen más asociado con los niveles plasmáticos de leptina fue el gen FTO en los hombres, específicamente el rs1075440, y el LEPR en mujeres, específicamente el rs12145690. En el GWAS en toda la población encontraron varias asociaciones nuevas, como el SNP rs245908 en CHN2. No vieron asociaciones con SNPs seleccionados en anteriores estudios, en los que sí se observó una asociación con los niveles de leptina (Ortega-Azorín C et al, 2019).

Las interacciones gen-edad no se han investigado sistemáticamente en fenotipos metabólicos, y esta modulación será clave para una mejor comprensión de la regulación temporal en nutrigenómica. Teniendo en cuenta que el envejecimiento se asocia típicamente tanto con el deterioro del sistema circadiano y una disminución en la secreción de melatonina, en el estudio de Sorlí JV et al se centraron en el receptor de melatonina 1B (MTNR1B) rs10830963, la variante C>G que se ha asociado con concentraciones de glucosa en ayunas, diabetes gestacional y DMT2. El objetivo de este estudio fue investigar si la asociación entre este polimorfismo y la glucosa en ayunas dependía de la edad. Los resultados dieron lugar a una asociación significativa en los jóvenes, pero no en las personas de edad más avanzada. Sin embargo, en las personas más mayores se encontró una asociación de este polimorfismo con la incidencia de DMT2. Además, se observó asociación significativa entre este

polimorfismo y el número de embarazos en las mujeres, evaluados retrospectivamente (Sorlí JV et al, 2020).

Los estudios de GWAS han identificado una variante común en el gen del receptor de melatonina 1B (MTNR1B) como un alelo de riesgo de DMT2. Los individuos con el polimorfismo de riesgo tienen la función de las células beta deteriorada, como lo demuestra una respuesta de insulina aguda reducida a la glucosa. Además, la administración de melatonina parece empeorar de forma aguda la tolerancia a la glucosa oral, principalmente en aquellos con la variante de riesgo MTNR1B. Estos resultados sugieren que la susceptibilidad a los efectos glucémicos adversos de la desalineación circadiana y el trabajo por turnos puede estar modulada por el genotipo MTNR1B (Ogilvie RP & Patel SR, 2019).

Sin embargo, los estudios de genes candidatos están limitados por sus tamaños de muestra, su exclusión de todos los genes causativos y variantes génicas, y su replicabilidad limitada. Por lo tanto, tales estudios necesitan replicarse en estudios de GWAS más amplios e imparciales. Menos evidencia ha surgido de los estudios de genes candidatos. En adultos, dos haplotipos de BMAL1 han sido relacionados con HTA y DMT2. Polimorfismos en CLOCK se han asociado con esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico, obesidad y DMT2. También se ha asociado 8 polimorfismos diferentes con obesidad y 3 con la ingesta energética (Potter GDM et al, 2016b).

Varios estudios han destacado que los cambios en los ritmos circadianos durante una ingesta aguda de alcohol fueron modulados por antecedentes familiares de dependencia al alcohol, lo que destaca un posible vínculo genético compartido entre comportamientos relacionados con el alcohol y genes circadianos. Los estudios genéticos preclínicos y clínicos reforzaron esta hipótesis. En efecto, variaciones genéticas (polimorfismos

de un solo nucleótido o mutaciones) en CLOCK, gen ARNTL, genes PER2 o PER3 se han asociado con trastorno de uso del alcohol en humanos. Además, las alteraciones de fenotipos circadianos, como correr en ruedas más cortas o correr libremente y ritmos de actividad menos coherentes con las condiciones de luz, se han informado en ratones con alta preferencia por el alcohol. Estos resultados sugieren que la preferencia genética por el etanol se asocia con ritmos circadianos anormales. En el contexto del tratamiento del alcohol, los síntomas del insomnio se ha demostrado que precede y predice una recaída en el consumo de alcohol (Meyrel M et al, 2020).

#### **1.6.1.5 Factores genéticos y trastornos del sueño y circadianos**

En 2013, un grupo internacional de expertos en bruxismo emitió una propuesta de consenso basada en el concepto de que el bruxismo es “una actividad repetitiva de los músculos de la mandíbula caracterizada por apretar o rechinar los dientes y/o refuerzos o empuje de la mandíbula”. El bruxismo puede ocurrir durante el sueño o durante la vigilia. La Academia Americana de Medicina del Sueño clasificó inicialmente el bruxismo como síndrome de superposición de parasomnia, pero ahora se considera un trastorno del movimiento. El objetivo del estudio de Wieckiewicz M et al fue evaluar la asociación de SNPs que ocurren dentro de los genes de la dopamina y la serotonina en el bruxismo y en AOS e investigar la relación entre ellos. La muestra fue de 100 pacientes caucásicos. 74 de ellos tenían bruxismo y 24 de ellos AOS. Además, 125 donantes de sangre sanos sirvieron de grupo control para la comparación de los polimorfismos. Se analizaron los SNPs rs2770304 y rs6313 dentro del gen que codifica el receptor de la serotonina HTR2A, el SNP rs4680 del gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y el SNP rs686 dentro del gen codificante del

receptor de dopamina (DRD1). El SNP DRD rs686G (homocigótico GG) era alto en el grupo estudiado comparado con el grupo control. El índice de episodios de bruxismo era significativamente más alto en los homocigóticos TT del HTR2A rs6313 en comparación con los pacientes heterocigóticos (Wieckiewicz M et al, 2020).

Un tercio de la población padece trastornos del sueño. Los estudios sobre gemelos han indicado el papel de los factores genéticos en estos trastornos. Los gemelos monocigóticos tienen un hipnograma muy parecido. Se reporta una mayor prevalencia de algunos trastornos del sueño en familiares de los pacientes con estos trastornos. Los genes también afectan a los trastornos del sueño. Los recientes avances genéticos han aclarado el papel de diferentes genes en los trastornos del sueño. Avances genéticos recientes han aclarado el papel de la hipocretina en los trastornos del sueño. Aunque se conviene en que el sueño satisface una necesidad biológica fundamental, la función del sueño sigue siendo un enigma. La mayoría de los trastornos del sueño resultan de complejas interacciones entre los genes y el medio ambiente. El progreso reciente en la genética molecular y el desarrollo de detalles del mapa del genoma humano ha llevado a la identificación de factores genéticos en varios trastornos complejos. Trastornos como la enuresis, el síndrome de piernas inquietas, AOS, parasomnias o el síndrome del movimiento periódico de las piernas se encuentran entre los trastornos del sueño que están asociados con factores genéticos. En otro ámbito estarían los trastornos del sueño con patrón de herencia simple mendeliano, como el síndrome familiar de fase avanzada del sueño, y en otro extremo estarían trastornos como el insomnio que puede ser asociado con una multitud de condiciones médicas y psiquiátricas (Bidaki R et al, 2012).

Respecto a la narcolepsia, la investigación ha revelado la complejidad de la influencia de factores genéticos y ambientales

subyacentes. Los parientes cercanos tienen alrededor del 1-2% más de probabilidad de padecer este trastorno, una tasa de 10 a 40 veces más que la población normal. El trastorno tiene la asociación más alta con el HLADR2/DQW1. Por primera vez en 1983 en Japón, la narcolepsia se asoció con HLADR2 y después con DR2, DR5 y luego DRB1\*1501/DRB\*1503 también se determinaron. Otros estudios indicaron que DQB1\*0602 es un mejor marcador para la narcolepsia, sobre todo en africanos americanos. Se ha estimado que entre el 88 y el 98% de los pacientes que sufren cataplexia son HLA-DQB1\*0602 positivos. En un estudio, la unión al locus en la región 5mb del cromosoma 21q fue demostrada. El nivel de hipocretina en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes es bajo. El síndrome de Klein-Levin es más probable que se de en individuos con HLA-DQ-B1 y DQ-D2. El trastorno del ritmo circadiano sigue un patrón autosómico dominante con un polimorfismo en alquilamina hPER2, ranacetiltransferasa y genes HLA. El insomnio fatal familiar es un trastorno neurogenético que se debe a una mutación en el codón D178N del gen de la proteína priónica (PrP) que es la causa de degeneración del núcleo talámico y ha sido la mutación predominante encontrada en casi todas las personas con este trastorno. El patrón de herencia es autosómico dominante, con la misma relación sexual y alta penetración. La mutación es el resultado del cambio en la localización del aspartato. Pacientes que tienen metionina homocigótica en el codón 129 muestran un periodo más corto de enfermedad comparados con los que son heterocigóticos valina-metionina en ese mismo codón. Respecto al síndrome de fase avanzada de sueño familiar, estudios recientes han demostrado que las mutaciones en el gen Hper2 se han asociado con este síndrome autosómico dominante. El AOS es un trastorno poligenético con un fenotipo complejo. Un estudio en Japón ilustró la asociación entre HLA-DR2 y AOS. En el síndrome de piernas inquietas más de la mitad de los casos tienen un patrón familiar. Se ha propuesto que siga un patrón autosómico dominante. Para el sonambulismo

se ha sugerido un fuerte patrón genético. Si ninguno de los padres de un niño padece sonambulismo, ese niño tendrá un 22% de probabilidades de padecer sonambulismo. Sin embargo, si uno de los dos padres está afectado, la probabilidad aumenta hasta el 45%. Se ha asociado este trastorno con HLA O501 y DQ-B1. La enuresis nocturna se ha asociado con las localizaciones 8q, 12q, 12qh, y 22qu. Los trastornos del sueño relacionados con la cafeína se han asociado con dos genes localizados en el cromosoma 17q. También se han demostrado la relación entre regiones del cromosoma 2q con este tipo de trastorno (Bidaki R et al, 2012). Los loci identificados actualmente no pueden explicar la narcolepsia, tanto la NT1 como la NT2. Las variantes genéticas que se han relacionado con este trastorno se pueden consultar en el estudio de Miyagawa T & Tokunaga K (Miyagawa T & Tokunaga K, 2019).

Recientemente se han observado genes candidatos replicados asociados con el AOS. Fueron 4: el SNP rs7030789 en el gen LPAR1, el SNP rs1409986 en el gen PTGER3, la apolipoproteína ApoE4, y el polimorfismo -308G/A del gen TNF- $\alpha$  (Muhkerjee S et al, 2018).

La somnolencia diurna excesiva afecta al 10-20% de la población y se asocia con déficits funcionales sustanciales. En el estudio de Wang H et al en una muestra de 452071 participantes del biobanco de Reino Unido observaron que la gravedad de la somnolencia diurna se incrementaba con mayor edad, sexo femenino y mayor IMC. Se evaluó la somnolencia de los participantes y se realizó un estudio GWAS. Se encontraron 42 variantes loci relacionadas con la somnolencia. La asociación significativa principal se observó con el gen KSR2. Otras variantes se encontraron en los genes PLCL1, GABRA2, BTBD9, HTR7, RAI1, GCKR, SLC39A8, AGAP1 y CACNA1C (Wang H et al, 2019).

El trastorno conductual del sueño REM es un marcador temprano de la enfermedad de Parkinson. Se sabe que el SNP rs356165 es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Parkinson. Los SNPs rs3857053 y rs1045722 también se asociaron más al Parkinson que al trastorno conductual del sueño REM. En el estudio de Toffoli M et al encontraron además otras variantes genéticas relacionadas con el trastorno conductual del sueño REM: KP876057, KP876056, NM\_000345.3:c\*860T>A y NM\_000345.3:C\*2320A>T (Toffoli M et al, 2017).

Se pueden observar más variantes que han sido asociadas con el sueño y sus trastornos en el estudio de Sehgal A & Mignot E en la Tabla 2 (Sehgal A & Mignot E, 2011).

#### **1.6.1.6 Factores genéticos y cronotipo**

Se han encontrado algunas variantes genéticas que modulan la sensibilidad circadiana a la luz y afectan al sueño y/o a la depresión estacional. Un polimorfismo en el gen PER3 ha sido asociado con el cronotipo y con sensibilidad a la luz azul para la supresión de la melatonina. Aquellos que son homocigóticos para el alelo corto PER3 tienen más probabilidad de tener cronotipo vespertino y ser menos sensibles al final del día a la luz azul que induce la supresión de melatonina, que aquellos que son homocigóticos para el alelo largo del gen PER3 asociado con el cronotipo matutino. Sin embargo, en este estudio se excluyó a los cronotipos extremos y no se evaluó tau (Shawa N et al, 2018).

Una variante (rs2675703; P10L) en el gen de la melanopsina (OPN4) se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes con desorden afectivo estacional o depresión de invierno. En participantes sanos, la misma variante se asoció con acostarse más temprano en días más cortos y

acostarse más tarde en días más largos. Los participantes que eran homocigóticos para la variante P10L TT mostraron capacidad de respuesta al fotoperíodo en términos de la hora de acostarse y el cronotipo: tenía la hora de acostarse más temprano y mayores preferencias matutinas cuando se evalúan en días cortos, y más tarde a la hora de acostarse y más tarde cuando se evalúa días largos. Ninguno de los otros genotipos P10L mostró cambio en el cronotipo (Shawa N et al, 2018).

El SNP rs1079610 en OPN4 fue asociado con horarios regulares de sueño en estudiantes universitarios japoneses. Los homocigóticos CC tenían una hora de acostarse significativamente más tardía. Estas diferencias genéticas y otras ancestrales específicas que afectan a la percepción de la luz pueden explicar las diferencias interindividuales en la respuesta a cambios en el fotoperíodo (Shawa N et al, 2018).

Los factores genéticos compartidos pueden contribuir a asociaciones entre las dimensiones del cronotipo y la salud mental. Estimaciones de la heredabilidad del cronotipo varían entre un 21-54%. En estudios de gemelos, las contribuciones genéticas al cronotipo también se han asociado con mayor consumo de alcohol y con depresión. Otro estudio de descendientes mostró que los hijos de padres con trastorno bipolar tenían mayor preferencia por la noche que los niños controles. Estos estudios sugieren efectos pleiotrópicos de los factores genéticos comunes tanto al cronotipo vespertino como a los problemas psiquiátricos pueden explicar una asociación entre los dos (Taylor BJ & Hasler BP, 2018).

Estudios que buscan identificar los genes específicos subyacentes a la asociación entre cronotipo y enfermedad mental arrojaron resultados mixtos. Por ejemplo, una variante del gen CLOCK implicado en la vespertinidad ha sido asociada con más depresiones cognitivas y un polimorfismo en PER3 asociado con el cronotipo vespertino ha sido

asociado con puntuaciones más altas de ansiedad. Por el contrario, polimorfismos en los genes reloj ARNTL, TIM y PER3 fueron examinados en relación con el cronotipo y las dimensiones afectivas. Aunque el cronotipo y el afecto estaban correlacionados, la asociación no se explicó por los SNPs candidatos. En otro estudio, las mujeres con PER3 (4/4) genotipos, implicados en la vespertinidad, que reportaron menor duración del sueño y un mayor riesgo de alteraciones del estado de ánimo, indicando posibles interacciones gen-conductuales (Taylor BJ & Hasler BP, 2018).

La tendencia de un individuo a ser un búho (cronotipo vespertino) o una alondra (cronotipo matutino) está influenciada por su composición genética. La expresión del cronotipo (entre tipos matutinos y vespertinos) se distribuye normalmente en la población, lo que sugiere que muchas variantes genéticas con efectos modestos contribuyen al fenotipo (Kalmbach DA et al, 2017).

Se ha asociado al alelo 3111C del gen CLOCK con la vespertinidad. Se han encontrado asociaciones entre la fase de sueño retrasada extrema y los polimorfismos de longitud del gen PER3, además del alelo 3111C del gen CLOCK. Además, polimorfismos en PER3 y ARNTL2 también se han asociado con el cronotipo. Quizás la variante más estudiada con respecto a su papel en la preferencia diurna es un polimorfismo en el gen PER3 con número variable de repeticiones en tándem de un motivo de 54 pares de bases en el exón 18 que se repite cuatro o cinco veces. Este polimorfismo se encuentra solo en primates, para el cual los humanos pueden ser homocigóticos (4/4 o 5/5) o heterocigóticos (4/5) para el número de repeticiones (Kalmbach DA et al, 2017).

En el estudio de Kalmbach et al se analizaron los resultados de tres GWAS del cronotipo. Se observó una gran coherencia entre los estudios con nueve genes identificados en dos de los tres GWAS. Varios genes

previamente desconocidos se identificaron como influyentes en el cronotipo. Los tres GWAS apoyaron independientemente asociaciones con cronotipo para los genes PER2, RGS16, FBXL13 y AK5, basado en SNP significativos cercanos. Se encontró también que cinco genes adicionales estaban asociados con el cronotipo en dos de los tres estudios GWAS. El gen receptor de la hipocretina/orexina tipo 2 (HCRTR2), que es un gen que regula la expresión del receptor de hipocretina acoplado a la proteína G tipo 2. El déficit de hipocretinas se asocia con una reducción en la vigilia y de las señales de alerta circadianas en la narcolepsia. Otro gen fue el HTR6, que no se había vinculado anteriormente con el cronotipo, pero se ha visto una relación con la regulación del sueño en ratas. Otro fue el TNRC6B, el cual es necesario para el silenciamiento de genes de micro-ARN en células animales. También se vio relación con el cronotipo con el gen APH1A. El último gen fue el ERC2 (Kalmbach DA et al, 2017).

Si bien el descubrimiento de todo el genoma ha avanzado enormemente nuestro conocimiento de la base genética del sueño y la regulación circadiana, las variantes genéticas obtenidas a través de chips de genotipado utilizados en los GWAS están restringidos a SNPs comunes con frecuencias de alelos menores mayores del 5%. Es importante destacar que las variantes comunes identificadas en GWAS normalmente dan como resultado influencias modestas sobre la manifestación de fenotipos complejos (Figura 1.78) (Kalmbach DA et al, 2017).

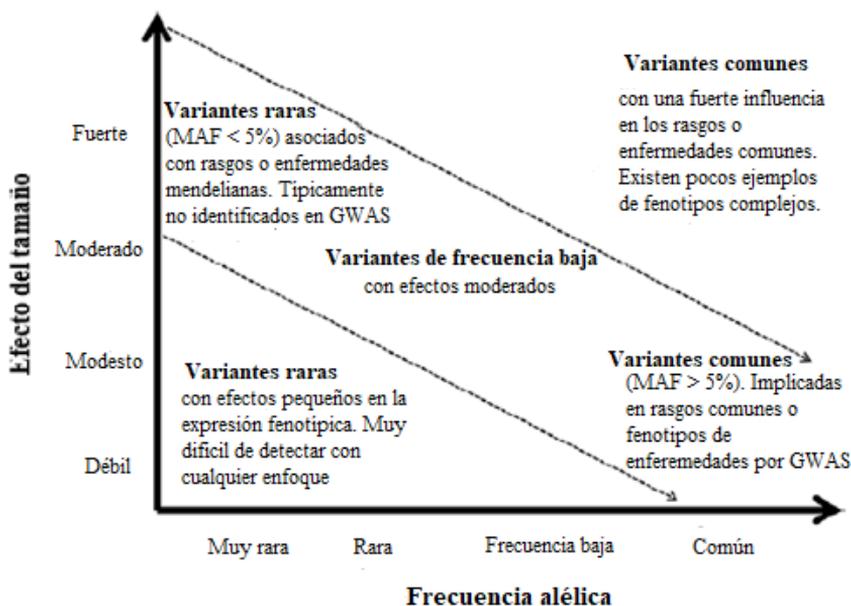


Figura 1.78 Relación entre la frecuencia alélica y el efecto en la expresión fenotípica. GWAS: Estudio de asociación del genoma completo; MAF: Frecuencias alélicas menores (modificado de Kalmbach DA et al, 2017).

La hormona melatonina de la glándula pineal normalmente aumenta en sangre 2-3 horas antes de acostarse, permanece elevada durante las primeras horas de la noche y vuelve a la línea de base antes del final de la noche y el sueño. Si bien la melatonina es bien conocida por su efecto estimulante del sueño, también juega un papel importante en la regulación de los niveles de glucemia. Por ejemplo, la activación del receptor 1B de la melatonina (MNTR1B) inhibe la secreción de insulina estimulada por las células beta del páncreas. Esto puede llevar a hiperglucemia. El efecto inhibitorio de la melatonina en la liberación de insulina pancreática parece ser más pronunciado en los portadores de una variante común en el gen MTNR1B (rs10830963). Además, los portadores de este SNP exhiben una compensación de melatonina de luz tenue retrasada 1,37 horas por la

mañana. Un excedente de melatonina al día siguiente puede incrementar el riesgo de hiperglucemia, especialmente cuando se consumen carbohidratos las primeras horas de la mañana. En conjunto, esto podría explicar la sólida asociación entre el MTNR1B y el riesgo de desarrollar DMT2. En el estudio de Tan X et al llevado a cabo en la muestra del biobanco de Reino Unido, observaron que tanto el poseer un cronotipo vespertino como tener el alelo de riesgo MTNR1B G aumentaban el riesgo de desarrollar DMT2. Además, la asociación entre el cronotipo vespertino y un mayor riesgo de DMT2 parece variar entre los genotipos del SNP rs10830963 y el gen MTNR1B. El cronotipo vespertino tiene mayor riesgo de DMT2 entre los CC y CG pero no con los GG, aunque es este genotipo el que más riesgo de DMT2 confiere entre todos los tipos de cronotipo, exceptuando el vespertino que solo aumenta el riesgo de la patología como se ha mencionado con los genotipos CC y CG (Tan X et al, 2020).

En el estudio de Takahashi M et al en 24 adultos jóvenes divididos en tres grupos según el cronotipo (matutino, intermedio, vespertino), a los cuales se les tomaron muestras de las células foliculares del cabello un viernes y el lunes siguiente, observaron que el cronotipo y el jetlag social están estrechamente relacionados con la expresión de los genes relacionados con los ritmos circadianos y que el jetlag social en particular influye en el cambio en el tiempo del pico de la expresión del gen reloj de los días laborables al día siguiente de un día festivo. Vieron un efecto significativo en la expresión de los genes NR1D1, NR1D2 y PER3 en las personas de cronotipo matutino, pero no en el grupo de cronotipo vespertino. Los cambios en el pico de la expresión de estos tres genes del viernes al lunes se correlacionaron positivamente con el jetlag social (Takahashi M et al, 2018).

En el estudio de Jones SE et al realizaron un estudio de GWAS del cronotipo autoinformado y de la duración del sueño autoinformada en una

muestra de 128266 sujetos del biobanco de Reino Unido. 16 variantes se asociaron con el cronotipo, entre ellas RGS16 y PER2. Se realizó una replicación con una muestra de 89283 participantes del estudio 23andMe, en las cuales 13 de las 16 variantes permanecieron asociadas. Respecto a la duración del sueño se identificaron dos variables nuevas en VRK2 (Jones SE et al, 2016).

#### **1.6.1.7 Factores genéticos y perspectiva de género**

Si bien ha habido mucho trabajo en las últimas décadas para explorar la interrelación entre las diferencias sexuales y los ritmos circadianos, esta es un área con numerosas oportunidades e interrogantes inexplorados. Exploraciones sistemáticas de ratones mutantes del gen reloj con respecto a fenotipos que se sabe que difieren entre sexos (es decir, el funcionamiento del eje HPA y la respuesta al estrés y al sueño) potencialmente cederán nuevos conocimientos sobre las diferencias sexuales y el reloj circadiano a nivel molecular (Bailey M & Silver R, 2014).

#### **1.6.1.8 Factores genéticos y crononutrición**

La digestión y la absorción en el estómago y en los intestinos siguen ritmos circadianos en mamíferos, y estos ritmos están regulados por un reloj expresado rítmicamente en los genes del intestino, así como por la ingesta diaria de alimentos. Curiosamente, los datos sugieren que las fases de los ritmos en la expresión génica del reloj difieren entre los ejes cráneo-caudal del intestino. La fase en la parte superior del intestino parecía estar en fase avanzada en comparación con la parte inferior del intestino, lo que sugiere que la parte superior del intestino se arrastra más rápido que la parte inferior

del intestino, variando la velocidad en la entrega de alimentos o nutrientes. En el colon distal, los análisis de microarrays revelaron que el 3,7% de todos los genes tenían un patrón circadiano de expresión génica, y estos genes estaban relacionados con la señalización celular, diferenciación, proliferación y muerte. Se ha comprobado en ratones que la señalización de nutrientes puede afectar a los sistemas circadianos intestinales. Además, se sabe que la motilidad colónica en humanos tiene un ritmo circadiano, el colon por ejemplo tendría mayor motilidad por el día que por la noche. Los ratones también tienen estos ritmos en la motilidad colónica, que es regulado por genes reloj y por la actividad de la NO sintasa. La enzima digestiva sacarasa también sigue un cambio circadiano en la actividad, y esta alcanza su punto máximo antes de la hora de comer. Varios estudios también han informado sobre variaciones circadianas en la absorción intestinal de glucosa, péptidos, lípidos y fármacos por varios transportadores. Los transportadores de glucosa GLUT2 y GLUT5, así como el transportador de sodio/glucosa Sglt1 tienen claras oscilaciones circadianas en su expresión (Tahara Y & Shibata S, 2013).

En el estudio de Lopez-Minguez J et al (a), observaron influencias genéticas para el horario de las ingestas de alimentos en una población de 53 parejas de adultos gemelos de España. La mayor heredabilidad fue para el punto medio de la ingesta de alimentos (64%) en una población con sobrepeso/obesidad. Los factores genéticos contribuyeron en mayor medida al horario del desayuno (56%) que al horario de la comida (38%) o la cena (no significativo). De manera similar, las estimaciones de heredabilidad fueron mayores en los rasgos de comportamiento más tempranos en el día, es decir hora de despertarse (55%), que aquellos más tardíos en el día, es decir hora de acostarse (38%). Los análisis bivariados revelaron una superposición genética significativa entre la hora de comer y la hora de acostarse y el cronotipo. Las influencias genéticas parecen explicar una

proporción significativa de la variabilidad en el horario de las comidas, particularmente el desayuno. Por lo tanto, las intervenciones relacionadas con el horario de las comidas pueden ser más efectivas cuando se enfocan en los rasgos de la tarde/noche, como la hora de la comida o la cena. Además, nuestros datos sugieren una arquitectura genética compartida que subyace a la sincronización de los alimentos y los rasgos fenotípicamente relacionados (Lopez-Minguez J et al, 2019a).

Poco se sabe sobre la contribución de la variación genética en el horario de las comidas, y se ha determinado que el desayuno exhibe el momento más hereditario de las comidas. Como la hora del desayuno o saltarse el desayuno no son medidos de forma rutinaria en grandes estudios de cohortes, se deben introducir enfoques alternativos que incluyan análisis de rasgos correlacionados. En el estudio de Dashti HS et al (a) quisieron dilucidar variantes genéticas a través de un estudio GWAS que se relacionaran con saltarse el desayuno. Para ello usaron el poder estadístico del Biobanco del Reino Unido (n= 193860) para informar variantes genéticas relacionadas con saltarse el desayuno. Después, intentaron validar su enfoque en un desayuno más pequeño omitiendo GWAS del TwinUK (n=2006) y las cohortes de investigación sobre el corazón y el envejecimiento en el Consorcio de Epidemiología Genómica (CHARGE) (n=11963). En la muestra del Biobanco de Reino Unido identificaron 6 variantes independientes: ARID3B/CYP1A1, implicadas en la cafeína; FGF21, en el metabolismo de los carbohidratos; ZNF804A, implicada en la esquizofrenia; y METTL4, YWHAB y YTHDF3, enzimas codificantes importantes para la transmetilación del ARN de N6-metiladeosina que regula el ritmo del reloj circadiano. La expresión de los genes identificados era más rica en el cerebelo. El análisis de correlación de todo el genoma indicó correlaciones positivas con rasgos antropométricos. Mediante randomización mendeliana, se observaron vínculos causales entre saltarse

el desayuno determinado genéticamente y un mayor IMC, más síntomas depresivos y tabaquismo. En la randomización mendeliana bidireccional, se demostró un vínculo causal entre ser una persona con cronotipo vespertino y saltarse el desayuno, pero no al revés. Estas asociaciones se observaron también en la cohorte de TwinUK, pero no en un meta-análisis de cohortes no británicas provenientes del consorcio CHARGE (Dashti HS et al, 2019b).

La melatonina es una hormona conocida por su papel central en el sistema circadiano como señal de la noche biológica, y puede estar involucrada en los efectos perjudiciales de la ingesta tardía sobre el metabolismo de la glucosa. Estudios han demostrado que la administración de melatonina (5mg) empeora la tolerancia a la glucosa. Las concentraciones de melatonina aumentan aproximadamente media hora antes de acostarse. Las personas que cenar más tarde, como en España, tendrán mayores niveles de melatonina. Esta situación aumenta la probabilidad de alteraciones metabólicas relacionadas con la glucosa. El gen que codifica el receptor de la melatonina 1B (MNTNR1B) ha sido identificado como un nuevo factor de riesgo de DMT2. El SNP común en rs10830963 ha sido asociado con uno de los más fuertes efectos sobre el índice de disposición oral -el producto de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina- de las 90 variantes comunes identificadas para la DMT2 hasta la fecha. El estudio mostró que comer tarde afecta significativamente la tolerancia a la glucosa solo en portadores de riesgo (G), que es una variante genética de ganancia de función, y no en los portadores sin riesgo (CC). Los portadores de riesgo (G) constituyen aproximadamente el 49% de la población caucásica (Lopez-Minguez J et al, 2019a).

López-Minguez J et al seleccionaron el gen PLIN1, un gen candidato a obesidad que codifica una proteína asociada a adipocitos

(PLIN1), que influencia el peso corporal, acumulación lipídica y lipólisis en los ritmos circadianos del tejido adiposo en una clase de roedores llamados murinos, aunque no se ha demostrado en humanos todavía. PLIN1 promueve el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo al limitar la actividad lipolítica de las hormonas sensibles a la lipasa. Los resultados de este estudio indicaron que comer tarde se relacionó con una menor pérdida de peso total y una pérdida de peso más lenta solo en los portadores AA de una variante genética particular en PLIN1 (14995A > T) que constituyen un 44% de la población que se analizó. El momento de la comida no influyó la pérdida de peso entre los portadores T. Este estudio demuestra que no todo el mundo se ve afectado por el momento en el que se ingieren las comidas, y que la genética puede jugar un papel importante en las diferencias interindividuales en la pérdida de peso según el momento de la ingesta de alimentos (Lopez-Minguez J et al, 2019).

### **1.6.2 Factores epigenéticos**

El interés por la epigenética, así como el uso del término epigenética ha aumentado significativamente desde que el campo fue concebido por primera vez por Conrad Waddington a principios de la década de 1940. A pesar de esa notable popularidad del término, lo lamentable es que el mayor uso del término epigenética probablemente se deba más a inconsistencias en su definición, que a un consenso de interés entre los científicos o un cambio de paradigma en las reglas de herencia. El término ha adquirido múltiples significados, describiendo fenómenos enormemente diferentes. Como resultado, su uso muchas veces implica conexiones mecanicistas entre casos. La falta de una definición clara ha generado confusión y el uso indebido del término, al mismo tiempo que se

realizan investigaciones dentro del campo de la epigenética, es difícil de sintetizar y reconciliar (Deans C & Maggert KA, 2015).

Hasta el siglo XVIII, la teoría de la preformación afirmaba que las aptitudes y las diferencias biológicas están determinados por un dios y que los personajes individuales comienzan en la concepción y se congelan. Esta teoría fue combatida por las teorías de Darwin y Kant, lo que sugiere que el medio ambiente estaba estrictamente involucrado en modificaciones fenotípicas. Esto llevó a la definición del concepto de evolución. Los principios de Mendel en 1865 y, aproximadamente un siglo después, la resolución de la estructura de doble hélice del ADN en 1959, estableció el desarrollo de los principios globales de genética y herencia. El biólogo Conrad H. Waddington (1905-1975) acuñó la palabra epigenética para resumir una nueva rama de la biología que se centra en los vínculos entre la expresión de genes y proteínas. En 1930, se informó en *Drosophila* que la ubicación del gen blanco en heterocromatina o eucromatina era responsable de su activación o represión. Estas observaciones sugirieron que el entorno del núcleo local regulaba la expresión génica. En 1957, Waddington propuso el famoso paisaje epigenético, en el que una pelota, simbolizando una célula, podría seguir diferentes caminos debido a la rugosidad de la superficie (lo que significa influencias ambientales intra y extracelulares). Durante mediados de los 70 a los 80, la identificación de las proteínas del grupo de alta movilidad (HMG) nos permitió comprender que proteínas específicas distintas de las histonas, conocidas desde 1884, pueden tener un papel arquitectónico en la cromatina y podrían influir en la expresión del fenotipo. Si la organización del ADN se entendió aproximadamente a principios de mediados del siglo XX, el auge de la epigenética llegó mucho más tarde, durante las décadas de 1990 y 2000. Los marcadores epigenéticos más estudiados y conocidos, la metilación del ADN y la modificación de histonas postraduccionales, se identificaron

rápidamente después de la resolución de la estructura de doble hélice del ADN. De hecho, la metilación del ADN se describió por primera vez en 1965, mientras que la metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitilación y sumoilación de histonas y la ribosilación de adenosín difosfato (ADP) se informaron de 1962 a 1977 (Peixoto P et al, 2020).

La epigenética proporciona una explicación molecular para unir la brecha entre el genoma y las señales ambientales durante el desarrollo y puede asociarse con el estilo de vida y condiciones ambientales ya sea durante el período intrauterino o en el desarrollo postnatal (Berdasco M & Esteller M, 2019).

La expresión de los genes circadianos es regulada por mecanismos epigenéticos que cambian desde el desarrollo prenatal hasta la vejez. Las modificaciones epigenéticas están influenciadas por el ambiente externo. Muchas de estas modificaciones están afectadas por nuestro estilo de vida. Hay genes que juegan un importante papel en la regulación de los ritmos circadianos, denominados genes controladores del reloj. Estos genes son necesarios para la supervivencia de la célula, realmente para todo el organismo. Quizás los genes circadianos más importantes y sus productos son: CLOCK, NPAS2, BMAL, PER, CRY, ROR, SIRT, NR1D1 o REV-ERB $\alpha$ , KDM1A, HDACs, FBXL3, NCOR2, y NAMPT. Las vías de regulación circadianas son complejas e incluyen vías de retroalimentación moleculares positivas y negativas de factores de transcripción, genes, y moduladores epigenéticos (Hudec M et al, 2020).

En la Figura 1.79 se muestra la interconexión de los principales genes circadianos con el periodo de tiempo. El complejo CLOCK-BMAL1 activa la expresión de PER, CRY, REV-ERB, ROR y otros genes que contienen una secuencia de caja E en su región promotora. Posteriormente, PER y CRY forman un complejo PER-CRY central que inhibe el complejo

CLOCK-BMAL1. El complejo REV-ERB expresado con las proteínas NCOR y HDAC3 inhiben la expresión de la proteína BMAL1. La proteína ROR compite con este complejo por la secuencia RRE en el promotor BMAL1 y activa su expresión. Para evitar la supresión permanente de los genes principales CLOCK, BMAL1 y sus productos, existen muchos mecanismos que favorecen su reactivación. JARID1a (KDM1A) bloquea HDAC1 que mantiene el estado inhibitorio de PER y CRY. Quizás el que tiene un papel más importante en el área del control de los bucles circadianos es SIRT1. Éste, junto con PGC-1 $\alpha$  activan la expresión de BMAL1 y además interrumpen el complejo PER-CRY, el cual cesa su función inhibitoria. Esto se regula así mismo porque es dependiente de la concentración de NAD<sup>+</sup>. Esta concentración es mantenida por NAMPT y su expresión es activada por el complejo CLOCK-BMAL1 (Hudec M et al, 2020).

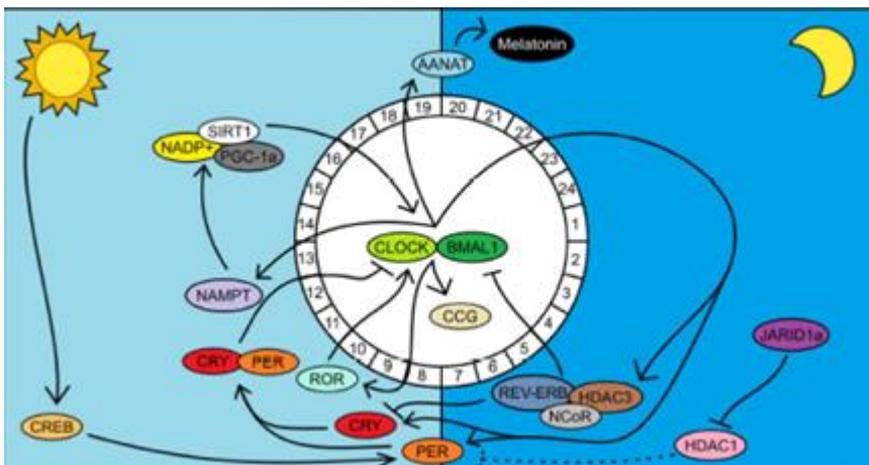


Figura 1.79 Bucles moleculares de los ritmos circadianos (Hudec M et al, 2020).

En la Tabla 1.12 se muestran algunos posibles efectos de los genes circadianos en la salud.

Tabla 1.12 Posibles efectos de los genes circadianos en la salud (Hudec M et al, 2020).

<b>Nombre de los genes circadianos</b>	<b>Manifestación de la enfermedad</b>
CLOCK	Hiperfagia, hiperlipemia, hiperglucemia hiperinsulinémica, alteraciones del sueño
BMAL1	Inducción de adipogénesis en adipocitos del tejido adiposo, hipotensión
PPAR $\gamma$	Reducción de la oscilación circadiana de la presión sanguínea
CRY	Hipertensión, sobreproducción de aldosterona
HDAC3	Disrupción de la homeostasis lipídica en el hígado y esteatosis severa
PER	Cambios en el periodo circadiano, trastorno avanzado de la fase sueño-vigilia y trastorno del retraso de la fase sueño-vigilia
SIRT1	Regulación de la diferenciación de adipocitos, gluconeogénesis y

	secreción de insulina, cambios en la oxidación lipídica durante el sueño
--	--

El cerebro es uno de los órganos más afectados por el sueño o la falta de éste. La plasticidad sináptica y el mantenimiento de la fuerza sináptica requieren del sueño, y las habilidades cognitivas que incluyen el aprendizaje y la memoria son dañadas por la privación de sueño. Incluso con un período corto de privación del sueño, una hora después del aprendizaje cognitivo, puede dañar la formación de memoria, y el sistema de memoria del hipocampo parece ser especialmente sensible a la pérdida de sueño (Gaine ME et al, 2018).

Las alteraciones en el cerebro que se encuentran después de la privación de sueño se pueden manifestar en numerosos fenotipos, como serían estado de ánimo alterado, agravamiento de trastornos psiquiátricos y enfermedades neurodegenerativas como el alzheimer (Gaine ME et al, 2018).

La carga de la privación del sueño varía de una persona a otra persona, sugiriendo que numerosos factores biológicos y ambientales contribuyen a cómo la falta de sueño afecta a cada individuo. Un estudio de gemelos mostró que el comportamiento tras la privación del sueño fue altamente heredable, enfatizando un componente genético crítico para el sueño. Además, se han encontrado cambios dramáticos en la expresión génica tras una privación del sueño y ciertos patrones de expresión de genes pueden ser asociados con niveles de sensibilidad a la privación del sueño (Gaine ME et al, 2018).

Los mecanismos epigenéticos actúan para integrar la complejidad de la genética y las señales ambiental para regular la salida de los sistemas,

como el reloj circadiano. Históricamente, la epigenética se ha referido a rasgos hereditarios no asociados con las mutaciones genéticas; sin embargo, más recientemente, la epigenética se refiere a modificaciones de nucleótidos o cromatina que no cambian la secuencia subyacente, pero alteran la expresión genética. Una definición expandida de la epigenética se ha vuelto importante para comprender cómo los genomas de organismos longevos como los humanos se adaptan, desarrollan y funcionan en un entorno cambiante (Powell WT & LaSalle JM, 2015).

Algunos ejemplos de alteraciones genéticas y ambientales de la sincronía de los ciclos circadianos y diurnos son el síndrome de Angelman con la pérdida materna de UBE3A que conduce a alteraciones en el recambio en BMAL1, el síndrome de Rett, donde las mutaciones en MECP2 pueden actuar en la interfaz de lectura de marcas de metilación de ADN diurnas y el síndrome de Prader-Willi con la pérdida paterna de 116HG que puede actuar regulando el ciclo transcripcional diurno en la corteza. Las alteraciones del entorno diurno, como en los modelos de ratón de desfase horario o privación del sueño también provocan alteraciones epigenéticas y transcripcionales (Figura 1.80) (Powell WT & LaSalle JM, 2015).

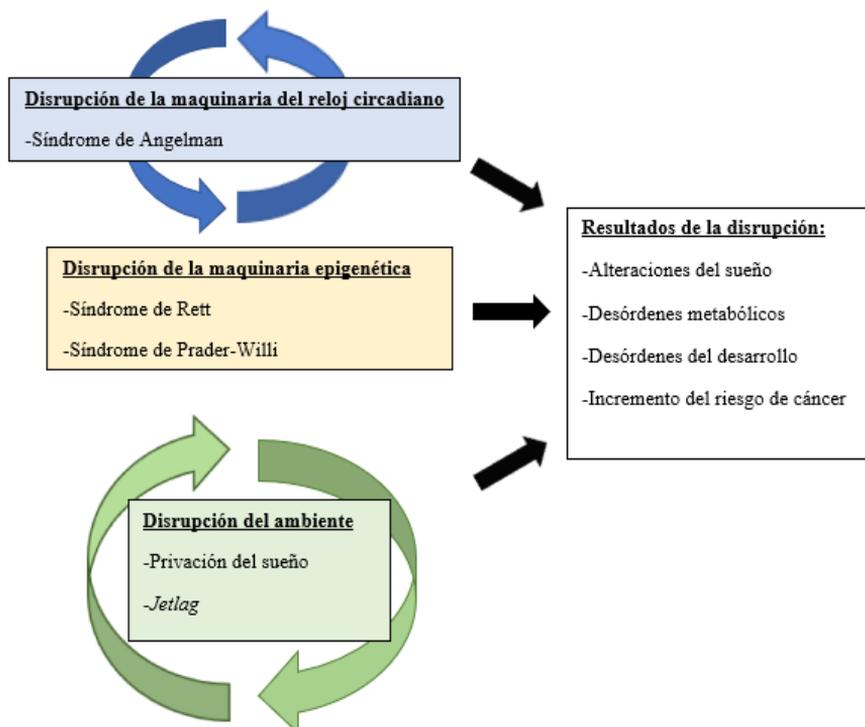


Figura 1.80 Alteraciones genéticas y ambientales de la sincronía de los ciclos circadianos y diurnos (modificado de Powell WT & LaSalle JM, 2015).

El reloj circadiano controla una gran variedad de funciones neuronales, endocrinas y respuestas conductuales y fisiológicas en mamíferos. Este control se ejerce en gran parte a nivel transcripcional en genes expresados de manera cíclica. Una maquinaria transcripcional altamente especializada basada en factores reguladores del reloj organizada en bucles autorreguladores de retroalimentación gobierna una parte significativa del genoma. Estas oscilaciones en la expresión génica son paralelas a eventos críticos de remodelación de la cromatina que parece proporcionar plasticidad a la regulación circadiana. Específicamente, las desacetilasas SIRT1 y SIRT6 dependientes de NAD<sup>+</sup> se han vinculado al control circadiano de la expresión génica. Esta y la evidencia acumulada

adicional muestra que el epigenoma circadiano parece compartir vínculos íntimos con procesos metabólicos celulares y tiene una plasticidad notable, mostrando reprogramación en respuesta a los desafíos nutricionales. Además de SIRT1 y SIRT6, varios remodeladores de la cromatina se han vinculado en el control del reloj, incluida la histona H3K4 trimetiltransferasa MLL1 (Sassone-Corsi P, 2016).

El AOS afecta aproximadamente al 25% de los hombres y al 13% de las mujeres en todo el mundo. El papel de la epigenética en la patogenia del AOS es actualmente subexplorado. La revisión de Chen YC et al propone que los procesos epigenéticos están involucrados en el desarrollo de varias consecuencias adversas del AOS al influir en el potencial adaptativo y la variabilidad fenotípica en condiciones de hipoxia crónica intermitente con reoxigenación (Chen YC et al, 2019).

Los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos negativos del trabajo por turnos en la salud son poco conocidos, lo que sigue siendo una barrera para el desarrollo de estrategias de intervención para proteger la salud a largo plazo de los trabajadores por turnos. En el estudio de Adams CD et al evaluaron las diferencias de todo el genoma en la metilación de ADN entre 111 mujeres activamente empleadas en turno de noche y 86 trabajadoras en turno de día del área metropolitana de Seattle. También se exploró el efecto del cronotipo sobre la metilación del ADN entre 110 de las trabajadoras del turno de noche y un grupo adicional de 131 trabajadores masculinos de turno de noche. Después de aplicar los últimos métodos de procesamiento de datos de metilación, se comparó los niveles de metilación en 361210 CpG locis entre los grupos utilizando modelos de regresión lineal ajustados para posibles factores de confusión. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas en todo el genoma ni en base al trabajo por turnos ni al cronotipo. Sí hubo asociaciones sugerentes en genes que se han relacionado previamente con el cáncer como BACH2,

JRK y RPS6KA2; y DMT2 como KCNQ1. El estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para detectar efectos moderados. La realización de estudios futuros más potentes puede mejorar la comprensión de las vías subyacentes a los efectos negativos en la salud del trabajo por turnos y la influencia de factores personales como el cronotipo (Adams CD et al, 2017).

Nuestras características del entorno y del sueño pueden tener un impacto significativo en el epigenoma cerebral. Centrarse en el epigenoma puede proporcionar conocimientos de los mecanismos moleculares de la privación del sueño y generar biomarcadores para identificar la vigilia forzada y la sensibilidad a la pérdida del sueño. Además, identificando cambios epigenéticos que ocurren como consecuencia de la privación del sueño, podría llevarnos al desarrollo de terapias nuevas para tratar los trastornos del sueño y los déficits cognitivos asociados con la pérdida de sueño. Los biomarcadores son cambios biológicos que se cuantifican fácilmente y están asociados a un fenotipo y han sido empleados para predecir la presencia, progresión y resultado terapéutico de numerosos trastornos (Gaine ME et al, 2018).

Cambios epigenéticos que son consistentes tanto en el cerebro y la sangre de los humanos como en los ratones han sido observados para ciertos biomarcadores. Por ejemplo, el aumento de la metilación del ADN en el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (Bdnf) ha sido asociado con toxinas ambientales de la vida temprana en el cerebro y en la sangre de ratones, así como en el cordón umbilical en humanos. Además, la metilación de una sola base dentro de la subunidad compleja asociada al huso y al gen cinetocoro 2 (SKA2) se ha propuesto como biomarcador de la conducta suicida, con replicación en muestras de cerebro y sangre (Gaine ME et al, 2018).

La expresión génica está regulada por una variedad de procesos, incluidos los mecanismos epigenéticos. En términos generales, el término epigenética se refiere a adaptaciones al genoma que no alteran la secuencia genética subyacente. Específicamente, los mecanismos epigenéticos controlan la expresión génica, y por lo tanto la función de la célula, modificando la estructura de la cromatina y la accesibilidad del genoma. Hay tres mecanismos epigenéticos principales: la metilación e hidroximetilación del ADN, las modificaciones de las histonas y los ácidos ribonucleicos (ARN) no codificantes (Figura 1.81). Las modificaciones en el ADN que ocurren como consecuencia de estos mecanismos epigenéticos forman el epigenoma, el cual varía a lo largo de las células y generaciones debido al hecho de que las modificaciones epigenéticas son dinámicas y sensibles al entorno (Gaine ME et al, 2018).

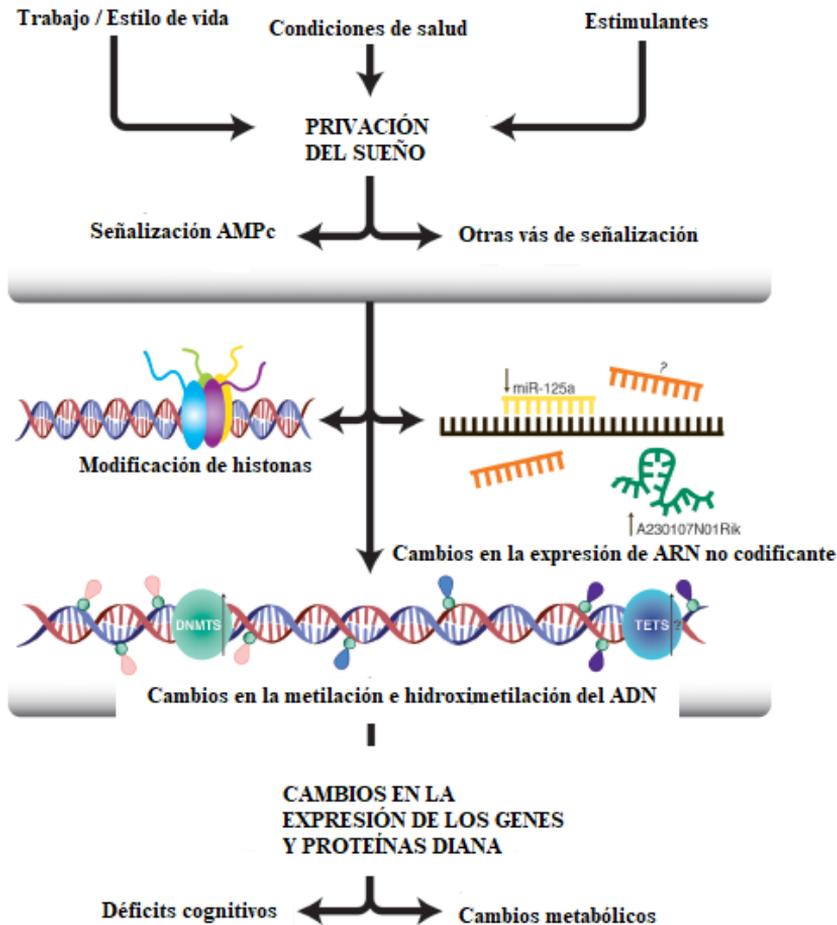


Figura 1.81 Esquema de los tres mecanismos epigenéticos que se encuentran alterados después de la privación del sueño (modificado de Gainé ME et al, 2018).

### 1.6.2.1 Metilación del ADN

La adición de un grupo metilo a un dinucleótido citosina-guanina (CpG), denominado metilación del ADN, se considera la modificación epigenética más común. A los patrones de metilación del ADN que ocurren en todo el genoma se les denomina metiloma, y la metilación del ADN dentro de la región promotora hasta el primer exón de un gen generalmente

se correlaciona con una disminución de la expresión génica. Esta disminución de expresión génica ocurre, en parte, debido a la proteína de unión de metil-CpG2 (MeCP2), la cual se une al ADN metilado, altera la estructura de la cromatina, y recluta represores transcripcionales para el sitio de metilación. MeCP2 es abundante en el cerebro, indicando que la metilación del ADN funcional es prevalente y esencial para el funcionamiento normal del cerebro. Cuando se interrumpe, puede causar cambios neurobiológicos (Gaine ME et al, 2018).

Los niveles de metilación del ADN están establecidos y mantenidos a lo largo del genoma por una familia de enzimas llamadas ADN metiltransferasas (DNMTs), que incluyen: DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B y DNMT3L. DNMT1 mantiene el metiloma durante la replicación del ADN y DNMT3A y DNMT3B están involucradas en la creación de marcas de metilación del ADN *de novo*. DNMT3L no tiene actividad enzimática, pero es esencial para la metilación del ADN durante el desarrollo y puede ser considerada un socio de DNMT3A y DNMT3B. La función de la DNMT2 no está muy clara, pero tiene la habilidad enzimática de metilar el ADN y también está considerada una ARN metiltransferasa (Gaine ME et al, 2018).

Existe evidencia sustancial que sugiere que la metilación del ADN está críticamente afectada por el sueño. En ratones, la expresión génica de DNMT3a1 y DNMT3a2 está aumentada después de una privación aguda de sueño, lo que sugiere que la metilación del ADN puede aumentar ante la pérdida de sueño. Además, los gemelos con distintas preferencias diurnas tienen patrones de metilación del ADN diferentes y los que duermen poco (<6,8 horas) tienen patrones de metilación del ADN alterados en 52 genes cuando se compara con largos dormidores (>7,8 horas). En ratas, la privación del sueño REM resulta en un cambio significativo en la expresión de los genes relacionados con la metilación del ADN. También hay

evidencia sustancial que vincula el estado de metilación de los genes circadianos y la pérdida de sueño. Un estudio investigó los niveles de metilación del ADN en hombres después de una noche de privación de sueño. Se centraron en los genes del ritmo circadiano, incluido el reloj regulador circadiano (CLOCK), reloj circadiano criptocromo 1 (CRY1), cerebro y músculo ARNT1 (BMAL1) y el reloj circadiano período (PER1). Dos sitios CpG en PER1 y un sitio CpG en CRY1 fueron encontrados hipermetilados en las muestras de tejido adiposo. En particular, esto no se correlacionó como una diferencia en la expresión génica. La falta de alteraciones en la expresión génica podría deberse a una respuesta tardía, como sugieren los autores, dando a entender que la expresión génica no cambia inmediatamente tras una diferencia en la metilación del ADN. También podría ser debido a la posibilidad de que múltiples sitios CpG deben ser alterados, o que otras interacciones, como las modificaciones de histonas y ARNs no codificantes, son requeridos en adición con la metilación del ADN para así alterar la expresión génica. La identificación de los cambios de metilación del ADN en los genes de los ritmos circadianos se extiende a los hallazgos de un estudio anterior que encontró hipermetilación del reloj circadiano criptocromo 2 (CRY2) e hipometilación de CLOCK en trabajadores de turno nocturno a largo plazo (Gaine ME et al, 2018).

Estos estudios proporcionan evidencia de que las personas sometidas a privación aguda del sueño y las sometidas a la privación crónica del sueño tienen cambios comparables en su paisaje epigenético, al menos con respecto a los genes circadianos. Además de los cambios de metilación del ADN en los genes circadianos, se han observado patrones de metilación del ADN en genes involucrados en el metabolismo. La disregulación de las vías metabólicas es un resultado clínico común de privación del sueño y del metabolismo de las enzimas que regulan la

memoria del hipocampo, que se ve afectado por la falta de sueño. Una enzima crítica en desaturación de ácidos grasos, la desaturasa estearoil-CoA (SCD1), había aumentado la metilación del ADN cerca de su sitio de inicio de la transcripción después de la falta de sueño en muestra de sangre de hombres. Los estudios anteriores muestran que los cambios en la metilación del ADN pueden ocurrir como resultado de la privación del sueño, y pueden conducir a la interrupción de procesos fisiológicos como el metabolismo y la regulación de los ritmos circadianos (Gaine ME et al, 2018).

Enfoques basados en hipótesis, como los mencionados anteriormente, tienen el beneficio de evitar correcciones para múltiples pruebas, pero solo se sumará a la evidencia con respecto a los genes previamente asociados con el sueño. Enfoques sin hipótesis, como los estudios de GWAS, que se describen a continuación, también se requieren para identificar genes nuevos o regiones genómicas asociadas con la pérdida del sueño. Sin embargo, la gran cantidad de datos generados puede llevar a errores. El primer estudio GWAS que evaluó los efectos de la privación aguda del sueño en la metilación del ADN fue llevado a cabo por Massart et al 2014. Usando matrices personalizadas que abarcan todas las regiones promotoras en todo el genoma del ratón, compararon el estado de metilación del ADN de ratones macho privados de sueño y no privados de éste. Un total de 227 sondas mostraron metilación del ADN alterada después de la privación del sueño y varios de estos se correlacionan con cambios en la expresión de sus genes diana. Uno de los cambios más significativos fue el incremento en la metilación de ADN en un intrón en el gen *Dlg4*. Este gen codifica por la proteína PSD-95, la cual forma andamios en la excitación sináptica. Los ratones deficientes en *Dlg4* exhiben comportamientos similares al autismo, como un aumento de los comportamientos repetitivos y similares a la ansiedad. El aumento de metilación del ADN encontrado en el intrón de *Dlg4* se correspondía con

su expresión aumentada, apoyando la hipótesis de que la metilación del ADN en el gen cuerpo se correlaciona positivamente con la expresión génica. Un estudio GWAS de metilación del ADN usando muestras de sangre de hombres sanos, encontraron que 269 sondas se alteraron significativamente en los sujetos privados de sueño. La mayor limitación de este estudio fue la ausencia de datos de expresión génica de apoyo. Sin embargo, como análisis secundario, los autores correlacionaron sus hallazgos con un estudio anterior para identificar genes potenciales con expresión alterada y cambios en la metilación del ADN tras la privación del sueño. Un sitio CpG en el gen *ING5* tenía una metilación del ADN disminuida con una disminución similar en la expresión de *ING5*. Este gen codifica para un supresor tumoral pero también está asociado con la acetilación de histonas, sugiriendo que varios mecanismos epigenéticos pueden trabajar juntos para alterar la expresión génica (Gaine ME et al, 2018).

Los niveles de hidroximetilación han sido estudiados a nivel de todo el genoma después de la privación del sueño. Debido a que la secuencia bisulfito convencional no puede distinguir entre metilación del ADN e hidroximetilación, Massart et al diseñaron un *array* específicamente para detectar la hidroximetilación en todos los promotores, intrones y exones. Usando una tasa de falso descubrimiento (FDR) de menos de 0,10, vieron que la privación del sueño altera patrones 5hmC en 4697 genes. Las regiones identificadas fueron principalmente exones y la región 3'sin traducir (UTR), la cual es diferente al típico patrón de metilación del ADN. Varios genes de adhesión sináptica habían modificado los patrones de hidroximetilación tras la privación del sueño, proporcionando más evidencia del papel del sueño en la plasticidad sináptica. En particular, la hidroximetilación puede influir en la metilación del ADN, ya que se encontraron mayores niveles de hidroximetilación en el 3'UTR de

Dnmt3a1 y Dnmt3a2, que se correlacionó con un aumento de la expresión de estos genes después de la privación del sueño (Gaine ME et al, 2018).

Dentro de las regiones genómicas específicas y en todo el genoma, los cambios en la metilación e hidroximetilación pueden ser observados tras la privación del sueño. Estos cambios se correlacionan con expresión genética alterada y ayuda a identificar las vías que están desreguladas por la pérdida de sueño. Se requiere más trabajo para definir los patrones de metilación del ADN específicos para el sueño, identificar genes diana afectados por la privación del sueño y determinar las consecuencias de esos cambios (Gaine ME et al, 2018).

### **1.6.2.2 Acetilación de histonas**

La acetilación de histonas es la modificación postraduccional más extensivamente estudiada en el sistema nervioso. Es catalizada por lisinas acetiltransferasas (HATs/KATs) que transfieren un resto acetilo desde acetil-CoA hasta residuos de lisina en una proteína diana. Las lisinas desacetilasas (HDACs/KDACs) catalizan el reverso de esta reacción. La interacción dinámica entre HATs y HDACs resulta en la regulación de eventos de expresión génica que son fundamentales para la función neuronal. La acetilación de histonas debilita la interacción histonas-ADN dando como resultado una conformación relajada de la cromatina, facilitando el reclutamiento de la maquinaria transcripcional. Las HATs tienen distintas preferencias para ciertos sustratos dentro de la cromatina que marca las histonas para eventos específicos. Patrones de acetilación de histonas, en combinación con otras modificaciones postraduccionales, se cree que sirven como un código que regula las señales para la expresión génica. Es importante destacar que la expresión reducida o la función de las HATs puede llevar a una disfunción neuronal asociada con una disminución

de la acetilación de histonas como se ha observado en varios modelos de ratones con enfermedades neurodegenerativas y ciclos de vigilia-sueño alterados en moscas (Gaine ME et al, 2018).

La acetilación de histonas es fundamental para regular la expresión génica y está relacionada con varios mecanismos neurobiológicos. Las diferentes formas de comportamiento y de almacenaje de memoria envuelven procesos transcripcionales y traduccionales que ocurren durante un encuadre de tiempo específico después de un evento de aprendizaje. El estado transcripcional de varios genes es regulado por modificaciones postraduccionales de histonas y otras proteínas y un informe reciente identificó un vínculo entre las enzimas metabólicas, la acetilación de histonas neuronales y la formación de la memoria. Dado el significativo impacto que tiene la privación del sueño en la expresión génica, es fácil suponer que la pérdida de sueño alteraría las modificaciones de las histonas, lo que afectaría a la transcripción de los genes (Gaine ME et al, 2018).

Se cree que el reloj circadiano está estrechamente relacionado con el estado epigenético de la cromatina y que la cooperatividad entre HATs y HDACs regula estrechamente la transcripción rítmica de los genes diana del reloj. La proteína CLOCK es un factor de transcripción y una histona acetiltransferasa, siendo las histonas H3 y H4 sus sustratos primarios de acetilación y es uno de los más importantes reguladores de genes relacionados con el ritmo circadiano (Figura 1.82) (Gaine ME et al, 2018).

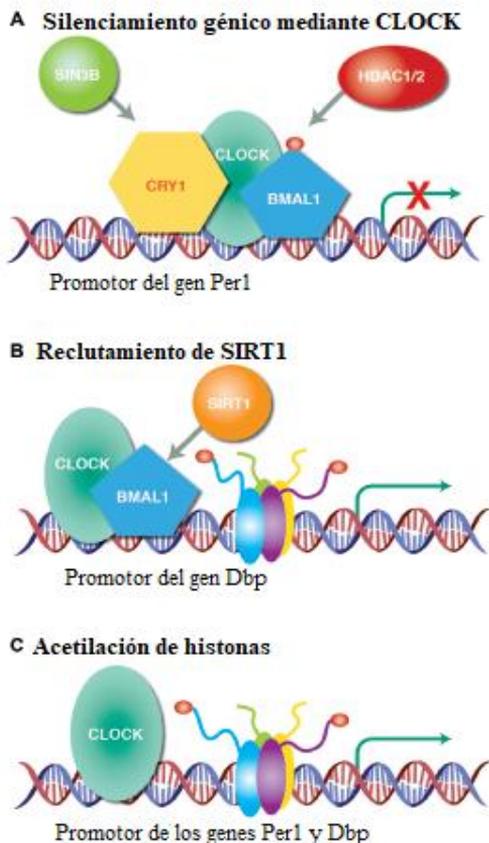


Figura 1.82 CLOCK regula la expresión de genes diana (modificado de Gaine ME et al, 2018).

Además de su papel como histona acetiltransferasa, la proteína CLOCK puede acetilar directamente proteínas involucradas en la función circadiana, incluido BMAL1. La acetilación rítmica de BMAL1 por CLOCK apoya el reclutamiento de la proteína CRY1 al complejo heterodímero CLOCK/BMAL1, promoviendo el silenciamiento transcripcional de los genes diana de CLOCK, como se ha visto en el hígado. Adicionalmente, el reclutamiento de CRY1 al complejo heterodímero CLOCK/BMAL1 silencia la transcripción del gen *Per1*, al traer el co-represor transcripcional SIN3 regulador de la transcripción de la

familia miembro B (SIN3B) y HDAC1/2 a su promotor. El promotor Per1 también está regulado por SIN3A y HDAC1, los cuales son reclutados por Per2 y proteínas de unión al tracto de polipirimidina asociadas al factor de empalme (PSF). El complejo heterodímero CLOCK/BMAL1 puede también reclutar a sirtuina 1 (SIRT1) para facilitar la acetilación rítmica de histonas en el gen *Dbp*, promotor que conduce a la expresión periódica del transcrito *Dbp*. Además, CLOCK acetila rítmicamente el promotor Per1 y regula la expresión circadiana de la transcripción PAR BZIP de unión a Per1 y la caja D factor (*Dbp*). CLOCK y *Bmal1* también se asocian con coactivadores de transcripción y acetiltransferasas: AMPc, CREB, CBP, p300 y factor asociado a CBP. Además, los modelos de ratones en los que se han eliminado los genes circadianos muestran alteración de la homeostasis del sueño. Por lo tanto, los mecanismos epigenéticos para modular los genes circadianos son críticos para el mantenimiento de los ritmos circadianos y la homeostasis del sueño (Gaine ME et al, 2018).

El hipocampo es vulnerable a la privación del sueño, la cual causa una pérdida de memoria espacial dependiente del hipocampo. Este efecto puede ser rescatado tras el tratamiento con el inhibidor HDAC, Tricostatin A. La evidencia reciente sugiere que la privación del sueño reduce el ARNm y los niveles de las proteínas CBP y HAT e incrementa los niveles de HDAC2, lo que lleva a una disminución significativa de la acetilación de histonas. La transcripción del gen BDNF es un componente crítico del aprendizaje y la memoria, y responde a la acetilación de histonas. Ocupaciones reducidas de histonas acetiladas en el promotor IV se han observado en muestras del hipocampo de ratas privadas de sueño, dando como resultado una deteriorada cascada de señalización BDNF- receptor de quinasa tropomiosina B (TrkB). Otro estudio también informó una reducción de la transcripción y traducción de BDNF junto con disminución de la expresión de CREB después de una privación prolongada de sueño.

Estos estudios sugieren que las modificaciones de histonas, específicamente en el hipocampo, están asociadas con privación del sueño y déficits cognitivos, incluido el daño en la memoria (Gaine ME et al, 2018).

Está claro que el estudio de las modificaciones de histonas asociadas con el sueño está todavía en su infancia. La necesidad de una mayor exploración en esta área permitirá la identificación de marcas epigenéticas precisas en la cromatina que se alteran después de la privación del sueño, lo que permitirá la identificación de biomarcadores específicos del sueño u objetivos terapéuticos para el tratamiento de los trastornos relacionados con el sueño y los déficits asociados con la pérdida del sueño (Gaine ME et al, 2018).

Además de las secuencias lineales de ADN genómico, la información que afecta a la expresión de los genes individuales que se codifican en la cromatina usando mecanismos como la metilación del ADN, modificación de histonas y remodelación de la cromatina. Esta capa adicional de regulación génica es el epigenoma. La modificación epigenómica proporciona plasticidad en la expresión génica y las funciones celulares en organismos multicelulares, y permite cambios reversibles en respuesta a cambios en el entorno, los cuales pueden afectar a varios procesos fisiológicos, como el desarrollo, la edad o el metabolismo. Los factores de transcripción controlan la transcripción facilitando el reclutamiento y la activación de la maquinaria de transcripción, o alterando el epigenoma para recrear un entorno más favorable para la transcripción, o la mayoría de las veces ambos. La evidencia acumulada implica a los genes del reloj principal como socios de las enzimas modificadoras de la cromatina (Feng D & Lazar MA, 2012).

El proceso de regulación transcripcional de la expresión del gen del reloj requiere el ensamblaje rítmico y el reclutamiento a la cromatina de complejos multiproteicos de una manera dependiente del tiempo circadiano. Estos eventos van acompañados de cambios rítmicos en el paisaje epigenético que está en gran parte atraído por enzimas modificadoras de la cromatina. Los mecanismos epigenéticos que subyacen a la transcripción genética controlada por el reloj están en camino de ser descubiertos. Las enzimas modificadoras de cromatina actúan en sincronía para el ajuste fino necesario para lograr la expresión génica controlada por el reloj. Los activadores transcripcionales coordinan la hiperacetilación rítmica y la trimetilación H3K4 en los promotores de genes circadianos que promueven la transcripción. Por el contrario, los represores eliminan las marcas de acetilación y promueven un estado cerrado de la fibra de la cromatina en los promotores de genes controlados por el reloj que inhiben la transcripción. Así, las enzimas activadoras y represoras actúan en una sincronía muy precisa que coordina la transcripción circadiana de alrededor del 10% al 15% de todas las transcripciones (Aguilar-Arnal L & Sassone-Corsi P, 2013).

### **1.6.2.3 ARN no codificante**

Es un fenómeno intrigante que una porción sustancial del genoma está compuesta por ARN no codificante. Estas moléculas son transcritas del ADN, pero normalmente no codifican para proteínas. Hay varios tipos de ARNs no codificantes, pero en el contexto del sueño, solo se discutirán dos. Se puede clasificar acorde a su tamaño, los más comunes son los ARNslnc y los micro ARNs (Gaine ME et al, 2018).

Los ARNslnc son más largos que los micro ARNs (>200 pares de bases) y tienen diversas funciones, incluyendo el reclutamiento de

componentes epigenéticos y reguladores a locis genómicos diana, y regulación de empalmes y traducción. Cuando se encuentra en el núcleo modifican la estructura de la cromatina e interactúan con enzimas modificadoras de cromatina para alterar la expresión génica. Un área emergente de investigación es la capacidad de ciertos ARNslnc para codificar proteínas pequeñas, llamadas micropéptidos, desafiando la teoría de que estas moléculas no son codificantes. Además, micropéptidos generados por ARNslnc se han encontrado en el cerebro. Además, una larga porción de ARNslnc específicos de tejidos se encuentran en el cerebro, sugiriendo que juegan un papel fundamental en la función neuronal. Por ejemplo, ARN1 citoplasmático cerebral (BC1) actúa como represor traduccional. Los ARNlnc también se han relacionado con la maquinaria circadiana, la delección de ARNlnc 116HG causa alteración de la regulación de los genes circadianos CLOCK, Cry1 y Per2. Usando un array ARNlnc para ratones, la expresión diferencial de varios ARNlnc fue observada después de la privación del sueño, siendo un aumento de la expresión A230107N01Rik el resultado más significativo. Sin embargo, de los ARNlnc afectados por la falta de sueño actualmente no se ha identificado ninguna función asociada. Es importante señalar, especialmente en estudios de GWAS, que la expresión de ARNlnc en la mayoría de los tipos de células es mucho menor que la de los transcritos que codifican proteínas, lo que hace difícil determinar de manera confiable su expresión en este tipo de estudio (Gaine ME et al, 2018).

Los micro ARN maduros son moléculas pequeñas de una sola hebra (22 nucleótidos) que se encuentran predominantemente en el citoplasma. Los micro ARN se transcriben primero como transcripciones primarias más largas, aunque algunos pueden ser policistrónicos. Las transcripciones primarias son escindidas por Drosha para crear precursores de micro ARNs. Después de la translocación al citoplasma, precursores de micro ARN son

escindidos por Dicer para formar el micro ARN maduro, que se carga en el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). Los micro ARN maduros dirigen al RISC para que se una a sitios diana. En muchos casos, la complementariedad incompleta con el sitio diana resulta en la represión de la traducción, mientras que la complementariedad completa da como resultado una degradación en ARNm a través de una escisión de endonucleasas. Inicialmente se pensó que los sitios de unión de micro ARN residían en la 3'UTR de los genes, pero más investigaciones en el cerebro humano han demostrado que los sitios de unión de micro ARN pueden ocurrir a lo largo de todo el cuerpo del gen. Los micro ARN son abundantes en el cerebro, se pueden encontrar dentro de las espinas dendríticas, y se han asociado con muchos procesos neurológicos, incluida la plasticidad sináptica (Gaine ME et al, 2018).

Varios estudios han demostrado que los micro ARN están asociados con la expresión circadiana y con el sueño. Esto incluye: CREB regula miR-132 y CLOCK/BMAL1 regula miR-291-1, que se han asociado con el tiempo circadiano. El grupo miR-192/194, que reprime Per1-3; y el miR-142-3p que puede modular la expresión de la proteína BMAL1. Además, los micro ARN relacionados con el sistema circadiano, mir-132 y mir-138, se han asociado con la pérdida de sueño en ratas. Además, en sujetos deprimidos con insomnio tardío, se han encontrado variantes genéticas en el precursor miR-182, el cual puede inhibir la expresión de la adenilato ciclasa 6 (ADCY6), CLOCK y DSIP (también conocido como TSC22 Domain Family Member 3). Se realizó un estudio GWAS para evaluar un vínculo entre los microARN y la pérdida de sueño encontrada let-7b y miR-125a se alteraron significativamente en 4 regiones del cerebro después de una privación del sueño. Numerosos micro ARNs se encontraron también expresados diferencialmente en regiones específicas del cerebro, sugiriendo que el sueño puede incurrir en una regulación

específica de la expresión de micro ARNs en los tejidos. En otro estudio de microarrays en ratones machos privados de sueño durante 6 horas se encontró enriquecimiento de los genes diana por micro ARNs específicos y expresión alterada de 10 microARNs. La expresión alterada de microARN después de la pérdida de sueño es consistente con trabajos previos que muestran que la privación del sueño inhibe el procesamiento del ARNm y la traducción en el hipocampo. Los ARN no codificantes relacionados con el sueño pueden ser posibles moduladores de este impacto en la traducción. Desafortunadamente, la abundancia de ARNs no codificantes predictores y sus objetivos dificultan la utilidad de los experimentos basados en hipótesis que podrían abordar esta posibilidad. La implementación de la validación secuenciación profunda de ARN a través de la clonación ayudará a identificar los ARN no codificantes asociados con el sueño (Gaine ME et al, 2018).

Así pues, estos tres mecanismos epigenéticos pueden dar lugar a alteraciones en la salud, llegando incluso a manifestarse en patologías. Algunas de éstas se exponen en la Tabla 1.13.

Tabla 1.13 Principales mecanismos epigenéticos y ejemplos de sus funciones emergentes en los desórdenes cronobiológicos (modificado de Qureshi IA & Mehler MF, 2014).

<b>Mecanismo epigenético</b>	<b>Descripción</b>	<b>Enfermedad</b>	<b>Anormalidad</b>
Metilación del ADN	Modificaciones covalentes de residuos de citosina en las moléculas de ADN que son responsables de mediar programas genómicos complejos, como la inactivación del cromosoma X, impronta genómica, reparación del ADN, y regulación transcripcional, así como el mantenimiento de la estabilidad genómica.	Ataxia cerebral autosómica dominante, sordera y narcolepsia (ADCA-DN)	Mutaciones genéticas en la ADN metiltransferasa1
		Síndrome de Rett	Mutaciones del gen de la proteína 2 del dominio de unión a metil-CpG
		Demencia con cuerpos Lewy	Perfiles de metilación aberrante del ADN en loci de genes circadianos
		Trabajo a turnos	Perfiles de metilación aberrante del ADN en elementos repetitivos, loci de genes imprimidos, loci de genes circadianos, loci de genes del

			sistema inmune y relacionados con la inflamación, loci de micro ARN
		ASO pediátrica	Perfiles de metilación de ADN aberrante en la caja de horquilla P3
		Parkinson	Perfiles de metilación aberrante del ADN en loci de genes circadianos (por ejemplo, el gen NPAS2)
		Trastorno depresivo mayor	Perfiles aberrantes de metilación del ADN en orexina-A
Modificaciones histonas post traduccionales y remodelación de la cromatina	Modificaciones jerárquicas de histonas, nucleosomas y factores relacionados que empaquetan las moléculas del ADN dentro de la célula y también	Síndrome deleción cromosoma 2q37	Los síntomas clínicos son causados por la deleción de la histona deacetilasa 4
		Síndrome Cornelia	Proteína de carga de cohesina, homólogo B pellizado,

	controlan la accesibilidad del ADN a otras moléculas incluyendo ARN, proteínas de unión al ADN, correguladores transcripcionales, factores de transcripción y maquinaria nuclear adicional como las que participan en la transcripción replicación y reparación del ADN		componentes del núcleo de la cohesina, mantenimiento estructural de los cromosomas 1ª y 3, mutaciones en la histona desacetilasa 8
		Síndrome Kleeftstra	Haploinsuficiencia de la histona lisina eucromática N-metiltransferasa 1
ARN no codificante	Moléculas de ARN que regulan las modificaciones de las histonas y la transcripción y remodelación de la cromatina y el procesamiento, estabilidad,	Trastorno depresivo mayor	El alelo T del SNP rs76481776 en premiR-182, está asociado con subfenotipos cronobiológicos (por ejemplo, insomnio)
		Síndromes Prader-Willi	Causado por defectos en el

	transporte y funcionamiento de otros factores a través de secuencias específicas e interacciones conformacionales.		cromosoma 15q11-13, el cual codifica el ARN largo no codificante 116HG
--	--	--	--

#### 1.6.2.4 Impronta genómica

Un cuerpo creciente de datos indica que los mecanismos epigenéticos regulan el sueño y el ciclo sueño-vigilia. La impronta genómica, un mecanismo epigenético que regula los efectos del origen paternal en mamíferos, participa en el control del sueño REM. El enlace entre la impronta genómica y el sueño REM ofrece nuevos conocimientos sobre los mecanismos epigenéticos subyacentes a la fisiología del sueño. Existen varias teorías sobre la función del sueño. Por ejemplo, una teoría propone que la función del sueño es disminuir las demandas de energía, mientras que otra sugirió que el sueño es restaurar los procesos celulares y subcelulares. Más recientemente, una nueva teoría propone que una presión positiva selectiva del sueño está asociada con el papel del sueño en mecanismos fundamentales que regulan la comunicación entre neuronas, y más generalmente, en procesos conectivos que involucran al cerebro. Por otro lado, las propiedades neuronales son las funciones más frecuentemente investigadas, y estos estudios indican que el sueño tiene un papel significativo en los procesos cognitivos (Tucci V, 2016).

La impronta genómica es un mecanismo epigenético que da como resultado la expresión específica del alelo de aproximadamente 200 genes de acuerdo con el origen parental y es única entre los mamíferos vertebrados. Los genes imprintados juegan un papel crucial en la placenta y en el desarrollo prenatal, y después del nacimiento, controlan funciones fisiológicas y metabólicas, así como procesos cognitivos y conductuales. También juegan un papel importante durante el periodo perinatal en la formación e integración de todos los sistemas biológicos, incluido el control homeostático del sueño y la formación del reloj circadiano (Tucci V, 2016).

Estudios recientes han informado de que los genes impresos están involucrados en mecanismos de control importantes del proceso homeostático del sueño (Proceso S) y del proceso circadiano del sueño (Proceso C). Por ejemplo, los defectos de impronta opuesta en el cromosoma 15q11-13 son responsables de fenotipos opuestos del sueño, así como de anomalías opuestas del neurodesarrollo, denominados Síndrome de Prader-Willi y síndrome de Angelman. Mientras que el primero es debido a la pérdida de la expresión paterna de los alelos, el segundo se debe a la pérdida de la expresión materna. La región 15q11-13 consiste en varios genes que se expresan biparentalmente, como genes del receptor GABA; expresados paternalmente, como los genes MKRN3, MAGEL2, NECDIN y expresados maternalmente como UBE3A. Adiciones maternas o deleciones paternas de alelos en el cromosoma 15q11-13 se caracterizan por controlar anomalías en la temperatura, somnolencia excesiva y cambios en la arquitectura específica del sueño, particularmente déficits del sueño REM. Por el contrario, las adiciones paternas o las deleciones maternas en el cromosoma 15q11-13 se caracterizan por reducción del sueño y despertares nocturnos frecuentes y prolongados (Tucci V, 2016).

En ratones, se ha visto que el gen expresado maternalmente Ube3a está asociado con procesos como el sueño y el reloj circadiano. Tiene un importante papel en la regulación de la homeostasis del sueño (Proceso S). En particular, la arquitectura del sueño NREM y REM en los ratones Ube3am<sup>-p+</sup> difiere de los ratones de tipo salvaje. Los ratones que llevan la deleción maternal en el gen Ube3a tienen un 20% de reducción del sueño REM comparados con los ratones controles. En la región también 15q11-13 la deleción del Snord116 tanto en humanos como en ratones lleva a un incremento del sueño REM y a intrusiones del sueño REM durante la vigilia. Estos y otros resultados indican que tanto los genes impresos paternos como maternos controlan el sueño REM (Tucci V, 2016).

Aún con toda esta información, los mecanismos epigenéticos que subyacen a la expresión génica controlada por el reloj están en camino de ser esclarecidos. La disponibilidad de técnicas de alto rendimiento ha permitido a los investigadores descubrir el epigenoma circadiano en una amplia variedad de sistemas y condiciones, mejorando nuestra comprensión de la función del reloj molecular. De hecho, estos resultados han resaltado la importancia de la homeostasis metabólica en el mantenimiento del epigenoma circadiano. A su vez, estamos comenzando a comprender los vínculos moleculares entre la fisiología circadiana y las vías metabólicas. El descubrimiento de NAD<sup>+</sup> como un metabolito maestro que conecta el metabolismo celular con el epigenoma circadiano subraya la importancia de descifrar cómo los niveles de metabolitos pueden ser detectados por la maquinaria del reloj y sienta las bases para la búsqueda de otros metabolitos que puedan presentar funciones similares (Aguilar-Arnal L & Sassone-Corsi P, 2013).

A nivel molecular, la maquinaria del reloj es responsable del establecimiento de un epigenoma circadiano, y este puede ser modulado por señales metabólicas. De hecho, el control metabólico por el reloj

circadiano se manifiesta en el desarrollo de enfermedades metabólicas cuando los ritmos circadianos están alterados. Por tanto, la modulación farmacológica de los ritmos circadianos promete nuevas vías para el tratamiento de los trastornos metabólicos y del sueño (Aguilar-Arnal L & Sassone-Corsi P, 2013).

### **1.6.3 Interacción ómico-ambiental**

Como se ha mencionado anteriormente, los hallazgos de la biología molecular han alterado profundamente el marco teórico de la genética. En las últimas décadas los científicos han progresado a partir del análisis de uno o un pequeño número de genes a la vez hasta la investigación de miles de genes, desde el estudio de las unidades de herencia a la investigación del genoma completo de un organismo. La genómica, inicialmente dedicada a la determinación de secuencias de ADN, se ha expandido rápidamente hacia un nivel más funcional: el estudio de perfiles de expresión y las funciones de genes y proteínas. El inicio o, al menos, un gran hito que dio pie al desarrollo de la genómica fue el Proyecto del Genoma Humano. No obstante, la elucidación de las secuencias de ADN genómico representó solo el primer paso hacia la identificación y comprensión de los mecanismos que vinculan la mera distribución de nucleótidos a lo largo de los cromosomas. La acumulación de una enorme cantidad de datos de secuenciación, que provocó el rápido crecimiento de las ciencias bioinformáticas, ahora proporciona recursos para identificar todos los genes presentes en un genoma y enfoques para analizar su expresión y funciones (Del Giacco L & Cattaneo C, 2012).

Tanto los factores genéticos como los ambientales contribuyen al desarrollo de enfermedades humanas. Las causas genéticas han sido

demostradas por décadas de investigación, y han sido respaldadas por hallazgos recientes de miles de asociaciones genéticas con rasgos de enfermedades. Sin embargo, el genoma estático tiene su limitación para capturar los cambios variables en el tiempo causados por factores ambientales o condiciones fisiológicas. Los factores no genéticos pueden causar cambios importantes en proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y otras biomoléculas, que tienen papeles directos en las funciones bioquímicas y celulares (Sun YV & Hu Y-J, 2016).

Las interacciones gen\*ambiente se producen cuando un alelo se asocia con un factor de riesgo adverso solo cuando un factor ambiental sobrepasa un límite determinado, es decir, el fenotipo de un individuo está influenciado por el entorno ambiental. Este hecho implica que el alelo de riesgo puede no ser de riesgo para algunos individuos y que un análisis genético sin tener en cuenta los factores ambientales sería incompleto. Tanto los estudios de aproximación por genes candidatos como los estudios GWAS son métodos utilizados para el estudio de las interacciones gen\*ambiente (Barragán R, 2017).

Un tipo de interacción gen\*ambiente sería la interacción gen\*dieta, que se puede definir como la modulación del efecto de un componente dietético sobre un fenotipo específico por un polimorfismo genético. La genómica nutricional es el área que aborda el estudio de este tipo de interacción. Asimismo, dentro de esta área destacan dos conceptos fundamentales: la nutrigenética y la nutrigenómica (Figura 1.83). La nutrigenética analiza las diferentes respuestas fenotípicas a la dieta dependiendo del genotipo de cada individuo. El objetivo de la nutrigenética es realizar recomendaciones respecto a los riesgos y beneficios de dietas concretas o de componentes específicos, lo que se denomina nutrición personalizada (Barragán R, 2017). La nutrición personalizada tiene un enorme potencial para mejorar la salud humana. A pesar del crecimiento

exponencial, el campo aún no se ha delimitado claramente y no se ha desarrollado una definición de consenso del término “nutrición personalizada”. Definir y delinear el campo fomentará la estandarización en datos, productos, servicios y práctica clínica y ayudará a impulsar una política favorable. Sobre la base del trabajo fundamental de los líderes de opinión pioneros en todas las disciplinas, proponemos que la nutrición personalizada se defina como un campo que aprovecha la individualidad humana para impulsar estrategias de nutrición que prevengan, controlen y traten enfermedades y optimicen la salud, y se delinee mediante tres elementos sinérgicos: ciencia y datos de NP, educación y formación profesional de NP y orientación y terapéutica de NP (Bush CL et al, 2020).

Por otro lado, la nutrigenómica estudia los mecanismos moleculares que producen las diferentes respuestas fenotípicas a la dieta dependiendo del genotipo, analizando cómo los nutrientes regulan la expresión génica, cómo afectan los polimorfismos en esta regulación y cómo esos cambios están interrelacionados con la proteómica y la metabolómica (Barragán R, 2017).

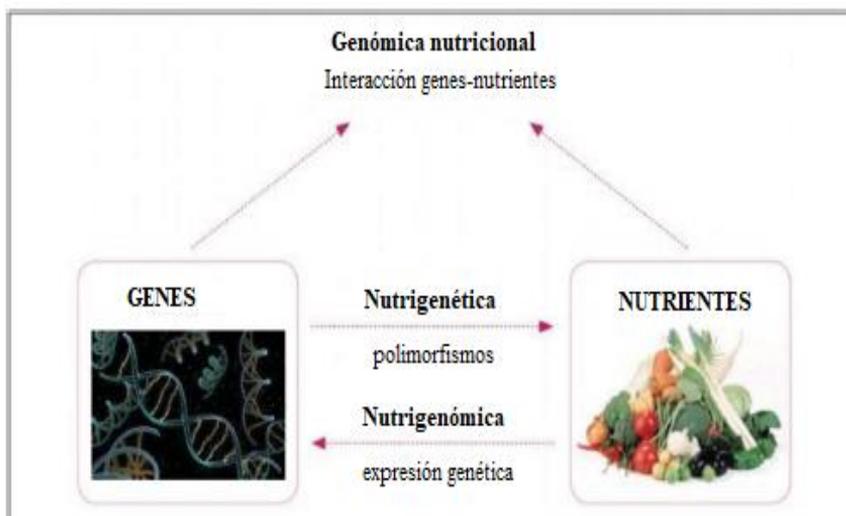


Figura 1.83 Esquema descriptivo de las interacciones gen\*nutrientes en la genómica nutricional (modificado de Peña-Romero AC et al, 2019).

El consumo de alimentos específicos altera el riesgo de ECV a través de múltiples mecanismos distintos e interrelacionados: metabolismo intestinal diferencial y absorción de nutrientes, dependiendo de la composición del microbioma intestinal, absorción diferencial y unión de nutrientes, según el genotipo individual, modulación de la expresión génica mediante la unión del factor de transcripción específico, efectos específicos sobre metilación y modificación epigenética y modulación de la señalización metabólica a través de lípidos, metabolitos y proteínas (Figura 1.84) (Ferguson JF et al, 2016).

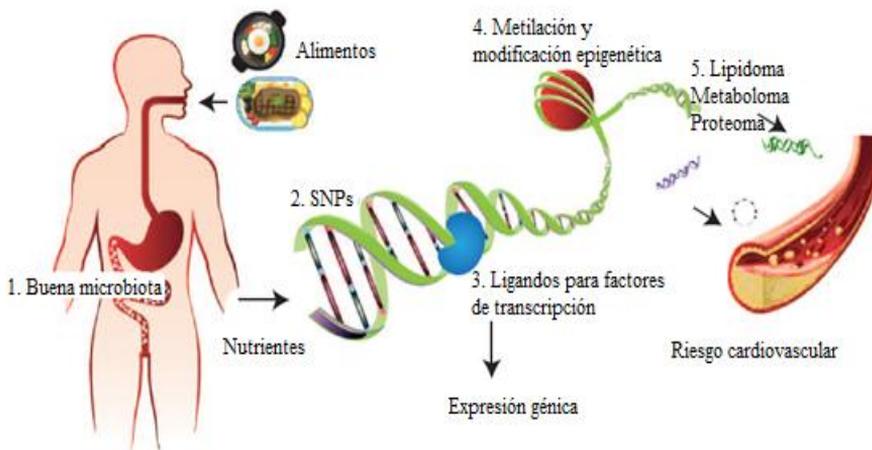


Figura 1.84 Mecanismos moleculares potenciales de las interacciones nutrigenómicas/nutrigenéticas en el riesgo de ECV (modificado de Ferguson JF et al, 2016).

Resultados de estudios nutrigenéticos que han evaluado la influencia de factores nutricionales específicos en la DM, han observado efectos positivos de dichos factores sobre las expresiones génicas relacionadas con la obesidad (Tuncay C & Ergoren MC, 2020).

Los recientes avances de la tecnología permitieron una medición robusta y rentable de variantes genómicas e identificaron miles de factores genéticos asociados con enfermedades humanas. Por otro lado, sigue sin estar disponible un enfoque comparable de alto rendimiento para estudiar las causas ambientales de las enfermedades humanas, lo que deja una gran proporción de la variación fenotípica sin explicar (Sun YV & Hu Y-J, 2016).

El exposoma intenta medir, integrar e interpretar las complejas exposiciones enfrentadas desde el momento de la concepción y a lo largo de la vida. Además, el exposoma mide cómo estas exposiciones complejas impactan en nuestros sistemas biológicos, identificando y cuantificando de

forma simultánea factores etiológicos, mediadores, moderadores y coexistentes de riesgo y protección y proporcionando una conexión con los resultados de la salud y la enfermedad (Niedzwiecki MM et al, 2019; Vermeulen R, 2020).

El exposoma podría ser dividido en exposoma interno y externo. Dentro de los factores internos estarían todos los cambios relativos a los organismos como características únicas de cada individuo, el metabolismo, regulación hormonal, morfología corporal, composición de la flora intestinal, factores inflamatorios, oxidativos y envejecimiento. En relación con el exposoma externo, éste se dividiría en ambiente externo general y ambiente externo específico. Dentro de este último encontraríamos factores como el tabaco, la dieta, el sueño y la AF, entre otros, que son factores más estudiados en cuanto a su influencia sobre el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles. Dentro del ambiente externo general encontraríamos factores más generales y menos estudiados quizás, como el clima, la contaminación, el ambiente urbano o rural y aspectos sociales, económicos y psicológicos (Wild CP, 2012; Daiber A et al, 2019; Vermeulen R, 2020).

Aunque no podemos medir o modelar por completo el exposoma, las tecnologías ómicas mejoradas, proporcionan métodos prometedores para investigar parcialmente el exposoma humano (Sun YV & Hu Y-J, 2016).

La metabolómica, la epigenómica y otros enfoques ómicos pueden complementar la investigación de la genómica identificando marcadores ómicos, que varían en el tiempo en vías y redes asociadas con una exposición ambiental particular y un estado de enfermedad. Los estudios multiómicos tienen el potencial de transformar no solo la investigación en variantes genéticas, sino también la investigación de la exposición

ambiental y las respuestas biológicas al medio ambiente subyacente al desarrollo de la enfermedad (Sun YV & Hu Y-J, 2016).

En comparación con los interrogantes ómicos individuales (Figura 1.85), el enfoque multi-ómico puede proporcionar a los investigadores una mayor comprensión del flujo de información, desde las causas originarias de la enfermedad (genética, ambiental o del desarrollo) a las consecuencias funcionales o interacciones relevantes (Hasin Y et al, 2017).

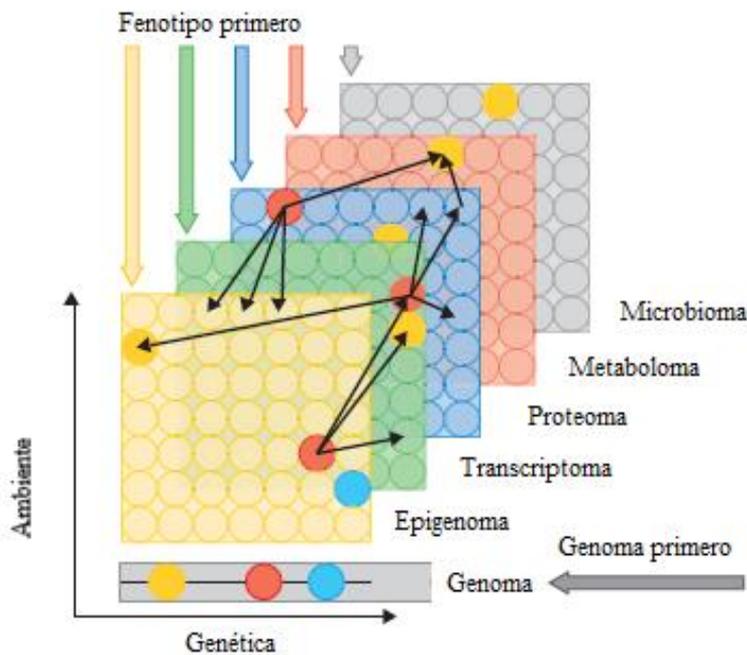


Figura 1.85 Múltiples tipos de datos ómicos y enfoques para la investigación de las enfermedades (modificado de Hasin Y et al, 2017).

Los procesos biológicos, como el desarrollo de enfermedades humanas, involucran un sistema altamente dinámico e interactivo de capas moleculares (por ejemplo, genética, epigenética, transcripciones de ARNm, proteínas y metabolitos) y están influenciados por muchos factores

ambientales. Los avances tecnológicos recientes han permitido la medición de alto rendimiento del genoma humano, epigenoma, metaboloma, transcriptoma y proteoma a nivel de población. Aunque cada capa del perfil ómico permite una encuesta completa para ese tipo particular de asociaciones de enfermedades, la interrelación entre múltiples capas moleculares no puede evaluarse mediante un enfoque de reducción tan simplificado. Un siguiente paso crítico pero desafiante es obtener una comprensión holística del flujo de información molecular y el sistema molecular interactivo, que solo se puede lograr mediante el estudio de múltiples capas de datos ómicos simultáneamente. La incorporación de medidas multiómicas de muestras de población en análisis multidimensionales de redes y sistemas abordará las lagunas en nuestro conocimiento actual de los mecanismos de mediación molecular, las interacciones gen-ambiente y los efectos longitudinales durante el desarrollo de enfermedades crónicas (Sun YV & Hu YJ, 2016).

En los últimos años el desarrollo de tecnologías multiescala “ómicas” y los sensores remotos ofrecen nuevas oportunidades para explorar la caracterización del cronobioma de los humanos “a lo salvaje”, es decir no secuestrados en ambientes artificiales. Los estudios en sistemas modelo han demostrado el papel del reloj en la regulación del genoma, el epigenoma, el metaboloma, el proteoma y el microbioma, así como la oscilación de la temperatura, la actividad y la PA. Sin embargo, antes de que podamos explorar cómo la disfunción en estos productos podría relacionarse con la expresión de la enfermedad humana, debemos establecer la capacidad de discriminar una señal oscilatoria de una señal analítica y ruido ambiental en voluntarios sanos y determinar la influencia de este cronobioma fisiológico de variables como el sexo y la edad. En este sentido, la variación diurna detectable en la temperatura corporal, hormonas y la PA podrían servir como “estándares internos” para tecnologías más

novedosas. En el estudio piloto de Skarke C et al, se recopiló información preliminar sobre la variabilidad en voluntarios sanos de la oscilación diurna de fenotipos cardiovasculares y conductuales y de diversas salidas ómicas. A pesar de la variabilidad intra e interindividual esperada en la conducta, un patrón claro de oscilación dependiente del tiempo en la PA, actividad, exposición a la luz, comunicaciones y consumo de alimentos fue detectado. Las diferencias matutinas vs vespertinas dependientes tanto en el microbioma oral como el rectal fueron claramente evidentes, mientras que la detección de la variación de la hora del día en el metaboloma, el proteoma y el transcriptoma fue evidente, pero limitada por el número de tiempos de muestreo y por el tamaño de la muestra (seis personas). Se logró un primer nivel de integración de datos sugiriendo huellas digitales multidimensionales únicas para cada persona (Skarke C et al, 2017). Los informes más recientes indican que la investigación en este campo ha avanzado significativamente en identificar posibles biomarcadores en AOS utilizando enfoques ómicos, particularmente en los campos de la proteómica y la metabolómica (Conte L et al, 2020).

Las nuevas tecnologías ómicas han arrojado luz sobre los aspectos moleculares y celulares de los efectos de los nutrientes en el individuo. Esto irá permitiendo la personalización de las intervenciones, así como la producción de alimentos a medida, basados en los factores fisiológicos, genéticos y antecedentes étnicos, culturales y económicos del individuo (Figura 1.86) (Di Renzo L et al, 2019). La medicina de precisión ha avanzado en los últimos años. Aunque todavía no existe una definición única generalmente aceptada, básicamente considera relevantes las características particulares de cada persona para adaptar mejor las medidas terapéuticas o preventivas de una manera más personalizada (Corella D & Ordovás JM, 2018).

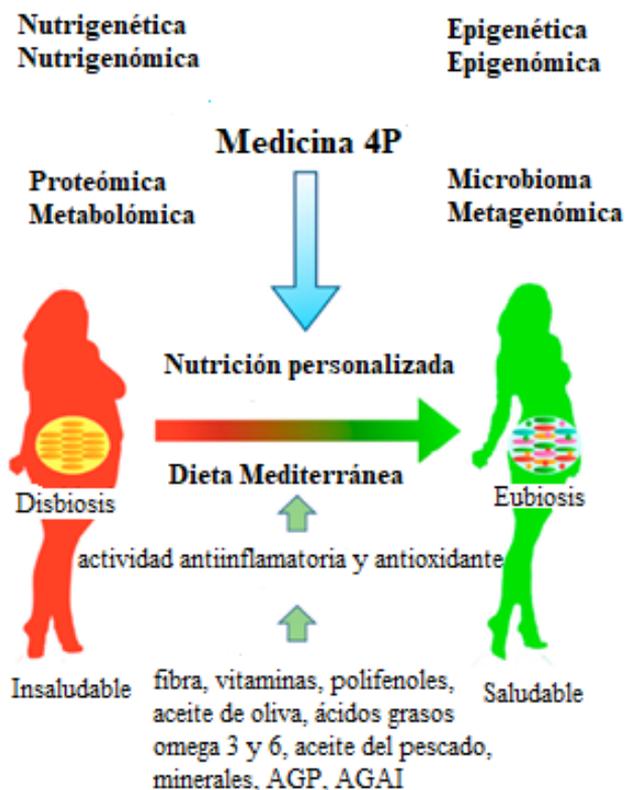


Figura 1.86 Medicina 4P (predictiva, personalizada, preventiva y participativa) en la era de las ciencias ómicas. Cambio de una condición poco saludable de disbiosis a una condición saludable de eubiosis (modificado de Di Renzo L et al, 2019).

Como se ha mencionado en el apartado de dieta, actualmente no existe una dieta “mágica” que nos sirva para toda la población igual y con la cual consigamos reducir la prevalencia de obesidad y todas las demás patologías que tantas vidas cuestan al año. A la pregunta de qué hay que comer para estar sano, muchos estudios han revelado profundas diferencias entre las personas en riesgo de enfermedad y respuestas biológicas a la dieta, lo que dificulta la respuesta completa a esta pregunta. Esto requiere ir más allá de una receta dietética única para todos para una salud óptima y

una prevención de enfermedades. La visión moderna de la comida y la medicina ha llevado a un cambio sustancial en la investigación y la práctica de la nutrición conocida como nutrición de precisión, que tiene un gran potencial para ofrecer recomendaciones nutricionales multidimensionales y dinámicas. Con el auge de la medicina de precisión, el campo de la nutrición de precisión ha cobrado fuerza también (Corella D & Ordovás JM, 2018; Rodgers GP & Collins FS, 2020). El objetivo de ésta es brindar las mejores recomendaciones dietéticas para prevenir o tratar una enfermedad de acuerdo con las características del individuo en cuestión. De especial importancia entre estas características son las basadas en ómicas, y la gastronomía también juega un papel importante en esta personalización de la nutrición (Corella D & Ordovás JM, 2018).

La nutrición personalizada tiene un enorme potencial para mejorar la salud humana. A pesar del crecimiento exponencial, el campo aún no se ha delimitado claramente y no se ha desarrollado una definición de consenso del término “nutrición personalizada”. Definir y delinear el campo fomentará la estandarización en datos, productos, servicios y práctica clínica y ayudará a impulsar una política favorable. Sobre la base del trabajo fundamental de los líderes de opinión pioneros en todas las disciplinas, Bush CL et al proponen que la nutrición personalizada se defina como un campo que aprovecha la individualidad humana para impulsar estrategias de nutrición que prevengan, controlen y traten enfermedades y optimicen la salud, y se delinee mediante tres elementos sinérgicos: ciencia y datos, educación y formación profesional y orientación y terapéutica de nutrición personalizada (Bush CL et al, 2020). Considerar el cronotipo será importante para las recomendaciones nutricionales personalizadas y también el conocimiento de las variantes genéticas que puedan afectar al sistema circadiano puede ayudar a informar a la nutrición personalizada (Potter GDM et al, 2016a).

## 1.7 Perspectiva de género

El análisis de género y sexo ha cobrado recientemente una relevancia significativa en la comprensión de los riesgos para el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles. La UE incluyó en el artículo 15 del Reglamento de los programas marco de investigación Horizonte 2020, una disposición relativa a la perspectiva de género, para lo cual se establece la integración de la perspectiva de género en investigación (Sánchez de Madariaga I & Ruiz Cantero MT, 2014).

Los factores biológicos específicos del sexo y los comportamientos relacionados con el género producen diferencias en el riesgo de enfermedades crónicas como la obesidad, diabetes y ECV (OMS, 2014). Estos factores determinarán la capacidad funcional del individuo cuando envejece debido a que interactúan desde los primeros años de vida y en las diversas etapas en el curso de la vida (Figura 1.87). Por ello, el análisis de los mecanismos biológicos específicos del sexo y de los factores sociales de género (educación, acceso a alimentos saludables o ejercicio físico, etc.), son necesarios para conocer los factores de riesgo para el desarrollo de dichas patologías (Brands A and Yach D, 2002).

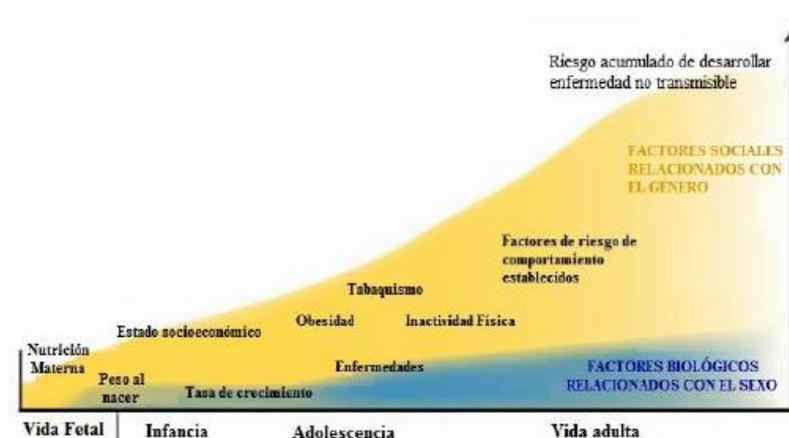


Figura 1.87 Factores de riesgo acumulados en el curso de la vida para enfermedades no transmisibles en relación al género y sexo. Modificado de Gendered Innovations Project.

Diversos estudios han mostrado la necesidad de diferenciar por sexo en el diseño metodológico y la interpretación de los resultados (Isensee J and Ruiz Noppinger P, 2007). Estudios de nutrigenómica muestran que los hombres y mujeres responden de forma distinta a dietas específicas a nivel celular, molecular y genético. Se ha observado la necesidad de determinar las especificidades por sexo del metabolismo, la dieta y la respuesta a los nutrientes para mejorar la comprensión de cómo las dietas afectan a mujeres y hombres (Gendered innovations Project, 2009). También existen diferencias en la fisiología de la alimentación (Asarian L & Geary N, 2013). Se necesita más investigación también para ver las diferencias de género en las adicciones, como el alcohol y el tabaco (Thibaut F, 2018).

Una posible deficiencia de los estudios metabólicos circadianos actuales tanto en animales como en humanos es la falta de comparaciones directas entre hembras y machos o mujeres y hombres. Dado que las

diferencias de sexo observado en el control circadiano del ciclo sueño-vigilia, secreción de hormonas y una variedad de procesos fisiológicos, es razonable esperar que el reloj que regula procesos metabólicos, también exhiba diferencias sexuales, que es un aspecto importante de investigación biomédica para estudios futuros a realizar (Jiang P & Turek FW, 2017).

La FDA ha realizado esfuerzos para promover la representación de mujeres en ensayos clínicos. Los ensayos clínicos se están volviendo cada vez más multinacionales y la creciente representación de mujeres en todos los países es prometedora. En 1977, la FDA emitió una guía recomendando excluir a las mujeres en edad fértil potencial de los primeros ensayos clínicos. Sin embargo, en 1993 la misma FDA revocó esta política mediante la emisión de la guía para el estudio y evaluación de diferencias de género en la evaluación clínica de los fármacos. Esto fue seguido por una regulación clave de la FDA, la “regla demográfica” de 1998 que requería que los patrocinadores tabularan la población de los ensayos por edad, género y raza en investigación de nuevos fármacos y analizar la seguridad y eficacia por edad, raza y género. En general, la participación de las mujeres en los ensayos clínicos ha ido aumentando conforme el paso de los años. En el estudio de Ayuso E et al, quisieron evaluar los datos demográficos (raza, etnia, género y edad) de ensayos clínicos para evaluar las nuevas entidades moleculares aprobados en 2015-2016 por ubicación geográfica. Este documento se centró en el análisis de los datos globales de género. Como informan los ensayos clínicos, la autoidentificación género, no sexo biológico de los participantes, se refieren a los participantes como hombres o mujeres (género) en lugar de masculino o femenino (sexo). En la Figura 1.88 se puede observar el porcentaje de mujeres participantes en los ensayos según el país. Aunque el progreso se haya materializado con la inclusión de las mujeres en los ensayos clínicos, se necesita más progreso para la diversidad étnica y racial. Por ejemplo, la mayoría (79%) de las

18690 mujeres que participaron en ensayos de enfermedades cardiovasculares fueron blancas (Figura 1.89) (Ayuso E et al, 2019).

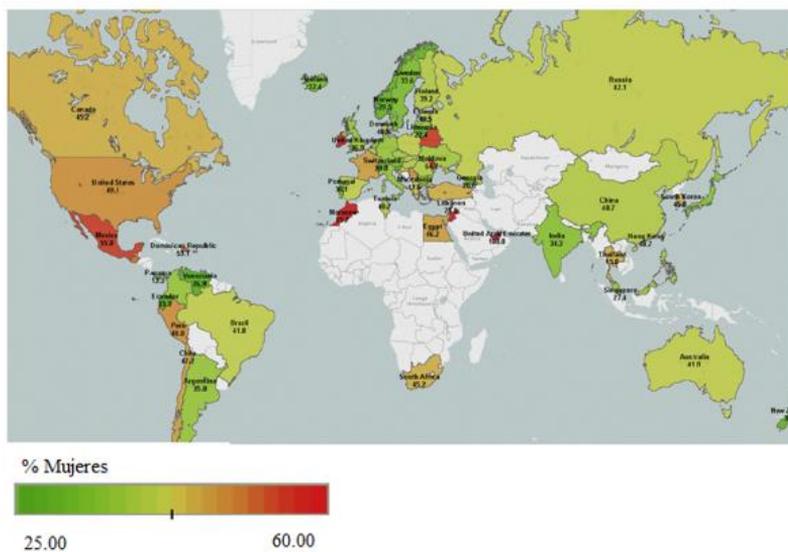


Figura 1.88 Porcentaje de mujeres entre los participantes de los ensayos por país (modificado de Ayuso E et al, 2019).

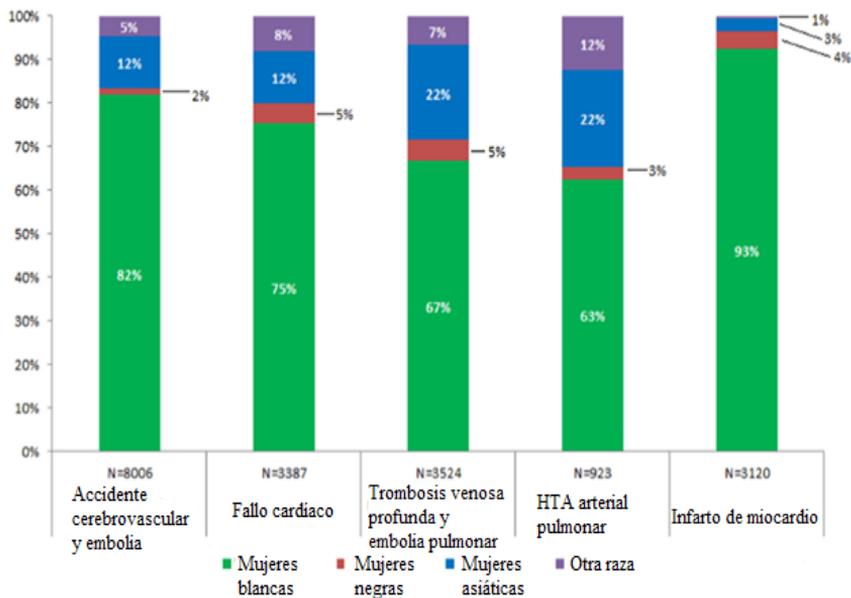


Figura 1.89 Representación de las mujeres incluidas en los ensayos clínicos cardiovasculares según su raza (modificado de Ayuso E et al, 2019).

Si bien ha habido mucho trabajo en las últimas décadas para explorar la interrelación entre las diferencias sexuales y los ritmos circadianos, esta es un área con numerosas oportunidades e interrogantes inexplorados. Exploraciones sistemáticas de ratones mutantes del gen reloj con respecto a fenotipos que se sabe que difieren entre sexos (es decir, el funcionamiento del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y la respuesta al estrés y al sueño) potencialmente cederán nuevos conocimientos sobre las diferencias sexuales y el reloj circadiano a nivel molecular (Bailey M & Silver R, 2014).

Los estudios que muestran diferencias sexuales en los ritmos circadianos humanos normalmente indican un tiempo más temprano del cronometraje circadiano en mujeres comparando con el de los hombres. Por tanto, las mujeres muestran un cronotipo más temprano, es decir, tienden a

acostarse más temprano y a despertarse antes que los hombres, y tienen una fase anterior en los ritmos circadianos de la expresión de los genes reloj en la corteza frontal, secreción de melatonina, temperatura corporal central, somnolencia y propensión al sueño. Además, dos estudios informan un período más corto (duración de la fluctuación circadiana) de los ritmos de salida del sistema de cronometraje circadiano en mujeres que en hombres (Carrier J et al, 2017).

En el estudio de Jankowski KS et al quisieron observar las diferencias entre cronotipos y género respecto a cuándo existe el mayor deseo sexual. En una muestra polaca de casi 600 participantes de entre 18 y 57 años, observaron que, en las mujeres, independientemente del cronotipo, la mayor necesidad de sexo se produjo entre las 18 horas y las 00 horas, pero un segundo pico se refleja solo en las que tenían cronotipo matutino, entre las 6 y las 9 de la mañana. En los hombres, la mayor necesidad sexual ocurre tanto por la mañana como por la noche. Los hombres con cronotipo vespertino, entre las 9 y las 12 horas y las 18 y las 3 horas, en cronotipos intermedios entre 6-9 y 18-00 horas, y cronotipos matutinos de 6 a 12 horas y de 18-00 horas (Jankowski KS et al, 2014).

En la revisión sistemática de López-Soto PJ et al observaron que las enfermeras con cronotipo vespertino eran más propensas a tener trastornos del sueño, insomnio, fatiga y ansiedad que los enfermeros y que las personas de cronotipo matutino. Los autores resaltan que es importante considerar el bienestar de los profesionales sanitarios, ya que esto afecta a la práctica clínica y en última instancia la seguridad de los pacientes. Además, refuerza el interés por la investigación de los cronotipos de los trabajadores, especialmente los sanitarios. (López-Soto PJ et al, 2018).

La testosterona no está sujeta a la variación circadiana de la misma manera que el cortisol. Hay un aumento de testosterona dependiente del

sueño que requiere tres horas de SWS o quizás un poco más con la edad. La testosterona permanece elevada durante el sueño. La posterior disminución de la testosterona depende de la duración de la vigilia, disminuyendo más con vigilia prolongada. El AOS por sí mismo no es una causa de niveles bajos de testosterona, sino que se debe a la obesidad, y aumenta con la pérdida de peso, pero no con la CPAP. El trabajo por turnos no afecta a la testosterona y, a menos que se interrumpa gravemente, la calidad del sueño no es un factor determinante de la testosterona. La deficiencia de testosterona puede tener un efecto deletéreo sobre la calidad del sueño que puede mejorar con reemplazo de testosterona. Sin embargo, grandes dosis de testosterona exógena y de esteroides anabólicos/androgénicos están asociados con anomalías de la duración y de la arquitectura del sueño (Wittert G, 2014).

Los hombres y las mujeres duermen de manera diferente. Si bien se sabe mucho sobre los mecanismos que impulsan el sueño, la razón de estas diferencias sexuales en el comportamiento del sueño es desconocida y poco estudiada. Históricamente, las mujeres han sido subrepresentadas en los estudios del sueño y sus trastornos. Sin embargo, hay un creciente reconocimiento de las disparidades sexuales en los trastornos del sueño y del ritmo. Por lo general, las mujeres informan de un sueño de menor calidad y más interrumpido en varias etapas de la vida. Hallazgos de estudios de investigación clínica y básica implican fuertemente un papel de los esteroides sexuales en la modulación del sueño. La investigación en las diferencias sexuales y la modulación del sueño por esteroides sexuales está en su infancia. Identificar los mecanismos subyacentes a las diferencias de sexo y género en el sueño proporcionará información valiosa que conducirá a terapias personalizadas que beneficiarán a cada sexo (Mong JA & Cusmano DM, 2016).

El sueño y las consecuencias de las alteraciones del sueño difieren entre mujeres y hombres. Por ejemplo, el insomnio es más frecuente en las mujeres y varios estudios indican que las mujeres de la población general evalúan peor la calidad de su sueño que los hombres. No es sorprendente que un porcentaje mayor de las mujeres que de los hombres expresen una necesidad de tratamiento para las dificultades del sueño, y las mujeres usan más medicamentos para dormir que los hombres. Paradójicamente, cuando el sueño se mide objetivamente con actigrafía o con PSG, las mujeres muestran una mejor calidad del sueño que los hombres. Además, es más probable que las alteraciones del sueño estén asociadas con ausencia del trabajo por enfermedad en hombres que en mujeres. Los cambios relacionados con la edad en el sueño y los ritmos circadianos ocurren tan pronto como los años intermedios de vida, con más del 35% de la población entre los 40 y los 60 años que informan tener dificultades para dormir. Se propuso que las diferencias de sexo en el sueño subjetivo se amplifican con el envejecimiento en mujeres que muestran un impacto más fuerte del envejecimiento. Sin embargo, cuando las diferencias de sexo son detectadas en el sueño objetivo, los efectos del envejecimiento sobre el sueño son más prominentes en los hombres (Carrier J et al, 2017).

Muchos estudios informan de que las mujeres tienen una duración del sueño más larga que los hombres y pasan más tiempo en la cama, aunque otros estudios también informan de lo contrario. Cuando las diferencias por sexo son detectadas objetivamente mediante actigrafía o PSG, la calidad del sueño es mejor en las mujeres. Ellas tienen mayor duración del sueño, menos despertares durante la noche, mayor eficiencia del sueño, menos etapa N1, y más etapa N3 de SWS que los hombres. Además, también muestran mayor potencia espectral absoluta de sueño NREM en frecuencias delta, theta, alfa y sigma (14-16 Hz). Sin embargo, cuando la potencia espectral se expresa como potencia relativa, las

diferencias de sexo se atenúan. Este último hallazgo apoya la opinión de que un mecanismo no relacionado con la regulación del sueño (por ejemplo, el grosor del cuero cabelludo) podría explicar una mayor amplitud de EEG en mujeres, al menos en algunas bandas de frecuencia específicas (Carrier J et al, 2017).

Las mujeres tienen mayor amplitud de las ondas lentas, pendiente de ondas lentas más pronunciada y frecuencia de ondas lentas más alta, todo lo cual puede indicar una mayor sincronización neuronal de las ondas lentas del sueño en las mujeres. Pocos estudios evaluaron las diferencias de sexo en densidad y características del huso. Un estudio informó mayor densidad del huso en mujeres en comparación con hombres, y otro observó que las mujeres muestran picos de frecuencia más altas para husillos tanto lentos como rápidos, y mayor amplitud de husillos rápidos que los hombres (Carrier J et al, 2017).

Estas diferencias de sexo y género causan que hombres y mujeres duerman de manera diferente y puede ser la base del riesgo diferencial para los trastornos del sueño. Las diferencias de sexo se refieren a diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres, con los cromosomas sexuales y las hormonas gonadales principalmente contribuyendo a estas diferencias a nivel celular, de órganos y de sistemas. Una combinación de factores ambientales, sociales e influencias culturales sobre los factores biológicos en los hombres y las mujeres contribuyen a las diferencias de género. Distintos cambios hormonales y físicos en un momento específico como la pubertad el embarazo o la menopausia pueden provocar trastornos clínicos específicos de género. El síndrome de las piernas inquietas, el AOS o el insomnio son más frecuentes en las mujeres en esos puntos clave de la vida. El primer simposio dedicado al sueño en las mujeres fue organizado en 2007 por la Fundación Nacional del Sueño en Washington DC. Las diferencias de sexo en los resultados de investigación tienen importantes

consecuencias. Por ejemplo, la FDA redujo la dosis recomendada de zolpidem para mujeres a la mitad. Mucha investigación más es necesaria de todas maneras (Mallampalli MP & Carter CL, 2014).

Las diferencias de sexo en la duración del sueño, porcentaje de la etapa N3, poder espectral en delta y las características de las ondas lentas llevó a algunos investigadores a proponer que las mujeres son más sensibles a la acumulación de vigilia (presión homeostática mejorada) y necesitan dormir más para recuperarse, en comparación con los hombres. Esta hipótesis todavía está en debate en la literatura. Algunos estudios indicaron una mayor mejora de la actividad del SWS en el sueño de recuperación después de un período de privación de sueño, así como un impacto de la pérdida de sueño en la vigilancia o la cognición en mujeres, en comparación con hombres. Sin embargo, otros no encontraron diferencias de sexo en los efectos de una mayor presión homeostática sobre la vigilancia, cognición o recuperación del sueño. Algunos estudios mostraron efectos más fuertes de la privación del sueño sobre la agresión en hombres. Curiosamente varios estudios informan diferencias sexuales en el efecto de la pérdida de sueño o corta duración del sueño en funciones fisiológicas. Por ejemplo, la privación del sueño parcial aumenta las concentraciones plasmáticas de leptina más fuertemente en mujeres que en hombres, y modula la concentración plasmática de adiponectina solo en mujeres. Por otro lado, los hombres muestran mayores aumentos en la ingesta calórica que las mujeres durante la privación parcial de sueño (Carrier J et al, 2017).

Los esteroides sexuales y el sexo biológico son factores de riesgo de interrupciones del sueño e insomnio. Sin embargo, la influencia exacta de los esteroides sexuales sobre el sueño sigue siendo una laguna significativa en nuestro conocimiento. Los sistemas de circuitos neuroendocrinos y del sueño influyen en el riesgo de los trastornos del sueño en mujeres y desarrollar terapias adecuadas que estén informadas

sobre la fisiología femenina es importante. De hecho, este punto ha sido subrayado recientemente por la FDA por su decisión de que las mujeres deben recibir la mitad de la dosis recomendada de ambien (zolpidem), el medicamento para dormir comúnmente recetado. Si bien este movimiento histórico hacia una prescripción específica por sexo está basado en el descubrimiento de que las mujeres metabolizan más lentamente las drogas que los hombres, cuestiones como si las diferencias de sexo y/o la modulación de los esteroides ováricos del circuito del sueño contribuyen a las diferencias a la sensibilidad del zolpidem, quedan aún pendientes sin respuesta (Mong JA & Cusmano DM, 2016).

La acumulación de datos revisados indica una fuerte asociación entre las hormonas esteroideas exógenas y endógenas y el sueño en hombres y mujeres. Sin embargo, debido a problemas metodológicos de los diferentes estudios y falta de datos en otros casos, no se puede derivar conclusiones claras de muchas hipótesis. La asociación entre el sueño y los esteroides sexuales es compleja y necesita mayor atención (Lord C et al, 2014).

En el estudio de Li L et al, con una muestra de casi 2400 pacientes con DMT2 de la NHANES del año 2012, la prevalencia de enfermedad coronaria fue del 14,2% (18,1% para hombres y 10,4% para mujeres) y ésta se incrementaba con la edad. La prevalencia de enfermedad coronaria en estos pacientes con DMT2 se asoció con ser hombre, mayor edad, tabaquismo, larga duración del sueño, HTA e hipercolesterolemia. Además, la asociación significativa de edad avanzada, tabaquismo, HTA y niveles altos de colesterol fue observada particularmente en los hombres, mientras que la asociación de la larga duración de sueño con enfermedad coronaria fue solo observada en las mujeres. La HTA se asoció con enfermedad coronaria en ambos géneros (Li L et al, 2017).

La inflamación ha emergido como un proceso biológico importante en el desarrollo de muchas enfermedades relacionadas con la edad que ocurren en diferentes frecuencias en hombres y mujeres. El estrés psicosocial que ocurre de forma aguda o crónica se asocia con niveles elevados de inflamación sistémica. El sueño insuficiente, en particular los trastornos del sueño, también parecen estar asociados con niveles más altos de actividad inflamatoria. En varios contextos, las asociaciones de estrés y sueño insuficiente con inflamación parecen más fuertes en mujeres que en hombres. Sin embargo, esto debe interpretarse con cautela ya que pocos estudios prueban las diferencias de sexo (Dolsen MR et al, 2020).

En el estudio de Madrid-Valero JJ et al en una muestra de 2144 personas de entre 43 y 71 años, midieron la calidad del sueño de manera subjetiva mediante el PSQI. Observaron que la prevalencia de una pobre calidad del sueño se situaba en el 38,2%. Las mujeres prácticamente doblaban la probabilidad de tener una pobre calidad del sueño con respecto a los hombres. La edad se asoció también de manera directa y significativa con una baja calidad del sueño (Madrid-Valero JJ et al, 2017).

En un estudio de 18302 niños de China, observaron que la asociación entre la duración corta de sueño y el sobrepeso es dependiente de la edad y el género. Tanto en el grupo de edades más pequeñas como en el de edades más avanzadas, el estado de adiposidad en las niñas fue asociado independientemente de la duración del sueño (Cao M et al, 2018).

El género puede afectar a la asociación sueño-dieta. Se observaron relaciones inversas entre el sueño y el peso en mayor medida en hombres que en mujeres a lo largo de todas las etapas de la vida. Estas diferencias de género observadas pueden atribuirse a la duración general del sueño y a las diferencias de calidad del sueño entre hombres y mujeres. Diferencias en el diseño del estudio, la población del estudio y el método de evaluación

de sueño pueden ayudar a explicar las contradicciones entre algunos estudios. Aunque la mayoría de la evidencia apoya una relación inversa entre la duración del sueño y el estado de peso, algunos hallazgos indican que otros factores más allá de la duración del sueño pueden ser importantes para tenerlos en cuenta. También se han observado asociaciones entre la calidad del sueño y el peso corporal. Por ejemplo, el sueño intermitente, a diferencia del sueño continuo, se ha asociado con mayores IMC. Sin embargo, los efectos específicos de la edad, el género y la cultura no están bien dilucidados dentro de la asociación de la duración corta del sueño con el aumento de peso. Se necesita más investigación para delinear el efecto de la edad en la asociación longitudinal de la duración del sueño y el estado del peso (Golem DL et al, 2014).

Investigaciones realizadas por la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid sobre hábitos de sueño en mujeres españolas, con 3.000 participantes en cada una, también han concluido que el descanso de calidad es la característica más valorada en términos de salud. En este sentido, aunque el 84% de las encuestadas considera que es recomendable dormir entre siete y nueve horas al día, solo un tercio (sobre todo las más jóvenes) reconoce dormir esas horas entre semana, mientras que casi un 70% lo hace durante el fin de semana y días festivos. Factores como el estrés, el cuidado de familiares o el entorno (en el caso de las más jóvenes) afectan negativamente al sueño, más escaso éste en mujeres aragonesas y al contrario en Asturias, donde solo el 1,7% de las mujeres reconoce dormir menos de cinco horas. Comparando los dos estudios se observa que se ha reducido el número de mujeres que mantienen hábitos de sueño saludables (23% en 2015 frente al 29% en 2014) y, como ya se ha demostrado en otras ocasiones, también se observa que las mujeres que duermen poco (menos de cinco horas, como ocurre en un 4,7% de todas las

españolas) tienen mayor tendencia al sobrepeso (Merino Andréu M et al, 2016).

Las diferencias por sexo y los cambios en el sueño en las mujeres a lo largo de la vida (Figura 1.90) se hacen más prominentes a partir de la adolescencia, pero siguen estando poco estudiados. El papel de las hormonas sexuales esteroides necesita ser investigado más a fondo y la investigación futura necesita comprender mejor la relación entre cambios objetivos y subjetivos del sueño en mujeres pasando por la transición dentro de la etapa post reproductiva, y entendiendo las interacciones del proceso de envejecimiento, cambios hormonales y enfermedades y comorbilidad. También se necesitan estudios para examinar más a fondo el impacto de alteraciones del sueño en diversas etapas de la vida y especialmente en el embarazo, donde los resultados pueden actuar como precursores de resultados a largo plazo para la madre y su descendencia. Uno de los determinantes de la farmacogenómica es el sexo, ya que las mujeres pueden metabolizar los medicamentos de diferente manera que los hombres, afectando significativamente a su perfil terapéutico (Pengo MF et al, 2018).

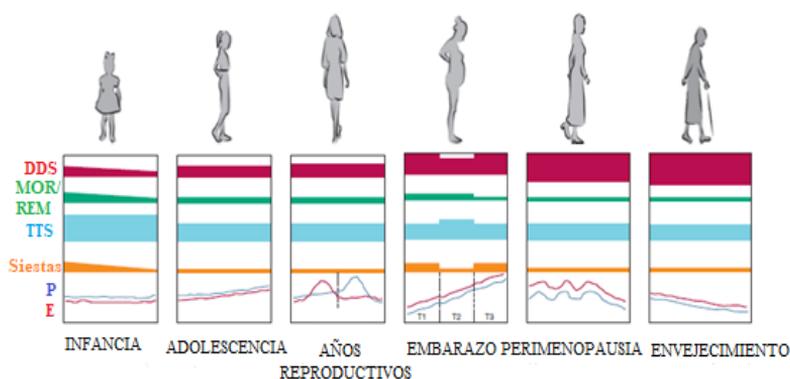


Figura 1.90 El sueño en las mujeres a lo largo de todas las etapas de la vida (modificado de Pengo MF et al, 2018).

Aunque los cambios en la arquitectura del sueño en los primeros meses de vida son similares en ambos sexos, algunas diferencias en la calidad y cantidad del sueño existen, lo que sugiere una maduración tardía del SNC en los bebés masculinos. En el recién nacido y el lactante pequeño, la estructura del sueño es inmadura y desorganizada en comparación con los niños porque las estructuras cerebrales y los sistemas regulatorios aún no están completamente desarrollados. En el sueño del bebé se pueden identificar tres estados: el sueño activo, precursor del sueño REM; sueño tranquilo, que será el que posteriormente en el adulto sea las tres fases del sueño NREM; y sueño indeterminado. Los recién nacidos pasan aproximadamente 15 horas durmiendo, y la mitad de estas horas constituirían un sueño activo (Pengo MF et al, 2018).

En los recién nacidos las diferencias del sueño según el sexo siguen siendo controvertidas, algunos estudios no indican diferencias, mientras que otros indican que los niños dormirían más inquietos y llorarían más que las niñas. Esta heterogeneidad de hallazgos puede explicarse por el número significativo de factores de confusión de manera inconsistente considerado en estudios previos, como parámetros del ambiente térmico o características antropométricas (Pengo MF et al, 2018).

Durante los tres primeros meses, el sueño EEG se diferencia gradualmente del sueño neonatal al sueño en los niños. La proporción del sueño activo disminuye y las tres etapas del sueño NREM se van diferenciando. Como ya se ha mencionado anteriormente, los estudios parecen indicar una maduración más lenta del SNC en los niños varones (Pengo MF et al, 2018).

Durante la infancia el sueño REM va disminuyendo hasta alcanzar la proporción del adulto del 20 25 % a los cinco años de edad. Las diferencias sexuales en el sueño en la infancia son muy difíciles de capturar,

porque los patrones de sueño-vigilia están influenciados por una interacción compleja entre procesos biológicos y factores ambientales, de comportamiento y sociales (Pengo MF et al, 2018).

Las principales diferencias sexuales en el sueño surgen con el primer ciclo menstrual en las mujeres. Con la menarquia, la función ovárica aumenta y las hormonas femeninas (estradiol y progesterona) son secretadas cíclicamente en el torrente sanguíneo y regulan una gran variedad de funciones homeostáticas, entre las que se encuentra la regulación del ciclo sueño-vigilia (Pengo MF et al, 2018).

Los cambios hormonales menstruales parecen también influir en la arquitectura del sueño (Figura 1.91). El cambio más dramático en el sueño durante el ciclo menstrual es el incremento de la actividad EEG en el rango de frecuencia de los husos del sueño (12-16 Hz) en el sueño NREM en la fase lúteo postovulatoria, cuando la progesterona y el estradiol tienen niveles altos, comparados con la fase folicular, cuando los niveles de progesterona son bajos (Pengo MF et al, 2018).

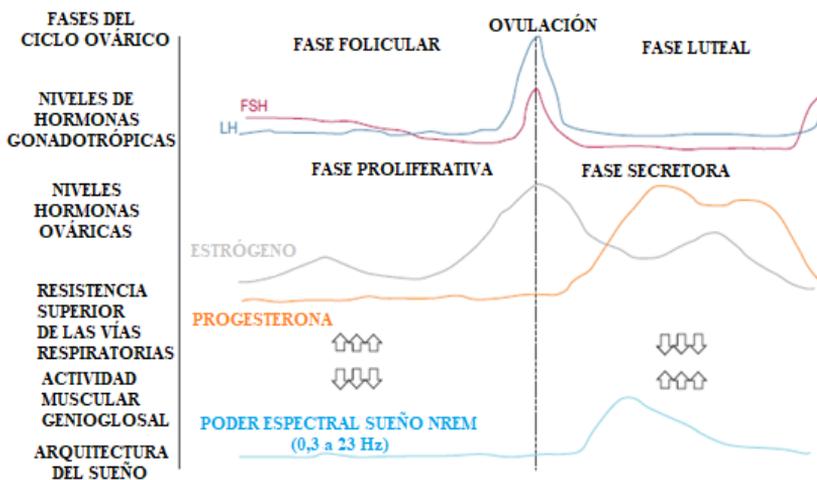


Figura 1.91 Sueño y ciclo menstrual (modificado de Pengo MF et al, 2018).

Las mujeres jóvenes (18-30 años) normalmente informan de más quejas o problemas del sueño que sus homólogos masculinos. Sin embargo, estas diferencias no se observan cuando se realizan medidas objetivas del sueño mediante PSG. Esto sugiere que otras condiciones no relacionadas con el sueño pueden jugar un papel importante (Pengo MF et al, 2018).

Las alteraciones del sueño son comunes en el embarazo, y los trastornos del sueño pueden ir a peor o aparecer en el curso de la gestación (Miller MA et al, 2020).

El embarazo está asociado con cambios fisiológicos dinámicos que afectan al sueño (Tabla 1.14). Tanto la duración como la calidad del sueño se ven afectadas por el embarazo y parecen sufrir cambios dinámicos con la progresión del embarazo. Un meta-análisis reciente que incluía estudios publicados hasta 2015 con datos de 11000 embarazadas, encontró que el promedio del PSQI fue de 6,4 y que el 46% experimentó un sueño deficiente. Además, la calidad del sueño empeoraba del segundo al tercer trimestre de embarazo (Pengo MF et al, 2018).

Tabla 1.14 Cambios fisiológicos durante el embarazo que pueden afectar al sueño (modificado de Pengo MF et al, 2018).

1 <sup>er</sup> trimestre	2 <sup>o</sup> trimestre	3 <sup>er</sup> trimestre
		Nocturia
		Movimiento fetal
	Movimiento fetal	Contracciones uterinas
Nocturia	Contracciones uterinas	Acidez
Malestar musculoesquelético	Malestar musculoesquelético	Ortopnea
	Congestión nasal y rinitis	Calambres en las piernas
		Congestión nasal y rinitis
		Posición al dormir

Como ya se ha mencionado anteriormente, la duración y calidad del sueño parecen estar asociadas a efectos adversos en la salud. El embarazo no es una excepción, y varias alteraciones del sueño se han relacionado con efectos perinatales adversos, como menor duración con mayor riesgo de

diabetes gestacional, HTA o cesárea. Los trastornos respiratorios asociados al sueño también se han relacionado en algunos estudios con mayor riesgo de diabetes gestacional, HTA. Ronquidos y AOS también se relacionaron con mayor probabilidad de cesárea. También la falta de sueño con parto prematuro. Los mecanismos subyacentes están por estudiar (Pengo MF et al, 2018).

La toma de decisiones con respecto a la farmacoterapia debe tener en cuenta la eficacia de las investigaciones no farmacológicas, el impacto de la afección en la madre o el feto, y la disponibilidad de alternativas más seguras. Un buen entendimiento de los datos de seguridad disponibles sobre medicamentos durante el embarazo puede informar el asesoramiento materno y reducir ansiedad innecesaria respecto al uso de medicación en el embarazo. Las investigaciones futuras deben asegurar la inclusión de mujeres embarazadas en ensayos clínicos para llenar grandes vacíos en nuestra comprensión de la farmacoterapia en esta población. Muchos han argumentado que la exclusión, más que la inclusión, de mujeres embarazadas de los ensayos clínicos es, de hecho, poco ético. La FDA ha publicado recientemente un documento que proporciona orientación sobre consideraciones éticas y científicas de mujeres embarazadas en ensayos clínicos. Tanto el riesgo de teratogenicidad y propiedades farmacocinéticas de los medicamentos deben entenderse mejor en mujeres embarazadas y las mujeres en período de lactancia. El hecho de que casi el 60% de todas las mujeres embarazadas usan una medicación durante el embarazo, presenta una valiosa oportunidad que ampliaría nuestro conocimiento con respecto a la preinscripción durante esta etapa en las mujeres. También ahondar en los mecanismos subyacentes de las alteraciones del sueño en el embarazo, establecería una ampliación del conocimiento, pudiendo de esta manera ejecutar intervenciones específicas en este grupo de población (Miller MA et al, 2020).

Las etapas perimenopáusicas y postmenopáusicas también son cruciales. Existe una prevalencia de entre el 40-60% de alteraciones de sueño entre las mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas. En cuanto a la prevalencia del insomnio este puede desarrollarse hasta en un 31-42% de las mujeres al final de su transición menopáusica. Sin embargo, los estudios que han medido el sueño con medidas objetivas tienen resultados contradictorios, en algunos el sueño mejoraba en estas mujeres y en otros no (Pengo MF et al, 2018).

El sueño y las alteraciones de éste en las mujeres han logrado la atención de los científicos en los últimos años para entender el impacto de la variable biológica del sexo en las patologías. En 2014, la Sociedad de Investigación para la Salud de la Mujer convocó a un grupo de expertos para identificar el estado reciente de la ciencia y para identificar áreas futuras de investigación del sueño en las mujeres. Se identificaron múltiples brechas en la literatura actual sobre los trastornos del sueño. Más recientemente, la Oficina de Investigación sobre Salud de la Mujer de los Institutos Nacionales de Salud, en colaboración con otros institutos, organizó un taller titulado “Sexo y género femenino en la salud y enfermedad pulmonar y del sueño”, con el objetivo de promover la agenda del estudio de las diferencias específicas por sexo y género a lo largo de sistemas, incluido el sueño. Por lo tanto, como el sueño va variando a lo largo de la vida, entender éste en las mujeres y sus implicaciones es básico (Pengo MF et al, 2018).

En el estudio de Silva-Pérez LJ et al observaron que una pobre calidad del sueño se correlaciona con bajos niveles socioeconómicos en mujeres embarazadas. Además, estas tienden a llevar una dieta menos sana, con las posibles consecuencias tanto para ella como para el feto. Todos estos factores pueden elevar el riesgo de aborto, preeclampsia y bajo peso al nacer, entre otros (Silva-Pérez LJ et al, 2019).

En el estudio de Hug E et al con una muestra de 145 mujeres, de las cuales 47 tenían cronotipo matutino y 49 intermedio y 49 vespertino, observaron que un cronotipo vespertino y un alto jet lag social estaban asociados con un consumo más alto de alcohol. Además, observaron una influencia del tabaquismo en esta relación, incluso en esta muestra con un tabaquismo moderado (Hug E et al, 2019).

Los trastornos del sueño son los más frecuentes y profundos síntomas influyentes en los pacientes con cáncer. Entre los distintos tipos de cáncer, los pacientes con cáncer de mama tienen la mayor prevalencia de trastornos del sueño, lo que sugiere que estos pacientes tienen una peor calidad del sueño que otros pacientes con otros tipos de cáncer. En un meta-análisis que analizó la calidad del sueño en este tipo de pacientes, observaron que existía una asociación entre la calidad del sueño y la terapia después de la cirugía en pacientes con cáncer de mama. Si bien las intervenciones pueden aliviar los incómodos efectos secundarios del tratamiento del cáncer y mejorar la calidad del sueño durante el tratamiento, los resultados de este estudio indican que incluso cuando los pacientes comienzan su periodo de seguimiento después del tratamiento, sus problemas de sueño empeoran en lugar de mejorar (Chang W-P & Chang Y-P, 2020).

Las alteraciones del sueño son más prevalentes en mujeres menopáusicas y postmenopáusicas. La disminución de las hormonas sexuales podría estar directamente relacionada con el empeoramiento cognitivo, o indirectamente, a través del empeoramiento del sueño. Las mujeres tienen mayor prevalencia de demencia que los hombres. Desgraciadamente, los estudios que han estudiado estas relaciones son escasos hasta el momento y además pocos estudios tienen una muestra suficiente de mujeres (Guarnieri B, 2019).

Las alteraciones del sueño en las mujeres menopáusicas no deben ser subestimadas. Pocos estudios se han realizado hasta la fecha. La terapia de reemplazo hormonal y otros fármacos son los más utilizados, aunque también es usada a veces por los especialistas del sueño la terapia cognitiva conductual. Es necesario un diagnóstico explícito de cada alteración o trastorno para después implementar el mejor tratamiento posible. El estudio de la salud de las mujeres a lo largo de la nación (SWAN) mostró que las alteraciones del sueño en las mujeres premenopáusicas están entre 16-42%, las perimenopáusicas 39-47% y las postmenopáusicas 35-60%. Las alteraciones del sueño entre las mujeres menopáusicas se ven determinadas por varios factores (Figura 1.92) (Caretto M et al, 2019).



Figura 1.92 Alteración del sueño y síntomas relacionados con la menopausia (modificado de Caretto M et al, 2019).

El riesgo de desarrollar alguna alteración del sueño es más alto durante las fases claves de la vida diferentes entre sexos, como el ciclo

menstrual, embarazo, período post parto y la menopausia. Casi todos los estudios realizados hasta la fecha se han realizado en hombres (Mehta N et al, 2015).

Los síntomas vasomotores de la menopausia interfieren con el sueño y están fuertemente asociados con autoinformes de alteraciones del sueño, así como con la vigilia medida por PSG. Sin embargo, al evaluar las causas de la alteración del sueño durante la menopausia, otros factores directamente relacionados con la transición menopáusica y factores coincidentes con la transición también deben ser considerados, como factores psicosociales y socioeconómicos, síntomas depresivos y vasomotores, cambios hormonales, comorbilidades, trastornos del sueño, envejecimiento y cambios hormonales. Dada la presencia de factores únicos que alteran el sueño (sofocos) y la naturaleza multifactorial de las alteraciones del sueño en menopáusicas, a menudo con varios factores que interactúan, las opciones de tratamiento deben adaptarse a cada mujer en particular (Baker FC et al, 2018).

En una revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia de la terapia hormonal en la calidad del sueño de las mujeres, observaron que tanto la disfunción diurna, los trastornos del sueño y la calidad general del sueño fueron las variables evaluadas con mayor frecuencia en los diferentes estudios. Otras variables como la duración del sueño y la latencia se encontraron con mucha menos frecuencia en las investigaciones, lo que hace hincapié en la importancia de la estandarización de las herramientas a utilizar para evaluar el sueño, ya que variables como la duración o la latencia son relevantes y se han asociado con resultados adversos para la salud, como se está poniendo de manifiesto en los cada vez más frecuentes estudios dirigidos a analizar el sueño (Cintron D et al, 2017).

También se ha relacionado las alteraciones el sueño con la infertilidad, aunque en este campo la investigación es muy pobre. Además de estas alteraciones, el estrés y la disrupción circadiana se han propuesto como tres vías posibles para dar lugar a un mayor riesgo de infertilidad (Figura 1.93) (Kloss JD et al, 2015).

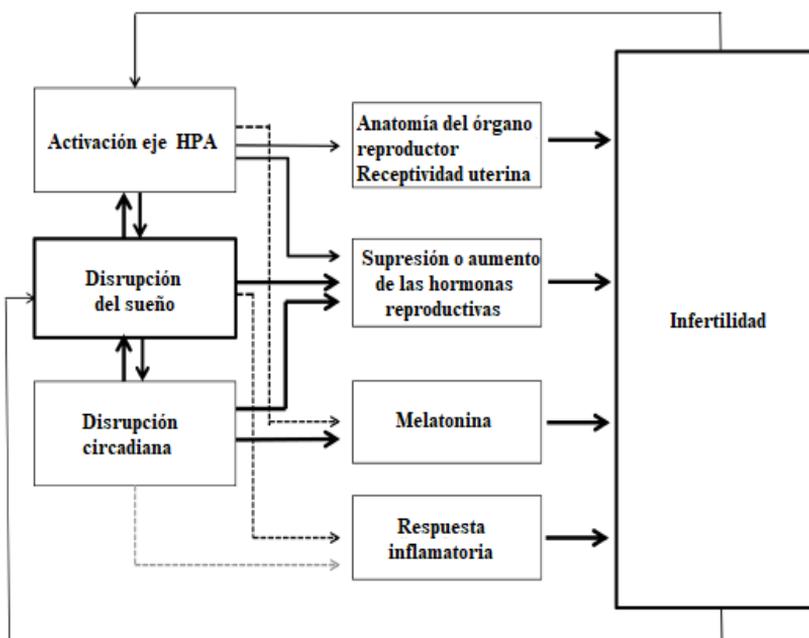


Figura 1.93 Estrés y alteraciones del sueño y circadianas como potenciales vías de infertilidad. HPA eje hipotalámico-pituitario-adrenal (modificado de Kloss JD et al, 2015).

Por todo ello, en el presente estudio se analizaron los distintos parámetros estudiados en función del sexo. No fue posible analizar el género a nivel global, como sería deseable, por carecer de las determinaciones de muchas variables necesarias. Por tanto, en el presente estudio se siguieron las recomendaciones de la UE al realizar los análisis en función del sexo. Todos los resultados obtenidos aportarán información

adicional importante para la caracterización de las alteraciones cronobiológicas y del sueño como factores de riesgo para el desarrollo de las patologías crónicas.

## 2. Hipótesis y objetivos

### 2.1 Hipótesis

Aunque en los estudios epidemiológicos sobre el riesgo cardiometabólico las variables del sueño y de cronotipo no han sido analizadas con detalle, hipotetizamos que estas variables pueden ser relevantes y que, por ello, tendrían que analizarse con más detalle en dichos estudios. La alteración de las variables relacionadas con el sueño (duración y calidad del sueño, siesta, somnolencia diurna, etc.) y con la cronobiología (cronodisrupción producida por diferentes factores como pueden ser los horarios de las ingestas dietéticas, *jetlag* social o poseer un cronotipo vespertino), así como los diferentes rasgos predominantes de personalidad, pueden ocasionar resultados negativos en los procesos metabólicos, y dar lugar a fenotipos de mayor riesgo cardiovascular, de manera que una mayor alteración del sueño y de los ritmos circadianos se asociaría con valores más elevados de los distintos componentes del SM (mayor IMC y perímetro de cintura, mayores niveles de PA y glucemia, menores concentraciones de c-HDL, y mayores concentraciones de TG, bien de manera aislada o combinada) y con una mayor presencia de patologías crónicas como son la obesidad, la DMT2 o ECV. Este tipo de alteraciones o patologías también se pueden asociar a un perfil de consumo de alimentos menos saludable, que a su vez contribuiría a aumentar los factores de riesgo cardiovascular. Además, las variables cronobiológicas, además de estar influenciadas por factores ambientales, hipotetizamos que además influyen en ellas factores genéticos y epigenéticos, todavía no analizados en la población mediterránea española, y que es pertinente valorar su contribución.

## 2.2 Objetivos

El objetivo general es estudiar la influencia de parámetros cronobiológicos en variables de salud y de estilo de vida en población mediterránea española, tanto incluyendo personas de edad avanzada y de alto riesgo cardiovascular, como población joven de bajo riesgo cardiometabólico, valorando además la influencia de factores genéticos y epigenéticos en los parámetros cronobiológicos y de salud.

Los objetivos específicos del estudio son:

1) Conocer el cronotipo y las principales variables cronobiológicas en población mediterránea de edad avanzada y de alto riesgo cardiovascular (con síndrome metabólico), y estudiar su asociación con variables sociodemográficas, antropométricas, clínicas, bioquímicas, del estilo de vida, y de personalidad, tanto de manera general como por sexo.

2) Estudiar el cronotipo y las principales variables cronobiológicas (incluyendo los principales parámetros de calidad del sueño y somnolencia diurna) en población mediterránea joven y de bajo riesgo cardiovascular, y analizar su asociación con variables sociodemográficas, antropométricas, de actividad física y consumo de tabaco, tanto de manera general como por sexo, comparando las principales diferencias y similitudes con la población de alto riesgo.

3) Analizar la relación entre los parámetros cronobiológicos y la adherencia a la dieta mediterránea en la población mediterránea joven, tanto en general como por sexo.

4) Identificar los principales polimorfismos en varios genes candidatos relacionados con la cronobiología en otras poblaciones y estudiar la asociación de los mismos con los cronotipos, duración del sueño

---

y parámetros de salud en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular, caracterizando qué gen y qué polimorfismos son los más relevantes para cada parámetro cronobiológico analizado.

5) Estudiar a nivel epigenético si la metilación de citosinas en el ADN de personas de alto riesgo cardiovascular de población mediterránea en los principales genes candidatos relacionados con la cronobiología se asocian con variables cronobiológicas y también con parámetros antropométricos y diabetes.

## **3. Material y métodos**

### **3.1 Introducción y participantes**

El estudio epidemiológico realizado en esta Tesis Doctoral se ha centrado en población mediterránea española. Cada día es más relevante especificar el origen geográfico de la población en la que se realizan los estudios, ya que pueden existir diferencias en la validez externa de los resultados obtenidos, fundamentalmente cuando se realizan análisis genómicos (Mensah GA et al, 2019; Edwards TL et al, 2020; Kidd KK et al, 2021).

Dentro de la población mediterránea española, hemos seleccionado la población reclutada en la Comunidad Valenciana, situada en la costa este de la península ibérica. No hemos realizado un muestreo representativo, sino que hemos analizado los participantes previamente reclutados por nuestro grupo, en el marco de dos estudios previos cuyas características difieren en edad y factores de riesgo cardiovascular.

El primer estudio del que hemos partido es el denominado PREDIMED-Plus. Se trata de un estudio multicéntrico en el que participan 23 centros reclutadores de participantes en España (Rosique-Esteban N et al, 2017). Aunque el PREDIMED-Plus está planteado como un ensayo de intervención con dieta y actividad física en la prevención cardiovascular (Salas-Salvadó J et al, 2018), en este trabajo, hemos utilizado la aproximación de análisis transversal. Posteriormente, indicaremos más detalles sobre los criterios de inclusión y de exclusión de estos participantes y de las variables analizadas. Aunque el estudio PREDIMED-Plus es multicéntrico, este trabajo se ha centrado en el denominado estudio

PREDIMED-Plus-Valencia, correspondiente a los participantes reclutados por el denominado nodo de Valencia, situado en la Facultad de Medicina de la Universitat de València. En este nodo se reclutaron y aleatorizaron 465 participantes procedentes de distintos municipios de las provincias de Valencia y Castellón. El estudio comenzó en 2014 y todavía se encuentra en fase de seguimiento longitudinal, por lo que no se pueden avanzar resultados de la intervención. Estos participantes cumplen los criterios generales del estudio PREDIMED-Plus. Básicamente se trata de participantes con síndrome metabólico con edades comprendidas entre los 55 y 75 años. De estos participantes se han obtenido datos sociodemográficos, clínicos, bioquímicos, antropométricos, de dieta, de actividad física, de sueño, de cronobiología y de otras variables del estilo de vida, así como muestras biológicas de sangre, orina y de *buffy coat*, a partir de las cuales se ha aislado el ADN para los análisis genéticos y epigenéticos. De estos participantes se ha obtenido su consentimiento informado para el estudio general, y de más del 95% de ellos, se ha obtenido también el consentimiento informado para los análisis genómicos. En el apartado de análisis genéticos y epigenéticos solo se han incluido aquellos participantes que expresaron su consentimiento para ello. El estudio se ha realizado cumpliendo las normas éticas para estos estudios, así como la Declaración de Helsinki y la normativa para la protección de datos personales. Se ha obtenido el informe favorable del Comité de Ética de investigación en humanos de la Universitat de València y los respectivos consentimientos informados por escrito.

Debido a que el estudio PREDIMED-Plus-Valencia incluye solamente a población de edad avanzada y de alto riesgo cardiovascular, se ha incluido también en esta tesis población general más joven sin tener que cumplir los requisitos de síndrome metabólico, para conocer mejor las variables cronobiológicas y de sueño en esta población mediterránea. Para

ello, se han analizado 751 personas de edades comprendidas entre los 17 y 66 años, reclutadas en el entorno universitario (Universitat de València). Estos participantes se han reclutado en el marco de tres estudios llevados a cabo por los investigadores del grupo en el Departamento de Medicina Preventiva, y fundamentalmente incluyen estudiantes de dicha universidad. La participación en los estudios ha sido voluntaria y se ha obtenido su consentimiento informado y la autorización del Comité de Ética de investigación en humanos de la Universitat de València. Se ha realizado cumpliendo la Declaración de Helsinki y la normativa de protección de datos pertinente para cada estudio.

Los datos generados en cada estudio son confidenciales y no pueden depositarse en repositorios de acceso público abierto, ya que los participantes no han dado su consentimiento para ello.

### **3.1.1 Participantes en el estudio PREDIMED-Plus**

El estudio PREDIMED-Plus en su diseño experimental se basa en la hipótesis de que una intervención intensiva sobre el estilo de vida fundamentada en una DM tradicional hipocalórica, AF y terapia conductual, proporciona un enfoque sostenible y una reducción de peso mantenida en adultos con sobrepeso u obesidad, que cumplen criterios de SM, de tal modo que los cambios de estilo de vida conseguidos tendrán efectos beneficiosos a largo plazo sobre la incidencia de ECV (Martínez-González MA et al, 2019). En su diseño experimental, el estudio PREDIMED-Plus es un ensayo de campo con grupos paralelos, multicéntrico, aleatorizado y de prevención primaria en hombres de 55-75 años y mujeres de entre 60-75 años, con un IMC  $\geq 27$  y  $< 40$  kg/m<sup>2</sup>, que cumplan al menos tres de los criterios del SM (Alberti KG et al, 2009). De

manera general, en el estudio multicéntrico se pretendía que los pacientes con DMT2 no representaran más del 25% del total de los participantes, aunque esta cifra puede variar por nodos. Longitudinalmente, el estudio contemplaba 6 años de intervención y hasta 8 de seguimiento para los eventos clínicos (Lozano R et al, 2012). Actualmente se está finalizando la intervención.

Participan un total de 23 centros reclutadores. El nodo de Valencia es uno de los nodos reclutadores, interviniendo 465 participantes, lo que supone el segundo nodo reclutador entre los 23 nodos participantes (Martínez-González MA et al, 2019). La previsión inicial fue reclutar a 6000 participantes, la mitad asignados a cada grupo de intervención. Sin embargo, se consiguió reclutar un total de 6874 participantes con una media de edad de  $65,0 \pm 4,9$  años. El reclutamiento tuvo lugar entre 2013 y el 31 de diciembre de 2016 para el global de los nodos. En Valencia se comenzó en 2014 y se finalizó en la fecha general prevista.

### 3.1.1.1 Criterios de inclusión

- Obesidad central. Valorada por el perímetro de cintura, debiendo ser  $>102$  cm en hombres y  $>88$  cm en mujeres.
- Niveles de TG  $> 150$  mg/dl o tratamiento para hipertrigliceridemia.
- Valores de c-HDL inferiores a 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dl en mujeres, o tratamiento farmacológico específico.
- Presión arterial elevada, considerada como PAS  $> 135$  mmHg y PAD  $> 85$  mmHg, o tratamiento para la HTA diagnosticada previamente.

- Incremento de niveles de glucemia: Cuando glucemia en ayunas es  $>100$  mg/dl o bien tratamiento para DMT2 ya diagnosticada.

### **3.1.1.2 Criterios de exclusión**

- Incapacidad o falta de voluntad para dar consentimiento informado por escrito o comunicarse con el personal del estudio o analfabetismo.
- Institucionalización del participante (que habite en residencias o centros de larga estancia).
- Historia documentada de ECV previas, incluyendo la angina de pecho, infarto de miocardio, procedimientos de revascularización coronaria, accidente cerebrovascular (ya sea isquémico o hemorrágico, incluidos los ataques isquémicos transitorios), enfermedad arterial periférica sintomática que haya requerido cirugía o que fuera diagnosticada con técnicas de imagen vascular, las arritmias ventriculares; fibrilación auricular no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase III o IV de la New York Heart Association), miocardiopatía hipertrófica, e historia de aneurisma aórtico  $\geq 5,5$  cm de diámetro o cirugía de aneurisma de aorta.
- Cáncer activo o antecedentes de tumores malignos en los últimos 5 años (con excepción de cáncer de piel no melanoma).

- 
- Imposibilidad de seguir la dieta recomendada (por razones religiosas, problemas de deglución, etc.) o incapacidad para realizar actividad física.
  - Baja probabilidad predicha de cambiar los hábitos alimentarios de acuerdo a los estudios de Prochaska y DiClemente del modelo de estadios de cambio (Nigg CR et al, 1999).
  - La incapacidad para seguir las visitas programadas en la intervención (individuos institucionalizados, falta de autonomía, incapacidad para caminar, falta de un domicilio estable, planes de viaje, etc.).
  - Haber sido incluido en otro programa de consejos para pérdida de peso (>5 kg) durante los 6 meses previos a la visita de selección.
  - Historia de haber seguido una dieta de muy bajo valor calórico durante los 6 meses antes del inicio del estudio.
  - Antecedentes de procedimientos quirúrgicos para bajar de peso o intención de someterse a cirugía bariátrica en los próximos 12 meses.
  - Historia de resección del intestino delgado o grueso.
  - Historia de enfermedad inflamatoria intestinal.
  - Obesidad de origen endocrino conocido (con la excepción de hipotiroidismo tratado).
  - Alergia a alimentos o componentes de la dieta mediterránea.
  - Inmunodeficiencia o estado VIH positivo.
  - Cirrosis o insuficiencia hepática.

- Trastornos psiquiátricos graves: esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de la conducta alimentaria, depresión con hospitalización en los últimos 6 meses.
- Toda condición severa de comorbilidad con menos de 24 meses de esperanza de vida.
- Consumo problemático de alcohol o síndrome de dependencia alcohólica (o ingesta total diaria de alcohol >50 g) o abuso de drogas en los últimos 6 meses.
- Historia de trasplante de órgano vital.
- Tratamiento concomitante con fármacos inmunosupresores o agentes citotóxicos.
- Tratamiento actual con corticosteroides sistémicos.
- Uso actual de medicación para la pérdida de peso.
- Participación simultánea en otro ensayo clínico aleatorizado.
- Los pacientes con una infección aguda o inflamación (por ejemplo, neumonía) se les permitirá participar en el estudio tres meses después de su recuperación.
- Cualquier otra condición que pueda interferir con la realización del protocolo del estudio.

### **3.1.1.3 Procedimiento**

El estudio ha sido realizado por un amplio grupo investigador multicéntrico y multidisciplinar, incluyendo dietistas-nutricionistas, personal de enfermería, médicos, biólogos, personal técnico de apoyo, farmacéuticos, psicólogos y otros profesionales. El doctorando ha participado en varias de las tareas de seguimiento de los participantes en el

nodo de Valencia, entre las que se encuentran la administración de cuestionarios generales y específicos de nodo, obtención de mediciones, informatización de cuestionarios, gestión de muestras biológicas, realización de medidas antropométricas, toma de presión arterial e intervenciones dietéticas y de estilo de vida.

El estudio constó de varias fases, la inicial de realización de llamadas y entrevistas y otra de período de rodaje (*run-in*), con tres fases (visitas de selección 1, 2 y 3). La primera se realizó con potenciales participantes que tenían que ser seleccionados en base a comprobación de los criterios de inclusión y exclusión y para minimizar las pérdidas de seguimiento. Tenía como objetivo evaluar la voluntad de los pacientes para participar en el estudio, su posible cumplimiento con la intervención prevista, y su disponibilidad para perder peso (Nigg CR et al, 1999). El período de rodaje suponía un seguimiento de cuatro semanas, se inició con una visita de selección y se siguió de una llamada de refuerzo a las dos semanas y otra visita de evaluación al final (4 semanas).

La visita de selección 1, incluyó la administración de un cuestionario de inclusión o exclusión, la explicación del estudio, entrega de la hoja de información del estudio y cumplimentación de los consentimientos informados, registro de un trazado de electrocardiograma (ECG), así como las determinaciones protocolizadas y estandarizadas de peso, altura, cintura y PA. Proporcionar también material escrito sobre recomendaciones generales acerca del SM y proporcionar algunos cuestionarios y registros del estudio, según el protocolo. En la visita de selección 2 (a las dos semanas) se realizaba una llamada telefónica para supervisar el peso y recordar al paciente que trajera a la siguiente visita los cuestionarios proporcionados en la visita de selección 1.

La visita de selección 3 era la evaluación final del período de evaluación previa a las cuatro semanas de la visita de selección 1. En ella se administraban varios cuestionarios y se realizaban las mediciones protocolizadas (Martínez-González MA et al, 2019). El peso y la CC fueron medidos por el dietista-nutricionista y se cumplimentaron los cuestionarios que marca el protocolo general. El paciente fue informado de que recibiría una llamada telefónica si era seleccionado para el estudio, y se le informó sobre el ayuno nocturno para la extracción de sangre y recogida de la primera orina de la mañana *in situ*, en caso de ser seleccionado para participar en el estudio. Los pacientes que fueron aceptados y aleatorizados son los que cumplieron los siguientes requisitos:

- Asistencia completa a las dos sesiones anteriores en las horas programadas y respuesta a la llamada telefónica.
- Correcta cumplimentación de los cuestionarios clínico-psicopatológicos y de calidad de vida que debía cumplimentar en su domicilio.
- Correcta cumplimentación del registro de alimentos y de actividad física.
- Registro apropiado de al menos tres medidas de autocontrol de peso y otras tres de CC.

A largo plazo, los objetivos generales del estudio PREDIMED-Plus son comparar el efecto de la intervención intensiva en el estilo de vida en la pérdida de peso y la disminución de la incidencia de ECV, frente a un grupo control sin intervención intensiva (*usual care*). Este estudio longitudinal está todavía en curso y este trabajo se centrará en el análisis de datos basales de manera transversal.

Además de los cuestionarios generales del estudio PREDIMED-Plus que se administran en todos los nodos, cada nodo tiene la opción de

incluir los denominados Proyectos Específicos. Estos proyectos pueden incluir la administración de cuestionarios adicionales a los generales para profundizar en variables no medidas de manera general, incluir nuevas determinaciones y tomas adicionales de muestras y análisis ómicos. En el caso del nodo de Valencia, nuestro grupo está realizando varios proyectos específicos. Entre ellos, el estudio de las variables de personalidad, sueño y cronobiológicas, así como determinaciones genéticas y epigenéticas. Esta Tesis se enmarca en estos proyectos específicos. Los cuestionarios adicionales utilizados se administraron a nivel basal para su estudio transversal.

Aunque en alguna determinación nos referiremos a más participantes del estudio PREDIMED-Plus procedentes de otros nodos, esta Tesis se ha centrado en los participantes reclutados en el nodo de Valencia (n=465). Estos participantes cumplen los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados para todos los participantes PREDIMED-Plus.

Respecto al análisis de participantes de otros nodos del estudio PREDIMED-Plus, mencionar que el doctorando ha realizado una publicación conjunta sobre medidas objetivas del sueño en una submuestra de participantes en el estudio multicéntrico (Papandreu C et al, 2019). Se trata de una submuestra de 2190 participantes de varios nodos (incluido el nodo de Valencia), a los que de manera transversal se les realizaron medidas objetivas del sueño (incluyendo la siesta) a nivel basal (Papandreu et al, 2019), a partir de los datos recogidos con los acelerómetros GENEActiv para cuantificar la AF (Schröder H et al, 2018). Se comentará algún resultado relevante de este trabajo publicado con la participación del doctorando. Esta muestra fue aleatoria y hubo dificultades en el funcionamiento de los acelerómetros, por lo que su número en el nodo de Valencia fue muy reducido, careciendo de potencia estadística para realizar análisis específicos de nodo con los pacientes a los que se les realizaron

estas determinaciones en el nodo de Valencia. Por ello, solo se mencionarán brevemente en algunos apartados.

### **3.1.2 Participantes en el estudio de población joven**

Debido a que el estudio PREDIMED-Plus-Valencia incluye solamente a población de edad avanzada y de alto riesgo cardiovascular, para tener datos relevantes de las variables cronobiológicas y de salud, se ha estimado de interés incluir este subestudio de población más joven. Se trata de población mediterránea reclutada y analizada por el mismo grupo investigador del nodo de Valencia, perteneciente al entorno universitario, incluyendo un total de 751 participantes y con un rango entre los 17 y 66 años. Fundamentalmente, son estudiantes de varias titulaciones de la Universitat de València, así como voluntarios del PDI y PAS de la universidad que accedieron a colaborar de manera voluntaria en el marco de varios estudios que está llevando a cabo el grupo investigador (participantes en las actividades de la denominada Universidad Saludable, proyectos de innovación educativa y de investigación en el Departamento de Medicina Preventiva de la Universitat de València hasta 2021 inclusive). Estos participantes de población joven se han ido reclutando de manera paralela a los participantes PREDIMED-Plus-Valencia, empleando los mismos o similares cuestionarios de medida. También los instrumentos de medidas antropométricas. En particular se han empleado los mismos cuestionarios del cronotipo, sueño y de DM, y se han administrado por el mismo grupo investigador con los mismos criterios, que facilitan la comparación. También se han empleado los mismos cuestionarios de adherencia a DM. Se han obtenido igualmente variables socio-demográficas, de consumo de tabaco, estrés, AF y otras variables relacionadas. En población joven los datos se han obtenido de manera transversal en una única visita correspondiente al día del estudio y no se ha

realizado seguimiento. Se han administrado menos cuestionarios generales y menos completos debido a las diferencias de diseño epidemiológico con PREDIMED-Plus-Valencia. Aunque todos los participantes de población joven han cumplimentado el cuestionario del cronotipo y los cuestionarios generales socio-demográficos y salud, no todos los participantes han completado todos los cuestionarios de sueño ya que, en función de su participación en cada estudio, el tiempo disponible era mayor o menor. No se han obtenido muestras biológicas ni se han realizado análisis bioquímicos. Tampoco se ha extraído el ADN ni se han realizado estudios genéticos ni de metilación, como en los participantes del estudio PREDIMED-Plus-Valencia. Por ello, en esta tesis vamos a realizar un análisis más detallado de los aspectos de sueño y cronobiológicos con las variables de salud y estilo de vida en población joven, mientras que en la población de edad avanzada y síndrome metabólico profundizaremos más en los análisis genómicos y epigenómicos.

### **3.2 Cuestionarios específicos**

Para llevar a cabo esta Tesis, además de los cuestionarios que de manera general se han administrado en los estudios incluidos, tanto en el PREDIMED-Plus como en población joven, se han realizado cuestionarios específicos de sueño y cronobiología y de variables relacionadas. Concretamente, tanto en población del estudio PREDIMED-Plus-Valencia como en población joven, se han administrado los siguientes cuestionarios específicos: El cuestionario del cronotipo, denominado Morningness-Eveningness Questionnaire de Horne y Östberg (Horne JA & Ostberg O, 1976), el índice de calidad del sueño (PSQI) (Broderick JE et al, 2013) y la escala de somnolencia diurna de Epworth (ESS) (Hassan I, 2012). Además,

en el estudio PREDIMED-Plus se ha administrado el cuestionario de personalidad de Eysenck revisado (EPQ-R). En el estudio PREDIMED-Plus, en el cuestionario general a nivel basal se incluía una pregunta sobre las horas de sueño promedio dormidas a la semana en días laborables y también otra pregunta sobre las horas de sueño dormidas en fin de semana. Es importante señalar que el doctorando realizó su trabajo final de Máster centrado en la calidad del sueño y la somnolencia diurna en el estudio PREDIMED-Plus-Valencia, por ello, en la Tesis Doctoral, no se analizarán estos cuestionarios con detalle en esta población, ya que fueron estudiados en el marco del trabajo fin de Máster previo, por lo que tan solo se mencionarán brevemente en resultados. Tanto en población del estudio PREDIMED-Plus-Valencia como en población joven, se han administrado cuestionarios de adherencia a la DM de 14 (Schröder H et al, 2011) o 17 (Schröder H et al, 2021) ítems. Seguidamente se describen brevemente las características de estos cuestionarios:

**-El cuestionario del cronotipo o también denominado de matutinidad-vespertinidad**, se basa en el Morningness-Eveningness Questionnaire de Horne y Östberg (1976), y se compone de 19 ítems (Horne JA & Ostberg O, 1976). Este cuestionario se conoce también por sus siglas en inglés “MEQ” (Morningness-Eveningness Questionnaire). Existe una versión castellana del mismo validada por Adan y Almirall (1990). Entre los ítems, todos con respuestas tipo escala tipo likert aditiva, se encuentran algunas que preguntan sobre las preferencias en los horarios de irse a dormir y de levantarse por la mañana, si no existieran condicionantes que determinaran estos aspectos. Otras preguntas dan información sobre los horarios preferentes para realizar actividades físicas o intelectuales, así como la alerta subjetiva del individuo en diferentes momentos del día. Algunos ejemplos de preguntas de este cuestionario, con sus opciones de respuestas son las siguientes:

- “Una vez levantado por las mañanas. ¿Qué tal te encuentras durante la primera media hora?”: 1 Nada alerta 2 Poco alerta 3 Bastante alerta 4 Muy alerta.

- “Una vez levantado por las mañanas. ¿Cómo es tu apetito durante la primera media hora?”: 1 Muy escaso 2 Bastante escaso 3 Bastante bueno 4 Muy bueno.

- “Has decidido hacer un poco de ejercicio físico. Un amigo te propone hacerlo una hora dos veces por semana y según él, la mejor hora sería de 7 a 8 de la mañana. No teniendo nada más en cuenta salvo tu propio reloj interno, ¿cómo crees que te encontrarías?”: 4 Estaría en buena forma 3 Estaría en una forma aceptable 2 Me resultaría difícil 1 Me resultaría muy difícil.

16 de las 19 preguntas del cuestionario tienen cuatro opciones de respuesta que implican 1 a 4 puntos, mientras que las 3 preguntas restantes implican 5 puntos. El rango de puntuaciones comprende del 16 al 86, los puntajes más bajos indican mayor vespertinidad y los más altos mayor matutinidad. De acuerdo con las respuestas a las 19 preguntas, finalmente se clasifica a la persona en referencia a la puntuación obtenida. Cuanto mayor es el sumatorio de las respuestas, la persona se acerca a un cronotipo matutino extremo, mientras que si el sumatorio se encuentra entre las puntuaciones bajas hablamos de un cronotipo vespertino extremo. La variable de cronotipo se puede utilizar en escala continua, o se pueden agrupar las puntuaciones en una escala categórica de cronotipos: vespertino extremo, vespertino, intermedio, matutino y matutino extremo, de acuerdo con las puntuaciones entre los rangos: 16-30, 31-41, 42-58, 59-69 y 70-86, respectivamente.

-**El PSQI**, desarrollado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Pittsburgh en 1988, **es un cuestionario que evalúa**

**aspectos tanto cualitativos como cuantitativos de la calidad del sueño** en el mes previo a la aplicación del mismo (Carralero P et al, 2013). Originariamente fue desarrollado para medir la percepción subjetiva de la calidad y los patrones del sueño en población general. Es uno de los cuestionarios con mayor validez para medir la calidad y los desórdenes del sueño en el último mes, y es considerado una herramienta de evaluación tanto para estudios epidemiológicos como para estudios que abordan los mecanismos de los desórdenes del sueño (Hita-Contreras F et al, 2014). Es la herramienta de evaluación de la salud del sueño más utilizada en poblaciones clínicas y no clínicas y es también, posiblemente, el cuestionario del sueño más traducido (Manzar MD et al, 2018).

La validación original del PSQI fue llevada a cabo con individuos sanos de diversas edades, individuos con depresión grave y pacientes clínicos con problemas de sueño. Investigaciones adicionales avalaron la fiabilidad y la validez del PSQI en varias poblaciones, incluyendo pacientes con cáncer y otras condiciones médicas. El PSQI, realizado por Buysse, Reynolds, Monk, Berman y Kupfer en 1989 (Broderick JE et al, 2013), es un cuestionario auto-administrado que indaga sobre múltiples variables relacionadas con el sueño en el último mes, usando formatos de respuesta concluyentes y no concluyentes. Los encuestados completan los 19 ítems, de los cuales 18 se utilizan para calcular la puntuación total del PSQI. Cinco ítems adicionales son rellenados por el compañero de habitación del encuestado/a si lo hubiere, pero no son utilizados para calcular la puntuación total (Spira AP et al, 2012), solo se utilizan los datos como información clínica (Hita-Contreras F et al, 2014). El PSQI comprende siete componentes o subescalas: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño (Spira AP et al, 2012) (entendiendo latencia como el tiempo que el encuestado cree que tarda en dormirse) (Carralero P et al, 2013), duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, perturbaciones del sueño,

mediación para el sueño y disfunción diurna. La puntuación de estos componentes tiene un rango 0-3 y se suman para obtener la puntuación final, que comprende un rango 0-21. Las puntuaciones más altas sugieren una gran perturbación del sueño; una puntuación global mayor de 5 sugiere una perturbación significativa (Spira AP et al, 2012). Categoriza a los sujetos entre “buenos dormidores”, a aquellos con puntuaciones menores o iguales a 5, y “malos dormidores” a los que obtienen una puntuación mayor de 5 (Carralero P et al, 2013), con una alta sensibilidad (90-99%) y especificidad (84-87%) (Casement MD et al, 2012).

Una puntuación entre 5 y 7 indica la necesidad de una valoración médica, una puntuación entre el rango entre 8 y 14 por su parte reflejaría la necesidad de un tratamiento médico y, finalmente, una puntuación entre 14 y 21 puntos sugeriría un problema serio del sueño (Valiensi SM et al, 2019).

**-El cuestionario de la ESS** fue creado por Murray Johns en 1990. Es un cuestionario **auto-administrado validado de ocho ítems que mide la somnolencia subjetiva diurna**. Contiene preguntas sobre varios temas con el objetivo de evaluar la probabilidad de quedarse dormido (mide el grado de somnolencia) en ocho situaciones específicas de la rutina diaria (Hassan I, 2012). Es un buen indicador para investigar varios desórdenes del sueño, como la apnea obstructiva del sueño, el insomnio o la narcolepsia (Broderick JE et al, 2013).

La probabilidad de somnolencia es evaluada según una escala de 0-3, siendo el 0 que nunca se ha dormido, el 1 escasa posibilidad de dormirse, el 2 moderada posibilidad de dormirse y el 3 elevada posibilidad de dormirse. La puntuación total de la ESS es la suma de las puntuaciones de los 8 ítems y puede ir desde 0 hasta 24, siendo el rango 0-10 normal y el rango 11-24 somnolencia diurna excesiva. Por lo tanto, la categorización final de la ESS comprende dos rangos: <11 (bajo riesgo de excesiva

somnolencia diurna) y  $\geq 11$  (alto riesgo de excesiva somnolencia diurna) (Hassan I, 2012). Puntuaciones de la ESS menores de 10 son consideradas normales, puntuaciones entre 10-12 estarían en el límite de problemas con una somnolencia diurna, y puntuaciones más altas de 12 indicarían problemas debido a una somnolencia diurna presente en el paciente. Estudios previos en el marco de los cuidados primarios mostraron una elevada ESS en pacientes con desórdenes del sueño. Especialmente, la apnea obstructiva del sueño ha sido demostrada en torno a una puntuación de 12-13 en la EES (DeZee KJ et al, 2006).

La ESS fue por primera vez vista fiable en médicos residentes y en pacientes con una gama de perturbaciones del sueño; esta validez fue inicialmente demostrada en paciente con desórdenes del sueño y controles. Sin embargo, se sabe poco sobre la fiabilidad y la validez de ambos cuestionarios en la población adulta general.

El PSQI y la ESS, en particular, han sido usados como medidas subjetivas del sueño en estudios epidemiológicos con diferentes grupos de personas de distinta edad y etnia. Los investigadores sugieren que la literatura científica del sueño se ha centrado en adultos de mediana edad blancos, y que los datos normativos tanto de las medidas objetivas como las subjetivas del sueño son necesarias para otros grupos étnicos (Beaudreau SA et al, 2012). El PSQI y la ESS son comúnmente utilizados para la cuantificación del sueño y de la excesiva somnolencia diurna en adultos de avanzada edad, respectivamente (Spira AP et al, 2012), pero no fueron diseñados para clasificar un desorden del sueño específico (Nishiyama T et al, 2014).

Recientemente, se ha estudiado la consistencia interna de la fiabilidad y la validez del PSQI y la ESS en mujeres de edad avanzada en el estudio de fracturas por osteoporosis. Las puntuaciones totales de ambos

cuestionarios tienen una buena consistencia interna, pero múltiples ítems del PSQI y dos subescalas tienen pocas correlaciones con la puntuación total (Spira AP et al, 2012). También se ha demostrado la eficacia de la versión española del PSQI en pacientes con fibromialgia (Hita-Contreras F et al, 2014). La versión validada al castellano del PSQI demostró tener, en la población general, una consistencia interna (Coeficiente  $\alpha$  de Crombach) de 0,81, con una sensibilidad de 88,63%, una especificidad del 74,99% y un valor predictivo positivo de 80,66% (Carralero P et al, 2013).

-Respecto al **cuestionario EPQ-R**, antes de llegar a esta última versión del cuestionario, éste ha ido sufriendo algunos cambios a lo largo de la historia. El primer cuestionario elaborado por Eysenck fue el Maudsey Medical Questionnaire (MMQ), que pretendía ser una medida de neuroticismo, para lo cual utilizaba 22 ítems que se referían tanto a conductas específicas, como a rasgos o situaciones sociolaborales. A éstos se les sumaba 18 ítems de la escala de mentiras del MMPI. Si bien el cuestionario resultó de utilidad para la discriminación entre personas normales y neuróticas, resultaba poco adecuado para medir la dimensión de extraversión, ya que únicamente era capaz de distinguir entre sujetos histéricos y distímicos. A este cuestionario le siguió el Maudsley Personality Inventory (MPI). Este nuevo inventario estaba compuesto por algunos ítems del MMQ, pero esencialmente estaba influido por el cuestionario de Guilford-Zimmerman, del cual tomó ítems de algunas de sus escalas. El MPI fue creado para evaluar las dimensiones neuroticismo y extraversión, pero presentaba el inconveniente de que éstas mostraban cierto grado de correlación negativa, algo que iba en contra de la ortogonalidad que hipotetizaba el modelo de Eysenck. Con el propósito de solucionar este importante problema, los Eysenck elaboran un nuevo cuestionario, el Eysenck Personality Inventory. En éste, las dimensiones de extraversión y neuroticismo no presentan ya ninguna intercorrelación

significativa, ofreciendo, además, algunas ventajas psicométricas con respecto al MPI, como un aumento de la fiabilidad de las escalas. También se incluye una nueva escala de mentiras (L) para medir el disimulo. En 1975 aparece publicado ya el **Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)**, que contiene cuatro escalas: dos que miden las ya clásicas dimensiones de extraversión y neuroticismo, la escala de deseabilidad social L, y presenta una nueva escala que pretende medir la dimensión de psicoticismo. En 1985, **los Eysenck publican una versión revisada del EPQ (EPQ-R)**, en la que se pretende subsanar las principales deficiencias que presentaba la anterior escala de psicoticismo. Estas deficiencias eran una baja fiabilidad, el bajo rango de puntuaciones y la forma de distribución de las puntuaciones (Ortet I Fabregat G et al, 2008). El cuestionario EPQ-R es uno de los instrumentos más usados y mejor validados existentes en la literatura de la personalidad (Smillie LD et al, 2009).

En su trabajo original, los autores del EPQ-R presentan dos versiones del mismo, una versión completa (EPQ-R) de 100 ítems y una versión abreviada (EPQ-RS) de 48 ítems. En la adaptación española del cuestionario EPQ-R, éste cuenta con 83 ítems. En este proceso de transformación y adaptación, el cuestionario final EPQ-R en su versión española, pierde 5 ítems de la dimensión de extraversión y gana uno respecto de la versión original. En cuanto a la escala de neuroticismo, pierde un ítem. La escala de psicoticismo pierde 15 ítems y gana 6, y finalmente la escala L de deseabilidad social o veracidad pierde 3 ítems. Se obtiene una fiabilidad total más alta en las escalas de extraversión y neuroticismo que en las escalas de psicoticismo y deseabilidad social. Además, las diferencias obtenidas entre sexos son las mismas que se obtienen habitualmente: los varones puntúan más alto en psicoticismo que las mujeres y más bajo en neuroticismo y deseabilidad social, sin que haya prácticamente diferencias entre sexos en extraversión (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

La escala L, que se incorporó por primera vez en el cuestionario EPI, pretende medir la tendencia de algunas personas al falseamiento positivo, tendencia que es especialmente marcada cuando el cuestionario se aplica bajo condiciones en las que el disimulo parecería apropiado (como por ejemplo una entrevista de trabajo). La principal dificultad parece ser que, además de medir el disimulo, la escala L también mide algún factor estable de personalidad que posiblemente puede denotar algún grado de ingenuidad social o conformidad (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Una puntuación alta en la escala L sugiere que el encuestado participa en la gestión de impresiones. Una puntuación baja sugiere indiferencia a las expectativas sociales y generalmente se interpreta como una indicación de socialización débil (Ge S et al, 2013).

La escala L originalmente se hizo para corregir las puntuaciones de personalidad para “fingir bien”, pero gradualmente se ha ido reconociendo como una dimensión de la personalidad que representa una conformidad genuina con las reglas y las costumbres sociales (Ohseto H et al, 2018).

Respecto a la interpretación, primero se ha de evaluar la escala L. Cuando la media de la L en un grupo parece alta, normalmente se recomienda dividir el grupo en casos altos y bajos de L y analizar cada subgrupo por separado. Si las medias y las correlaciones de L con el neuroticismo y el psicoticismo son parecidas en ambos, los datos pueden tratarse como pertenecientes al mismo grupo (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

Una vez que todas las respuestas se combinan, las puntuaciones brutas de cada una de las escalas se transforman en puntuaciones totales (puntuaciones T), a partir de las cuales se interpretan los resultados. Las puntuaciones T se clasifican de la siguiente manera: las puntuaciones T en un rango de 1 a 35 serían muy bajas, de 36 a 45 bajas, de 46 a 55 medias,

de 56 a 65 altas y de 66 a 99 muy altas. Las puntuaciones altas indican una tendencia a poseer el rasgo de personalidad representado por cada subescala. La extroversión representa sociabilidad y vivacidad; el neuroticismo representa inestabilidad emocional y ansiedad, el psicoticismo indica agresividad, frialdad y egocentrismo, y la sinceridad/cumplimiento está representada por la aceptación de las normas sociales.

En cuanto a dar los resultados a población general sin conocimientos de psicología, sería útil omitir los términos de neuroticismo y psicoticismo y emplear los términos emotividad y dureza (Ortet I Fabregat G et al, 2008).

**-Cuestionarios de adherencia a la DM.** Estos cuestionarios permiten obtener puntuaciones cuantitativas en forma de escala creciente de adherencia a DM. Hemos utilizado dos cuestionarios validados dentro de los estudios PREDIMED y PREDIMED-Plus. El primer cuestionario de adherencia a DM, se diseñó y validó en marco del estudio PREDIMED, participando investigadores de nuestro grupo en su validación (Schröder H et al, 2011). La función del cuestionario de adherencia a la DM de 14 puntos es observar el grado de adherencia de la persona a este patrón alimentario. El cuestionario se compone de 14 ítems que preguntan acerca del consumo de aceite de oliva, verduras y frutas, carnes rojas y embutidos y carnes blancas, mantequilla o margarina, bebidas azucaradas, vino, legumbres, pescado y mariscos, repostería comercial, frutos secos y el consumo de sofrito. Según la frecuencia de consumo, se adjudica un 0 o un 1 como respuesta en relación a los alimentos considerados propios de la DM, obteniendo finalmente una puntuación total que puede ir entre los 0 puntos y los 14, siendo la adherencia a la DM más alta cuanto más alta es la puntuación obtenida (Schröder H et al, 2011). Posteriormente, en el estudio PREDIMED-Plus, además de utilizar el cuestionario de adherencia a DM

de 14 ítems, al tratarse de un estudio en el que se pretende realizar una intervención con dieta mediterránea hipocalórica para perder peso, se diseña y se valida un cuestionario más completo, con un total de 17 ítems, conservando muchos de los originales y añadiendo ítems extra que resultaban de interés y que no estaban en la primera versión. El detalle de este cuestionario con 17 preguntas con las mismas opciones de respuesta que el de 14 ítems se puede encontrar en la publicación de su validación (Schröder H et al, 2021). El rango de valores del sumatorio total oscila entre 0 y 17, indicando mayor puntuación una mayor adherencia a la DM.

### **3.3 Obtención de datos antropométricos y de presión arterial**

El peso y la cintura se registran en todos los participantes del estudio PREDIMED-Plus-Valencia en ropa ligera y sin zapatos o accesorios, con una balanza electrónica de alta calidad. La altura se mide a la entrada del estudio con un tallímetro. La circunferencia de la cintura (CC) se mide en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca.

La medición de la talla se realiza con un tallímetro estándar, preferiblemente de brazo móvil. Se descalza previamente al participante, y debe quitarse su chaqueta. Los participantes deben estar en una superficie firme y lisa. Se coloca de espaldas al tallímetro, apoyando los talones, nalgas y brazos. La cabeza debe estar en el plano horizontal y con los pies/tobillos juntos. Se desplaza el brazo móvil del tallímetro hasta que se apoye sobre la superficie de la cabeza, formando un ángulo recto con el brazo móvil del tallímetro. Los valores se expresarán en centímetros (cm), redondeando a 1 cm.

Para la medición del peso se utiliza una báscula calibrada previamente, que debe estar colocada en una superficie firme y lisa. El participante se sitúa en el centro de la misma y debe vestir ropa ligera sin peso superfluo, sin zapatos, chaquetas o abrigos. El peso se expresa en kilogramos (kg) con un decimal, redondeando al valor de 100 gramos.

En los participantes de la población joven, en los casos en los que ha sido posible, se han realizado las mediciones antropométricas utilizando los mismos instrumentos y metodología que para la población del estudio PREDIMED-Plus-Valencia. En ambos casos, se ha calculado el IMC de la siguiente manera:

El IMC se ha calculado mediante la fórmula (OMS):

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{peso (kg)} / (\text{talla(m)})^2$$

Se considera un individuo con sobrepeso cuando su IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y obeso con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Para la medición de la **presión arterial**, los participantes permanecen en una silla con la espalda y brazos apoyados en una situación que permita que el brazal se halle a la altura del corazón. Se les pide que eviten fumar o tomar cafeína durante los treinta minutos previos a la determinación de la presión arterial. Se inicia tras al menos cinco minutos de reposo. La cámara del manguito debe rodear como mínimo al 80% del brazo. Las determinaciones de la presión arterial se toman con un esfigmomanómetro automático (Omron 705 IT Intelli sense, Susaka Co. LTD, Japón). Se promedian dos o más lecturas separadas por dos minutos. Si las dos primeras difieren más de 5 mmHg se obtienen y promedian lecturas adicionales. Se considera HTA presiones arteriales superiores o iguales a 140/90 mmHg (OMS).

### **3.4 Determinación objetiva de parámetros relacionados con el sueño**

En una pequeña submuestra de participantes en el estudio PREDIMED-Plus-Valencia se utilizaron acelerómetros para la medida de la actividad física (Schröder H et al, 2018). Estos acelerómetros también permiten derivar mediante algoritmos desarrollados en la Universidad de Málaga y centralizados para todos los nodos PREDIMED-Plus varios parámetros relacionados con el sueño. Como protocolo general para el uso de acelerómetros en el estudio PREDIMED-Plus, y que fue seguido por nuestro grupo en el nodo de Valencia (Schröder H et al, 2028), empleamos el siguiente: Basalmente, se seleccionó aleatoriamente una muestra de participantes de acuerdo con el protocolo del estudio (un 10% del grupo control y un 20-40% del grupo de intervención), y se les pidió que usaran un acelerómetro (GENEActiv, ActivInsights Ltd., Kimbolton, Reino Unido) comprado por el grupo investigador en su muñeca no dominante de forma continua durante 7 días. El GENEActiv es un acelerómetro triaxial con un rango dinámico de  $\pm 8$  g, donde g es igual a la atracción gravitacional de la Tierra. Se configuró para capturar y almacenar aceleraciones a una frecuencia de muestreo de 40 Hz (Rosique-Esteban N et al, 2018; Schröder H et al, 2018). Como estos recuentos de actividad tienen fecha y hora, se pueden derivar datos detallados sobre la hora, el volumen y la intensidad de los movimientos (Rosique-Esteban N et al, 2018). Los acelerómetros triaxiales de muñeca no permiten distinguir las posturas de pie de las sentadas o reclinadas, esto es una limitación a la hora de clasificar bien inactividad y sedentarismo. Además de la actividad física (Schröder H et al, 2018). A través del acelerómetro se pudo derivar el tiempo de vigilia y el tiempo en la cama (calculado usando un algoritmo heurístico). Se calculó también el tiempo de sueño, pero al no tener un diario de sueño, estos datos

son menos validables. Los datos crudos se remitían electrónicamente desde Valencia al servidor del nodo responsable del procesado de estos datos en la Universidad de Málaga. El equipo de expertos de dicho nodo, utilizó el paquete R (R Core Team, Viena, Austria) de código abierto GGIR, versión 1.2–5 ([cran.rproject.org/web/packages/GGIR/index.html](https://cran.rproject.org/web/packages/GGIR/index.html)). Se calculó también la duración media del sueño nocturno y la desviación estándar intra-sujeto de la duración del sueño (Rosique-Esteban N et al, 2018). La siesta también se derivó a través de la información recogida en los acelerómetros (Papandreu C et al, 2019) utilizando el paquete R mencionado. Brevemente, la siesta diurna se estimó como un período de inactividad sostenida durante el día, que a su vez se detectó como la ausencia de cambios en el ángulo del brazo de más de 5 grados durante al menos 5 minutos (Papandreu C et al, 2019).

No se utilizaron acelerómetros en población joven y no se pudo disponer de estas mediciones.

### **3.5 Extracción de muestras biológicas, alicuotado y determinaciones bioquímicas**

No se realizó extracción de muestras biológicas ni determinaciones bioquímicas en los participantes de la población joven. En los participantes en el estudio PREDIMED-Plus-Valencia, junto con la recopilación de los datos antropométricos y de presión arterial, también se realizaron extracciones de sangre por enfermeros titulados. Éstas se llevaron a cabo en los centros de reclutamiento, de manera basal y longitudinalmente como indica el protocolo del estudio. Posteriormente, se determinan en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario los parámetros bioquímicos de manera centralizada en muestras de sangre en ayunas: glucemia en

ayunas, niveles para lípidos (TG, colesterol total, c-HDL y c-LDL), función renal, función hepática, iones, ácido úrico, recuento de leucocitos y hematocrito, por métodos estandarizados y validados. También parte de la sangre de estas extracciones se utiliza para la extracción del ADN y su posterior análisis genético.

Para poder realizar todos estos procesos se necesitan una serie de aparatos, equipos y reactivos proporcionados por casas comerciales dedicadas al campo de la biología molecular. A continuación, se describe más detalladamente el protocolo y los materiales y equipos utilizados para el desarrollo experimental del presente trabajo.

Al contactar con el participante se le informa de que debe asistir en ayunas a su centro de salud con una muestra de la primera orina de la mañana y una muestra de las uñas de los pies (las de los dedos pulgar e índice de ambos pies y las de los dedos anular y meñique de ambos pies también). En el centro de salud correspondiente o en la facultad de medicina de Valencia se procede a la extracción de sangre venosa periférica por el personal cualificado para esa función. El volumen de sangre extraído es distribuido en 2 tubos con EDTA de 4,5 ml, 2 tubos de suero de 4,5 ml, 1 tubo ADN, 3 tubos plasma EDTA, 1 tubo plasma citrato y 3 tubos para analítica. Cuando la extracción ha llegado a su fin, se guardan todos los tubos en una nevera portátil para su transporte al laboratorio de la Facultad de Medicina de Valencia para su procesado. Dos de los tubos se reservan para la extracción de ADN y posteriores análisis genéticos y otros tubos para la realización del análisis bioquímico. El resto de tubos se utilizan para el fraccionamiento de alícuotas siguiendo el protocolo estándar. Cinco de las alícuotas están protegidas de la luz. Posteriormente, se almacenan en ultracongeladores a -80 °C, constituyendo un banco de plasma, suero, orina y leucocitos para futuros análisis.

### 3.5.1 Material para la obtención de muestras y su almacenamiento

- Tubos de extracción de sangre y orina (BD Vacutainer®):

A) Tubo de plástico estéril con tapón de seguridad HEMOGARD™ de 5 ml (13x75 mm), vacío 4 ml con EDTA K2 en polvo. Tapón lubricado, hemorepelente, sin látex y color lila (REF 367525), destinado a conseguir plasma-EDTA e interfase celular (*buffy coat*).

B) Tubo estéril de plástico SST™ II con nuevo gel, tapón Hemogard rojo, 16x100 mm vacío 8,5 ml (REF 366468), destinado a conseguir suero.

C) Tubo estéril de vidrio con tapón de seguridad HEMOGARD™ azul turquesa. 13x75 mm. Vacío 4,5 ml. Citrato de sodio tamponado 105M. Doble siliconado especial (REF 367704), destinado a conseguir plasma-citrato e interfase celular (*buffy coat*).

D) Tubo estéril con tapón de seguridad HEMOGARD™. Tubo de 7 ml, vacío 6 ml. Con EDTA K2. Tapón violeta. Para ARN.

E) Tubo estéril con EDTA dipotásico, plástico, tapón Hemogard, 10 ml, 16x100. Tapón violeta. Para ADN.

F) Tubo Z (No Additive) REF 368500, para orina. Tapón marrón. 4 ml.

G) Tubo BD REF 368843 K2E 3,6 mg 2 ml. Para hemoglobina glicosilada. Tapón azul oscuro.

H) Tubo K2E REF 368856 Tapón violeta claro. 5,4 mg. 3 ml. Para hemograma.

I) Tubo SST II Advance REF 368965. Tapón rojo. 3,5 ml

- Palomilla de seguridad por retracción automática Push Button, premontada en portatubos de un solo uso, para extracción múltiple por vacío 21G  $\frac{3}{4}$  y tubular 30 cm. Incluido en envase unitario tipo blíster. Color verde.

- Tubos W-SER WILMUT 0,65 ml REF W051100.

- Rack Vacío W-RACK 96 0,65 ml REF W000050.

- Contenedor orina 100 ml, para recolección de orina reciente. Deltalab.

- Tapones de colores para los criotubos (NIRCO SA), según los códigos:

A) Tapones W-SEAL rojos para el plasma-EDTA (NIRCO SA, ref W990003).

B) Tapones W-SEAL amarillos para el suero (NIRCO SA ref W990004).

C) Tapones W-SEAL azules para el plasma-citrato (NIRCO SA ref W990001).

D) Tapones W-SEAL blancos para el buffy-coat (NIRCO SA ref W990000).

E) Tapones W-SEAL negros para la orina (NIRCO SA ref W990002).

- Pipetas Gilson 1000 microlitros, Pasteur, puntas pipetas y demás fungibles.

### 3.5.1.1 Protocolo de fraccionamiento en alícuotas

Previo a la extracción de la sangre se realizan etiquetas con el código asignado al participante y se colocan en los crioviales para la identificación de las diferentes muestras.

Los tubos se centrifugan a 3400 rpm durante 15 minutos. A continuación, se realizan las alícuotas, asignando a cada una un tapón con un color determinado para su correcta identificación.

- Plasma EDTA (tapón rojo): 16 alícuotas de 500  $\mu$ L.
- Plasma EDTA protegido de la luz (tapón rojo): 2 alícuotas de 500  $\mu$ L.
- Suero (tapón amarillo): 16 alícuotas de 500  $\mu$ L.
- Suero protegido de la luz (tapón amarillo): 2 alícuotas de 500  $\mu$ L.
- Plasma citrato (tapón azul): 8 alícuotas de 250  $\mu$ L.
- Buffy-coat (tapón blanco): 4 alícuotas de 500  $\mu$ L.
- Buffy-coat citrato protegido de la luz: 1 alícuota de 500  $\mu$ L.
- Orina (tapón negro): 23 alícuotas de 500  $\mu$ L.

Las alícuotas se introducen en criocajas y son almacenadas a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta que son enviadas a los nodos correspondientes encargados de realizar determinaciones específicas a partir de las muestras. Las alícuotas de un participante se distribuyen en criocajas separadas según deban ser enviadas a uno u otro nodo.

### 3.6 Aislamiento de ADN, procesado y análisis ómicos

A partir de las muestras de sangre venosa periférica obtenida de los participantes en el estudio PREDIMED-Plus-Valencia (no se obtuvieron muestras biológicas ni de ADN en participantes de población joven), se aisló el ADN de los leucocitos. El ADN se extrajo de una alícuota fresca, pudiendo recurrir a alícuotas congeladas a  $-80^{\circ}\text{C}$  si la extracción de ADN no alcanzaba la suficiente calidad para los análisis genómicos (se utilizó el ADN para el genotipado de SNPs y para los análisis de metilación de ADN). El aislamiento de ADN se realizó en el laboratorio del grupo EPIGEM en la facultad de Medicina de la Universidad de Valencia por un grupo de personal técnico especializado. El doctorando participó en varias etapas. En esta Tesis Doctoral se analizará el ADN obtenido en la visita basal.

#### 3.6.1 Extracción de ADN y control de calidad

Para la extracción de ADN mediante técnica automatizada, se utilizó el robot MagNa Pure Compact Instrument de Roche. El resto de aparatos (centrífugas de mesas, estufas, baños, pipetas monocanales y multicanales) fueron los habituales de un laboratorio de biología molecular.

El proceso de extracción de ADN automatizado utilizando el robot MagNa Pure Compact Instrument de Roche integra la tecnología necesaria para la purificación de ácidos nucleicos de manera automatizada. Está preparado para procesar de 1 a 8 muestras en paralelo al mismo tiempo. Las muestras pueden proceder de sangre fresca, congelada o *buffy-coat*. Funciona en combinación con kits que contienen todos los componentes ya optimizados necesarios para llevar a cabo el aislamiento de ADN

suministrados también por Roche. Para la extracción por método automático se utilizó el kit MagNaPure Compact Nucleic Acid Isolation kit (Roche diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) para la extracción con MagNa Pure Compact de Roche (Figura 3.1).



Figura 3.1 MagNa Pure Compact de Roche.

Tras la obtención del ADN se procedió a determinar su concentración y su calidad. Estos parámetros son muy importantes, ya que se van a utilizar chips de genotipado masivo para realizar los análisis genéticos y en estos chips se amplifican decenas de miles de fragmentos, y es necesario obtener un ADN de elevada calidad y concentración. Para la medida de la concentración de ADN se empleó tanto un nanofotómetro como la cuantificación más sensible del ADN de doble cadena por espectrofluorometría mediante el uso de QuantiT PicoGreen dsadnssay Kit (Invitrogen Corporation, Carlsbad, CA, USA). La calidad se midió por el cociente de absorbancias  $A_{260}/A_{280}$  con valor superior a 1,8. Si la muestra no cumplía las condiciones de calidad, se volvía a repetir el procedimiento de extracción. Si no se conseguía, se desistía de dicha muestra. La

concentración de ADN se tenía que homogeneizar a 50 ng para el genotipado y a mayor concentración para el análisis de metilación.

### **3.6.2 Genotipado y análisis bioinformático y estadístico de asociación**

Tal y como se ha indicado anteriormente, el genotipado solo se realizó en los participantes del estudio PREDIMED-Plus-Valencia. Además, solo se incluyó a los que expresaron su consentimiento informado para los análisis genéticos y las muestras que tenían un excelente control de calidad para el genotipado masivo con chip de alta densidad. En total se consiguieron para el análisis genético de este estudio unas 448 muestras que superaron los controles de calidad.

Aunque en esta Tesis no se realizan estudios de asociación de genoma completo, sí que se utiliza para el genotipado un chip de genoma completo en lugar de sondas TaqMan individuales para cada SNP, ya que resulta más rápido y coste-efectivo. El chip utilizado fue el Human Infinium OmniExpress-24 v1.2 BeadChip (Illumina Inc., San Diego, CA, EE. UU.), según el protocolo del fabricante con los estándares de calidad apropiados. Este chip captura 713.599 marcadores. Se procesaron las muestras en el laboratorio de nuestro grupo y se realizó la lectura de los chips con el lector de Illumina del Laboratorio de análisis genómicos de INCLIVA-Valencia por personal especializado, de acuerdo como se indica en el protocolo y obteniendo los datos en el GenomeStudio (Illumina, Inc., San Diego, CA, EE. UU.).

El procesado de los datos de la lectura del chip se realizó por el experto bioinformático de nuestro grupo, de acuerdo con las generalidades descritas previamente en cuanto a lenguajes de programación y programas

(Coltell O et al, 2019; Coltell O et al, 2020). Brevemente, el control de calidad de los datos se realizó utilizando estrategias estándar implementadas en el lenguaje de programación Python utilizando los módulos de la biblioteca Numpy combinados con PLINK (Purcel S et al, 2007; Chang CC et al, 2015). PLINK usa como input los ficheros de genotipos generados por la suite Genome Studio de Illumina a partir del procesado de señales de hibridación en chips de genotipado de altas prestaciones. Los ficheros que puede leer PLINK son de dos tipos: de formato texto (\*.ped y \*.map); o de formato binario (\*.bed, \*.bim, \*.fam). Los datos de genotipos en parejas de alelos de cada muestra se guardan en los ficheros \*.ped y \*.bed. Los datos de SNP (rs-ID, cromosoma, posición, etc.) se guardan en los ficheros \*.map y \*.bim. El fichero \*.fam contiene los ID de las muestras, y otros datos como sexo y fenotipo. Aunque existe una interfaz gráfica a modo de Interactive Development Environment (IDE), denominada gPLINK, PLINK se suele ejecutar en modo consola con scripts en batch mode por ser mucho más eficaz y escalable al aumentar el número de análisis (con recursos computacionales potentes se pueden ejecutar varias decenas de análisis en paralelo). La estructura de las instrucciones de PLINK están descritas con detalle en su respectivo manual online. A partir del conjunto completo de SNPs inicial, se filtraron aquellos SNPs que no superaron el control de calidad incluyendo una frecuencia alélica menor (MAF)  $< 0,01$  o aquellos que se desviaban del equilibrio esperado de Hardy-Weinberg ( $p < 1,0 \times 10^{-5}$ ), quedando más de 620.000 SNPs. De todos estos SNPs, se seleccionaron para los análisis genéticos los SNPs en genes más relevantes relacionados con el sueño y la cronobiología. Tras realizar varias búsquedas bibliográficas, optamos por elegir los genes de un mismo trabajo que tenía objetivos similares a los nuestros. Los 20 genes relacionados con sueño y cronobiología para analizar sus SNPs fueron: ARNTL, ARNTL2, NPAS2, CLOCK, CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3, RORA, RO RB, RORC, NR1D1, NR1D2, NFIL3, BHLHE40,

BHLHE41, CSNK1D, CSNK1E y TIMELESS, basándonos en el estudio realizado en población finlandesa de Maukonen M et al (Maukonen M et al, 2020).

En primer lugar, se buscaron todos los SNPs que están presentes en estos genes para su genotipado en el array de alta densidad utilizado. Se encontraron unos 560 SNPs, y luego se extrajeron los genotipos correspondientes a cada persona. Para ello, nuestro bioinformático creó un script de Python, tal como se ha reportado previamente para otros genes y SNPs (Coltell O et al, 2020). Para seleccionar los SNPs disponibles en estos genes, usamos otro script de Python, también creado por el bioinformático de nuestro grupo. Para este procedimiento, primero usamos el recurso de consulta por lotes Informe SNP con URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?locusId](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId), y proporcionamos el ID del gen objetivo. El archivo de tipo dbSNP-gene se usa como argumento de entrada en el archivo \*.bat para ejecutar el script de Python. Finalmente, el script de Python produce los archivos de genotipos \*.ped y \*.map con formato PLINK correspondientes para pruebas estadísticas. Para anotar SNPs, hemos usado un script específico en el lenguaje de programación Python (Python.org, 2021). Este script toma el archivo de resultados y genera una hoja de cálculo de Excel en la que cada pestaña contiene la anotación de los resultados de cada análisis realizado (diferentes modelos genéticos, regresiones lineales o logísticas, modelos lineales brutos o con covariables, etc.). De acuerdo con ello, hemos realizado estudios de asociación crudos y ajustados por variables de confusión para cada SNP con las variables dependientes de interés. Hemos considerado un modelo genético aditivo de manera que para cada SNP hemos computado el número de alelos menores como 0, 1 y 2 y estimado la beta. En función de si la variable dependiente era continua o categórica, hemos utilizado modelos de regresión lineal o de regresión logística, respectivamente. Las

variables de ajuste han sido progresivamente: sexo, edad, diabetes, IMC y otras de interés que se especifican en cada modelo. Como variables dependientes hemos empleado el cronotipo, la duración del sueño entre semana y fin de semana y variables antropométricas. No se ha realizado ajuste por comparaciones múltiples porque muchos de los SNPs estaban en desequilibrio de ligamiento, y además nuestro tamaño de muestra es pequeño en comparación con otros estudios de miles de participantes, y aumentaríamos la tasa de falsos positivos.

### **3.6.3 Análisis epigenéticos**

Existen distintos reguladores epigenéticos (Corella D et al, 2017). Para esta Tesis, hemos centrado el estudio en la metilación de citosinas en el ADN. A diferencia de los análisis genéticos, los marcadores epigenéticos no implican un cambio de base en la secuencia de ADN, sino que se trata de la presencia de elementos regulares que actúan modificando la expresión de un gen sin alterar su secuencia.

La metilación se produce por la adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina por acción de las metiltransferasas. La mayoría de las 5-metilcitosinas (5mC) están presentes en los dinucleótidos -CpG-. También existen desmetilasas que se encargarían del proceso inverso de eliminación de los grupos metilo. En general, se postula una correlación inversa entre los niveles de metilación del ADN y la expresión génica, pero existen excepciones, y depende también del tipo celular y del estado del desarrollo, por lo que todavía son necesarias más investigaciones sobre la relación entre hipermetilación o hipometilación y niveles de expresión y funcionalidad de cada gen. Los análisis epigenéticos de metilación también parten de ADN. En nuestro caso, hemos partido de las

mismas muestras de ADN de los participantes en el estudio PREDIMED-Plus en los que hemos realizado el análisis de genotipado. Sin embargo, el proceso de control de calidad es más riguroso y tedioso, y no hemos podido analizar el 100% de ellos.

Al igual que para los análisis genéticos, existen técnicas para analizar la metilación de lugares CpG individuales, sin embargo, estas técnicas son tediosas y caras. Por ello, aunque no hemos realizado un estudio de metilación de epigenoma completo (EWAS) (Campagna MP et al, 2021), sí que hemos empleado para los análisis de metilación un chip de metilación de epigenoma completo. El chip seleccionado ha sido el Infinium Methylation EPIC array que incluye unos 850,000 CpG lugares de metilación, proporcionando mayor cobertura que otras versiones anteriores como el de 450K (Vanderlinden LA et al, 2021).

Este chip requiere una cantidad de ADN más alta que el genotipado y también de mejor calidad. Se procesaron 500 ng de ADN en nuestro laboratorio y se realizó la lectura de los chips en el laboratorio especializado de la Erasmus University en Rotterdam (Holanda) aplicando un riguroso control de calidad de acuerdo con los protocolos internacionales (Vanderlinden LA et al, 2021), y descartando todas aquellas cuya conversión con bisulfito fue problemática o que un determinado número de sondas no alcanzaron más del 95% de resultados satisfactorios. Con las muestras que habían superado este filtro de calidad, se siguió el procesado de los archivos iDat utilizando el software Partek Genomics Suite (Partek® Genomics Suite®, Estados Unidos) para el cual poseemos licencia anual. El control de calidad de los chips de metilación fue realizado por el bioinformático de nuestro grupo siguiendo los protocolos estándar. Tras la importación de los files se excluyeron las sondas con  $p \geq 0,05$  y se realizó la normalización. Para ello, se eligió la denominada normalización funcional, que es la implementada en el paquete minfi de bioconductor (Campagna

MP et al, 2021; Vanderlinden LA et al, 2021). Incluye la NOOB (normal-exponential out-of-band) correction. También se realizó una corrección por batch effect, ya que no todas las muestras caben en el mismo chip ni se procesan el mismo día. Se siguieron aplicando controles de calidad estándar como filtros excluyendo sondas problemáticas para minimizar los errores en los posteriores análisis estadísticos.

En lugar de utilizar todas las sondas que pasaron los controles de calidad, nuestro estudio se centró en el análisis de los lugares de metilación que se encuentran en los genes seleccionados por su relevancia en el cronotipo y sueño. Hemos empleado la misma lista de genes que para los análisis de genotipado: ARNTL, ARNTL2, NPAS2, CLOCK, CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3, RORA, RO RB, RORC, NR1D1, NR1D2, NFIL3, BHLHE40, BHLHE41, CSNK1D, CSNK1E y TIMELESS (Maukonen M et al, 2020). En el estudio de Maukonen et al, (2020), no realizaron análisis de metilación como en nuestro caso, siendo en este sentido pioneros en estos análisis. Tras identificar los lugares CpG presentes en estos genes, se elaboró una base con estos lugares candidatos seleccionados y se procedió a realizar los estudios de asociación con los fenotipos de interés.

A diferencia de los análisis genómicos, los análisis epigenómicos son más problemáticos (Wei S et al, 2021), ya que dependen del tipo de células analizadas (difiere la metilación en la sangre, piel, hígado, tejido adiposo, etc.). En nuestro caso, el ADN procedía de sangre, y concretamente de leucocitos. En estos casos, existen dos opciones. Una de ellas, si no se dispone de la medida de leucocitos circulantes, es utilizar el algoritmo propuesto por Houseman et al (2012), que permite derivar el número de los distintos tipos de leucocitos y ajustar por ellos los modelos estadísticos. Aunque este ajuste por los distintos tipos celulares es ampliamente utilizado, su aplicación debe realizarse con cautela porque

también se ha descrito que debido a la multicolinealidad que causan en los modelos estadísticos los ajustes por estas variables altamente correlacionadas, puede distorsionar las asociaciones y dar lugar a falsos positivos (Barton SJ et al, 2019). Por ello, en nuestro caso, en lugar de derivar los tipos de leucocitos con el algoritmo de Houseman, al disponer del dato de los leucocitos totales medidos en las muestras de nuestros participantes en el estudio PREDIMED-Plus-Valencia, hemos empleado el dato del número de leucocitos totales para realizar los ajustes y minimizar la multicolinealidad. Los análisis estadísticos de asociación entre los lugares de metilación seleccionados de los genes del sueño y cronobiología con las variables dependientes de interés, se han realizado también en el módulo de análisis estadístico de Partek Genomics Suite (Partek® Genomics Suite®, Estados Unidos), utilizando el análisis de la covarianza. La metilación de cada CpG es una variable continua que tiene valores que oscilan entre cero y 100%, y se expresa como beta. Un valor mayor de beta indica más metilación. Sin embargo, los análisis estadísticos se prefieren realizar con los denominados valores M en lugar de los valores beta de metilación, ya que se consigue una mejor distribución estadística. El módulo de análisis estadístico de Partek realiza automáticamente dicha conversión. La relación entre ellos es:  $M = \log_2 (B/(1-B))$  (Vanderlinden LA et al, 2021).

En los estudios de asociación hemos analizado la relación entre la metilación de las CpG en los genes seleccionados y las variables de sueño, cronotipo y otras de interés como IMC y diabetes. Los modelos se han ajustado inicialmente por batch effect y leucocitos y posteriormente por sexo, edad, diabetes e IMC cuando resultara pertinente. No se ha realizado corrección por comparaciones múltiples debido al reducido tamaño de muestra y la correlación entre lugares CpG del mismo gen con el objetivo de minimizar falsos negativos. Para las variables continuas se ha calculado

el coeficiente de correlación parcial entre la metilación de cada CpG analizada y el fenotipo de interés. Esta correlación puede ser directa o inversa.

### **3.7 Otros análisis estadísticos**

Además de los análisis estadísticos para los estudios de asociación genéticos y epigenéticos, hemos realizado otros análisis estadísticos de asociación con otras variables no genómicas tanto en población PREDIMED-Plus-Valencia como en población joven. Tras informatizar los datos y someterlos a control de calidad para detectar outliers, errores de codificación, etc; se realizaron los análisis estadísticos con el paquete estadístico SPSS, versión 25.0 para Windows (SPSS Chicago, IL), integrando los datos recopilados a partir de los distintos cuestionarios, así como las variables obtenidas mediante analítica, antropométricas y de presión arterial. En primer lugar, se analizaron los estadísticos descriptivos de ambas poblaciones estudiadas para poder caracterizarlas. Además, se aplicó la perspectiva de género siempre que fuera posible y se analizaron las diferencias entre hombres y mujeres. En el caso de las variables continuas o cuantitativas, se calculó la media y la desviación típica, comprobándose la normalidad de las variables mediante gráficos de distribución de frecuencias. Cuando la variable no mostró normalidad, se aplicó una transformación logarítmica. Se empleó una prueba t-Student para comparar medias de dos grupos independientes, previa determinación de la homogeneidad de las varianzas mediante el test de Levene, y el test ANOVA para la comparación de medias de más de dos grupos. Las variables categóricas se expresaron en porcentaje. En la comparación de porcentajes se utilizó el test Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ). En función del tipo de la

---

variable dependiente (continua o categórica, se aplicaron técnicas de regresión lineal o de regresión logística), en ambos casos se utilizaron modelos univariantes y multivariantes para el ajuste por posibles factores de confusión. Estos análisis se realizaron de manera similar en la población PREDIMED-Plus y en la población joven. En el apartado de resultados se detallan los modelos empleados en cada caso con sus respectivos ajustes multivariantes y estratificaciones por sexo o por otras variables si es pertinente. Se consideró que las diferencias encontradas eran estadísticamente significativas cuando el p-valor obtenido mediante los correspondientes tests era menor de 0,05.

## **4. Resultados**

### **4.1 Generalidades**

La presentación de los resultados se ha organizado de manera secuencial, presentando en primer lugar los resultados obtenidos en la población mediterránea más joven, y posteriormente los resultados obtenidos en población mediterránea de edad avanzada con SM. Ambas poblaciones se han reclutado en la Comunidad Valenciana, coordinadas por el mismo grupo de investigación en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, y utilizando los mismos cuestionarios para los aspectos comunes a comparar. Los análisis genéticos y epigenéticos solo se han realizado en la muestra con SM.

### **4.2 Análisis de variables cronobiológicas y de salud en población mediterránea joven**

#### **4.2.1 Características generales de la población**

La muestra total de la población es de 751 individuos. La media de edad es de  $21,56 \pm 4,91$  años, siendo la edad mínima 17 y la máxima 66 (n=743). A pesar de esta edad máxima de 66 años, la mayoría (98,7%) de esta población joven tiene una edad inferior a 40 años. La media del peso es de  $62,71 \pm 11,01$  kg (n=744). La media de la altura es de  $1,69 \pm 0,08$  metros y la del IMC es  $21,79 \pm 2,73$  kg/m<sup>2</sup> (n=732). El 69,5% de la muestra lo conforman mujeres y el 30,5% restante son varones. El estado civil del

97,5% de la muestra con datos para esta pregunta es soltero, mientras que el 2,5% de las personas están casadas.

Un total de 695 personas son no fumadoras (93%), mientras que existen 52 fumadores, que comprenden solamente el 7% de la muestra ( $n=747$ ). La media de cigarrillos que fuman las personas con hábito tabáquico son  $6,10 \pm 5,14$  y la media de años que llevan fumando es de  $4,89 \pm 4,95$ . Hay un total de 43 personas (6%) que son exfumadores. La media que hace que abandonaron este hábito es de  $3,52 \pm 4,46$  años.

La mayoría de la muestra total analizada en esta población (más del 95%) son estudiantes universitarios, siendo el resto PAS, y otro personal universitario. La mayoría de estudiantes universitarios cursan estudios de grado (más del 95%), y el resto de postgrado.

Respecto al estrés que les produce el trabajo, el 48,8% afirma que le produce mucho estrés. El 24,4% afirmaría que el trabajo le produce un estrés normal, el 17,7% muchísimo y, por último, el 7,9% y el 1,3% de la muestra alegaría poco estrés y nada de estrés, respectivamente. Los niveles de estrés que les produciría la vida cotidiana serían considerablemente menores que los producidos a causa del trabajo. El 36,4% de la muestra dice tener un estrés normal, un 29,9% poco estrés, el 17,4% mucho, el 10,3% nada y finalmente hay un 6,1% que poseería muchísimo estrés a causa de la vida cotidiana.

En cuanto a la presencia de patologías en el presente y en el pasado, la mayoría de la muestra (53,2%) carecería de alguna enfermedad en la actualidad. Entre las patologías más comunes se encontrarían el estrés, que lo padecería un 9,2% de la muestra, seguido de patologías relacionadas con el aparato respiratorio o alergias (6%) y ansiedad (4,8%). En cuanto a las patologías sufridas en el pasado, también la mayoría de la muestra (58%) no habría padecido ninguna enfermedad.

El 70,4% no toma en la actualidad ningún tipo de medicamento. La media de tiempo de tratamiento con estos fármacos de la muestra sería de  $4,02 \pm 5,42$  años. La gran mayoría de la población (93,9%) camina todos los días al menos 20 minutos y un 80,6% piensa que su alimentación es saludable.

#### 4.2.1.1 Características generales de la población según características sociodemográficas, antropométricas y de salud

##### -Sexo

En cuanto a las variables de edad, peso, talla e IMC respecto al sexo (Tabla 4.1), sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en las distintas variables ( $p < 0,001$ ), excepto para la edad ( $p = 0,075$ ).

Tabla 4.1 Media de variables antropométricas por sexo.

	<b>Población total (n=744)</b>	<b>Hombres (n=222)</b>	<b>Mujeres (n=506)</b>	
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	<b>P*</b>
Edad (años)	21,56 $\pm$ 4,91	22,13 $\pm$ 5,97	21,34 $\pm$ 4,23	0,075
Peso (kg)	62,71 $\pm$ 11,01	73,09 $\pm$ 9,53	57,95 $\pm$ 8,11	<b>&lt;0,001</b>
Talla (m)	1,69 $\pm$ 0,08	1,78 $\pm$ 0,06	1,65 $\pm$ 0,05	<b>&lt;0,001</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,79 $\pm$ 2,73	23,06 $\pm$ 2,62	21,21 $\pm$ 2,60	<b>&lt;0,001</b>

*P\**: Valor P (T-student) en la comparación de las variables por sexo. *DE*: Desviación estándar.

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) respecto al estrés que les produce el trabajo. El porcentaje de personas que afirman poseer poco estrés es superior en los hombres

(14,9%), frente al 5% de las mujeres. Sin embargo, el porcentaje de personas a las que les produce mucho estrés el trabajo, es mayor en el sexo femenino (51,3%) que en el masculino (42,6%).

No obstante, estas diferencias no se observan respecto al estrés que les produce la vida ( $p=0,122$ ), aunque el porcentaje de hombres a los que les causa poco estrés la vida cotidiana es mayor que en las mujeres (35,4% vs. 27,6%) y el porcentaje respecto a las personas que les produce mucho estrés la vida cotidiana es mayor en las mujeres (19,4%) que en los hombres (12,5%). Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas por sexo respecto a las patologías actuales ( $p=0,401$ ) y las del pasado ( $p=0,378$ ).

En cuanto al uso de medicación, sí que se contemplan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,015$ ). El 21,9% de los hombres tomaría medicación actualmente, mientras que en las mujeres ese porcentaje se eleva hasta el 32,9%. También se observan diferencias en cuanto al tipo de medicación consumida ( $p=0,001$ ), siendo los anticonceptivos el tipo de medicación más frecuente en el sexo femenino (50%), seguido de los fármacos antidepresivos (8,8%) y suplementos de hierro y fármacos antiacné, ambos con un porcentaje del 3,8%. En los hombres los fármacos más usuales fueron los antihistamínicos (13,6%), seguido de fármacos antihipertensivos, antidepresivos, vitaminas, fármacos para la función tiroidea y fármacos para el tratamiento de la caída del cabello; suponiendo cada uno de ellos un 9,1%.

### **-Edad**

Se creó una nueva variable categórica para ver si existen diferencias por la edad. Dado que prácticamente el total de la muestra lo engloban estudiantes, se decidió dividir a la muestra a partir del punto de corte de la media ( $21,56 \pm 4,91$  años). Se agruparon los participantes de 17 a 21 años,

por un lado, y los de 22 a 66 por otro. Se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al peso y el IMC (Tabla 4.2).

Tabla 4.2 Frecuencia de distintas variables antropométricas por edad.

	<b>Población total (n=744)</b>	<b>Edad 17-21 (n=414)</b>	<b>Edad 22-66 (n=324)</b>	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	<b>P*</b>
Media de edad (años)	21,56±4,91	18,94±0,80	24,93±5,86	<b>&lt;0,001</b>
Peso (kg)	62,71±11,01	61,80±10,40	63,74±11,69	<b>0,019</b>
Talla (m)	1,69±0,08	1,69±0,85	1,69±0,87	0,632
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,79±2,73	21,48±2,58	22,15±2,87	<b>0,001</b>

*P\**: valor *P* (*T*-student) en la comparación de las variables por edad. *DE*: Desviación estándar.

En cuanto al resto de variables, hay diferencias estadísticamente significativas en algunas de ellas (Tabla 4.3). Tanto el porcentaje de solteros como el de estudiantes es mayor en el grupo de población de edad más joven, así como el porcentaje de estudiantes que estudian un grado universitario. La percepción de llevar a cabo una alimentación saludable también es mayor en el grupo de edad más joven. Sin embargo, el porcentaje de exfumadores es mayor en el grupo de población de mayor edad. Por otro lado, el grado de estrés es percibido en mayor medida por la población más joven. Tanto el producido por el trabajo ( $p < 0,001$ ), como por la vida cotidiana ( $p = 0,001$ ).

Tabla 4.3 Frecuencia de distintas variables categóricas por edad.

	<b>Edad 17-21 (%)</b> <b>(n=410)</b>		<b>Edad 22-66 (%)</b> <b>(n=321)</b>		<b>P*</b>
	Solteros	Casados	Solteros	Casados	
Estado civil	99,1	0,9	96,3	3,7	<b>0,047</b>
Exfumadores	Sí 3,9	No 93,3	Sí 8,8	No 88,7	<b>0,024</b>
Estudiantes	Sí 100	No 0	Sí 88	No 12	<b>&lt;0,001</b>
Grado/Posgrado	Grado 100	Posgrado 0	Grado 83,7	Posgrado 16,3	<b>&lt;0,001</b>
Alimentación saludable	Sí 81	No 15,6	Sí 79,8	No 19,9	<b>0,015</b>

*P\** valor obtenido mediante un test de Chi- Cuadrado para comparar porcentajes entre grupos de edad.

### **-IMC**

Para analizar diferentes variables cuantitativas en función del IMC de la población, se dividió a ésta en dos categorías, según tuvieran un IMC menor de 25 (normopeso), o un IMC igual o superior a esta cifra, que englobaría individuos con sobrepeso u obesidad en sus diferentes grados. Los individuos de esta última categoría tienen más edad y peso que los que poseen un IMC menor de 25 ( $p=0,001$  y  $p<0,001$ , respectivamente).

En cuanto a las variables categóricas, se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo ( $p < 0,001$ ), siendo mayor el porcentaje de mujeres en la categoría de normopeso y el de hombres en la categoría de sobrepeso u obesidad. El 79% de los hombres tendría normopeso, mientras que el 21% padecería sobrepeso u obesidad. En las mujeres la gran mayoría (92,3%) poseen normopeso y solo el 7,7% tienen sobrepeso u obesidad (Figura 4.1).

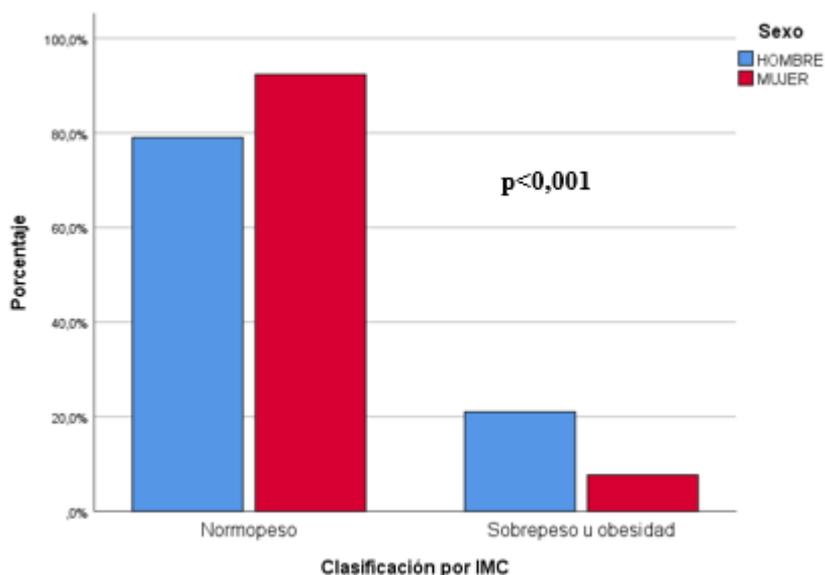


Figura 4.1 Distribución de hombres y mujeres en las dos categorías creadas según IMC.

También se observaron estas diferencias respecto a la presencia de patologías en la actualidad ( $p = 0,017$ ) y a la percepción de si su alimentación es o no saludable ( $p = 0,026$ ), ya que un 29,4% de la población con sobrepeso u obesidad opina que su alimentación no es saludable, frente al 16,2% en la población con normopeso.

## 4.2.2 Características del estilo de vida en la población estudiada

### -Actividad física

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el peso, la talla, la edad y el IMC en la muestra, dividiendo ésta entre quienes caminan cada día al menos 20 minutos y quienes no lo hacen. Tampoco se observan diferencias en el peso e IMC tras ajustar por sexo y edad (Tabla 4.4).

Tabla 4.4 Medias de distintas variables antropométricas según la AF.

	<b>Población total (n=744)</b>	<b>Sí camina 20 minutos al día (n=462)</b>	<b>No camina 20 minutos al día (n=30)</b>		
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	<b>P*</b>	<b>P**</b>
Peso (kg)	62,71±11,01	62,83±11,11	61,77±10,11	0,616	0,310
Talla (m)	1,69±0,08	1,68±0,08	1,69±0,07	0,905	
Edad	21,79±2,73	21,76±4,01	22,77±5,41	0,196	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,79±2,73	21,90±2,76	21,50±2,57	0,450	0,255

*P\**: valor *P* (*T*-student) en la comparación de las variables por AF. *P\*\**: valor *P* tras ajustar por sexo y edad. *DE*: Desviación estándar.

Respecto a las variables categóricas (sexo, estado civil, fumador, exfumador, enfermedad actual y en el pasado, estrés que le produce tanto el trabajo como la vida, alimentación saludable, medicación actual y tipo de medicación) tampoco se hallan estas diferencias con ninguna variable.

### **-Adherencia a la dieta mediterránea**

La medida de adherencia a la DM fue de  $8,49 \pm 2,05$  puntos en global ( $8,11 \pm 2,19$  puntos en hombres y  $8,66 \pm 1,96$  puntos en las mujeres,  $p=0,006$ ). Se consideró alta adherencia a la DM las puntuaciones totales obtenidas a través del cuestionario de adherencia a la DM de 14 ítems con valores iguales o superiores a 9, y los valores iguales o inferiores a 8 se interpretaron como una baja adherencia a la DM. En la Tabla 4.5 se presentan cada uno de los alimentos que forman parte de la escala de 14 puntos de adherencia a la DM, y si su consumo alcanza o no el requisito de adherencia. Se observó que las mujeres consumían más verduras ( $p=0,003$ ) y menos carnes rojas ( $p<0,001$ ) y bebidas azucaradas ( $p=0,010$ ) que los hombres. Por otro lado, el porcentaje de individuos que cumplían las recomendaciones sobre consumo de legumbres fue mayor en los hombres que en las mujeres (49% vs. 40,4%), rozando la significancia estadística ( $p=0,079$ ).

Tabla 4.5 Diferencias en el cuestionario de 14 puntos de adherencia a la DM en población total y por sexo.

CADM	Población total (n=483)		Hombres (n=149)		Mujeres (n=334)		P*
	Sí (%)	No (%)	Sí (%)	No (%)	Sí (%)	No (%)	
AOVE	93,2	6,8	91,3	8,7	93,7	6,3	0,333
Cucharadas de AOVE	60,8	39,2	57,7	42,3	62,0	38,0	0,376
Verdura	68,6	31,4	59,1	40,9	72,8	27,2	<b>0,003</b>
Fruta	46,9	53,1	51,0	49,0	45,3	54,7	0,250
Carne roja	64	36	52,3	47,7	69,2	30,8	<b>&lt;0,001</b>
Mantequilla	75,8	24,2	73,8	26,2	76,3	23,7	0,551
Bebidas azucaradas	72,2	27,8	64,4	35,6	75,7	24,3	<b>0,010</b>
Vino	2,2	97,8	2,0	98,0	2,4	97,6	0,792
Legumbres	42,8	57,2	49,0	51,0	40,4	59,6	0,079
Pescado	40,4	59,6	36,5	63,5	42,0	58,0	0,252
Repostería comercial	59,4	40,6	54,4	45,6	61,1	38,9	0,162
Frutos secos	49,6	50,4	45,6	54,4	51,8	48,2	0,211
Carnes	77,6	22,4	76,5	23,5	78,4	21,6	0,637
Sofrito	81,8	18,2	83,2	16,8	81,4	18,6	0,637

*P\**: valor obtenido aplicando un test Chi-cuadrado para comparar los porcentajes entre hombres y mujeres. CADM: Cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea de 14 puntos. AOVE: AOVE como principal grasa para cocinar; Cucharadas de AOVE: 4 o más cucharadas de AOVE al día; Verdura: 2 o más raciones de verdura al día; Fruta: 3 o más raciones de fruta al día; Carne roja: Menos de 1 ración de carne roja al día; Mantequilla: Menos de 1 ración al día de

*mantequilla, margarina o nata; Bebidas azucaradas: Menos de 1 ración de bebidas azucaradas al día; Vino: 7 o más vasos de vino a la semana; Legumbres: 3 o más raciones de legumbres a la semana; Pescado: 3 o más raciones de pescado a la semana; Repostería comercial: Menos de 2 raciones a la semana de repostería comercial; Frutos secos: 3 o más raciones de frutos secos a la semana; Carnes: Consumo preferente de carne blanca frente a la carne roja; Sofrito: 3 o más raciones de sofrito a la semana.*

En las características generales de la población en función de la adherencia a la DM, no se hallan diferencias estadísticamente significativas ni con el peso ni con la talla, así como tampoco por la edad o el IMC (Tabla 4.6).

Tabla 4.6 Media de distintas variables antropométricas según la adherencia a la DM.

	<b>Población total (n=744)</b>	<b>Alta adherencia DM (n=257)</b>	<b>Baja adherencia DM (n=237)</b>		
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	<b>P*</b>	<b>P**</b>
Peso (kg)	62,71±11,01	62,83±11,12	62,88±11,09	0,957	0,073
Talla (m)	1,69±0,08	1,69±0,08	1,69±0,09	0,805	
Edad	21,79±2,73	20,32±4,37	20,79±5,31	0,285	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,79±2,73	21,73±2,55	21,92±2,97	0,457	0,939

*P\*:* valor P (T-student) en la comparación de las variables por adherencia o no a la DM. *P\*\*:* valor P de comparación de medias tras ajustar por sexo y edad. *DE:* Desviación estándar.

Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas tras ajustar por sexo y edad. Sin embargo, tras este ajuste se roza la significancia estadística ( $p=0,073$ ) respecto al peso. Tras estratificar por sexo, se observa que la diferencia en éste se observa en los hombres, siendo los hombres con alta adherencia a la DM los que tienen una mayor media en el peso ( $75,28\pm 9,84$ ) frente a los que poseen una baja adherencia a la DM ( $70,57\pm 10,03$ ),  $p=0,005$ .

Respecto a las variables categóricas, sí se observan estas diferencias por sexo ( $p=0,017$ ), enfermedad actual ( $p=0,026$ ) y si consideran si su alimentación es o no saludable ( $p<0,001$ ) (Tabla 4.7).

Tabla 4.7 Porcentajes de variables categóricas según la adherencia a la DM.

	<b>Alta adherencia DM (%) (n=258)</b>		<b>Baja adherencia DM (%) (n=234)</b>		<b>P*</b>
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	
Sexo	26,2	73,8	36,2	63,8	<b>0,017</b>
Enfermedad actual	Sí 47,6	No 52,4	Sí 45,6	No 54,4	<b>0,026</b>
Alimentación saludable	Sí 87,2	No 10,5	Sí 70,9	No 25,2	<b>&lt;0,001</b>

*P\** valor obtenido mediante un test de Chi- Cuadrado para comparar porcentajes entre las personas adherentes a la DM y las no adherentes a este patrón dietético.

Además, en relación con el cumplimiento de las recomendaciones sobre consumo de verduras por parte de los individuos, los hombres tienen menos asociación con el consumo de dichos alimentos (OR=0,54 IC95%

(0,36-0,81)  $p=0,003$ ). Por el contrario, los sujetos que caminan al menos 20 minutos al día, presentan mayor probabilidad de cumplir con el consumo de verduras (OR=3,60 IC95% (1,17-11,1)  $p=0,026$ ).

### -Tabaco

En cuanto al consumo de tabaco, los fumadores tienen mayor media de peso que las personas sin este hábito ( $p=0,060$ ), rozando la significancia estadística. Respecto al IMC sí se observa ésta, siendo los consumidores de esta sustancia los que poseen mayor IMC ( $p=0,037$ ). No obstante, tras ajustar por sexo y edad no se observan diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4.8).

Tabla 4.8 Medias del peso, talla, edad e IMC según el consumo de tabaco.

	<b>Población total (n=744)</b>	<b>No fumadores (n=690)</b>	<b>Fumadores (n=52)</b>		
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	<b>P*</b>	<b>P**</b>
Peso(kg)	62,71±11,01	62,50±11,00	65,48±10,86	0,060	0,245
Talla(m)	1,69±0,08	1,69±0,08	1,70±0,09	0,421	
Edad	21,79±2,73	21,48±4,84	22,73±5,80	0,078	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,79±2,73	21,73±2,73	22,56±2,59	<b>0,037</b>	0,176

*P\**: valor *P* (*T*-student) en la comparación de las variables por tabaco. *P\*\**: valor *P* de comparación de medias tras ajustar por sexo. *DE*: Desviación estándar.

También se observan estas diferencias en si consideran si su alimentación es saludable o no. El 81,8% de los no fumadores considera que su alimentación es saludable, mientras que ese porcentaje disminuye al 66,7% entre los fumadores ( $p=0,048$ ).

### 4.2.3 Estudio de las variables cronobiológicas

Las principales variables cronobiológicas que se estudian en este apartado son la duración del sueño, el *jetlag* social, la calidad del sueño y otras dimensiones del sueño como la latencia o la eficiencia de éste, la somnolencia diurna y la tipología circadiana. En primer lugar, se desarrollan descriptivamente para más tarde detallar las asociaciones entre ellas, así como con el cuestionario de 14 puntos de adherencia a la DM.

#### 4.2.3.1 Duración del sueño y *jetlag* social

La media de las horas totales dormidas fue de  $6,52 \pm 0,89$  horas (6 horas y 31 minutos). No se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo ( $p=0,912$ ). La media de las horas totales dormidas en los hombres fue de  $6,51 \pm 0,96$  horas y de  $6,51 \pm 0,85$  horas en las mujeres.

En los días de entre semana, la media de la hora de acostarse fueron las  $23,98 \pm 0,86$  (23:58 horas). Sin embargo, en los días de fin de semana, ésta se retrasó hasta las  $24,89 \pm 1,04$  horas (las 12 de la madrugada y 53 minutos). Por otro lado, la media de la hora de levantarse en los días laborables fue  $7,20 \pm 0,76$  horas (07:12h), mientras que la misma hora en los fines de semana se aplazó hasta las  $9,16 \pm 1,27$  horas (las 9 horas y 9 minutos de la mañana). La mayoría (82,5%), logra conciliar el sueño antes de media hora y no toma ningún medicamento (84,7%) ni terapia alternativa (77,1%) para dormir.

Respecto al *jetlag* social, la media de la muestra fue de  $1,48 \pm 0,90$  horas, lo que quiere decir que hay casi una hora y media de diferencia entre el punto medio de las horas de sueño entre el fin de semana y los días de entre semana.

A partir de la resta entre el punto medio de sueño de los días de fin de semana y ese mismo punto en los días laborables, se creó una nueva variable de intervalo de acuerdo a la bibliografía hallada (McMahon DM et al, 2018). Se hizo una distribución entre los que poseían un *jetlag* social menor de dos horas y los que poseían este valor o más, ya que no se han establecido puntos de corte clínicamente relevantes para este parámetro, pero sí se ha observado en diferentes estudios que las personas con un *jetlag* social de 2 horas o más tienen malos resultados en diferentes componentes de la salud. En este estudio se observó que el 69,6% de la muestra tuvo un *jetlag* social menor de 2 horas, mientras que el 30,4% tuvo un *jetlag* social de 2 o más horas.

Respecto a las horas de acostarse y levantarse, tanto entre semana como en el fin de semana, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre un grupo y otro en todos los componentes excepto en la hora de acostarse en los días de entre semana. Los sujetos con menos *jetlag* social se levantan más tarde los días de entre semana, mientras que se acuestan y se levantan más pronto en los días de fin de semana. También duermen más horas que los individuos con mayor *jetlag* social. Las diferencias se observaron también al ajustar por sexo y edad (Tabla 4.9).

Tabla 4.9 Media de la hora de acostarse y levantarse tanto los días de entre semana como en los días de fin de semana y total de horas dormidas entre los individuos con un *jetlag* social de menos de 2 horas y de 2 horas o más.

	JLS < 2h	JLS ≥ 2h	P*	P**
	Media ± DE	Media ± DE		
HAS	23,91±0,74	23,89±0,80	0,782	0,988
HLS	7,25±0,72	7,05±0,57	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>
HAF	24,56±0,84	25,66±1,04	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
HLF	8,63±0,93	10,39±1,06	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
HS	6,60±0,79	6,38±0,82	<b>0,006</b>	<b>0,009</b>

*P\**: valor *P* (*T*-student) en la comparación de la hora de acostarse y de levantarse de los días de entre semana y los días de fin de semana y el total de horas dormidas entre sujetos con un *jetlag* social menor de 2 horas e individuos con un *jetlag* social de 2 horas o más. *P\*\**: valor *P* tras ajustar por sexo y edad. *DE*: Desviación estándar. *HAS*: Hora de acostarse los días de entre semana; *HLS*: Hora de levantarse los días de entre semana; *HAF*: Hora de acostarse los días de fin de semana; *HLF*: Hora de levantarse los días de fin de semana; *HS*: Horas de sueño dormidas.

En cuanto a la duración del sueño, se dividió a los participantes entre los que dormían menos de 7 horas, los que duermen entre 7 y 9, y por último las personas que dormirían más de 9 horas, de acuerdo con las recomendaciones de la Fundación Nacional del Sueño, que pauta entre 7 y 9 horas de sueño a las personas de entre 18 y 64 años para conseguir una salud óptima (Dashti HS et al, 2015c).

Tras esta clasificación, se observa que el 53,8% de la muestra duerme menos de 7 horas y el 43,4% duerme entre 7 y 9 horas. Solo el 0,1% de la muestra duerme más de 9 horas.

#### 4.2.3.1.1 Estudio de la duración del sueño y jetlag social según características sociodemográficas, antropométricas y de salud

##### -Sexo

Todas las medias de las horas de acostarse y levantarse, tanto en los días laborables como en los días del fin de semana, tuvieron diferencias estadísticamente significativas por sexo, excepto la media de la hora de levantarse en el fin de semana (Tabla 4.10). No se encontraron diferencias por sexo respecto al *jetlag* social y las horas totales dormidas. En relación con el uso de medicamentos u otras terapias para mejorar la conciliación del sueño, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas por sexo ( $p=0,027$  y  $p=0,006$ , respectivamente).

Tabla 4.10 Media de la hora de acostarse y levantarse, tanto los días de entre semana como los del fin de semana por sexo.

	<b>Población total (n=737)</b>	<b>Hombres (n=219)</b>	<b>Mujeres (n=499)</b>	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	<b>P*</b>
HAS	23,98±0,86 (23:58h)	24,12±0,91 (00:07h)	23,92±0,84 (23:55h)	<b>0,004</b>
HLS	7,20±0,77 (07:12h)	7,39±0,83 (07:23h)	7,11±0,70 (07:06h)	<b>&lt;0,001</b>
HAF	24,89±1,04 (00:53h)	25,05±1,14 (01:03h)	24,83±0,99 (00:49h)	<b>0,033</b>
HLF	9,16±1,27 (09:09h)	9,34±1,46 (09:20h)	9,08±1,18 (09:04h)	0,061
HS	6,52±0,89 (06:31h)	6,51±0,96 (06:30h)	6,51±0,85 (06:30h)	0,912
JLS	1,48±0,90	1,49±0,99	1,47±0,86	0,831

*P\**: valor *P* (*T-student*) en la comparación de las variables entre hombres y mujeres. *DE*: Desviación estándar. *HAS*: Hora de acostarse los días de entre semana; *HLS*: Hora de levantarse los días de entre semana; *HAF*: Hora de acostarse los días de fin de semana; *HLF*: Hora de levantarse los días de fin de semana; *HS*: Horas de sueño dormidas; *JLS*: *Jetlag* social.

### **-Edad**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) para la hora de acostarse y la de levantarse en los días laborables y en la hora de levantarse en los días de fin de semana. El grupo de población de 17 a 21 años se acostaría y se levantaría entre semana más tarde que el grupo de mayor edad. Sin embargo, éstos últimos se levantarían más tarde los fines de semana. Se observan también diferencias respecto al *jetlag* social, siendo los más jóvenes los que menor *jetlag* social poseen (Tabla 4.11). No se observaron diferencias por edad respecto al uso de medicación o terapias alternativas para dormir y tardanza en conciliar el sueño.

Tabla 4.11 Media de la hora de acostarse y levantarse, tanto los días de entre semana como los del fin de semana, de las horas dormidas y del *jetlag* social de la población general y por edad.

	<b>Población total (n=737)</b>	<b>Edad 17-21 (n=407)</b>	<b>Edad 22-66 (n=324)</b>	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	<b>P*</b>
HAS	23,98±0,86 (23:58h)	24,12±0,92 (00:07h)	23,80±0,74 (23:48h)	<b>&lt;0,001</b>
HLS	7,20±0,77 (07:12h)	7,32±0,83 (07:18h)	7,04±0,60 (07:02h)	<b>&lt;0,001</b>
HAF	24,89±1,04 (00:53h)	24,84±0,99 (00:50h)	24,94±1,08 (00:56h)	0,289
HLF	9,16±1,27 (09:09h)	8,86±1,20 (08:51h)	9,40±1,28 (09:24h)	<b>&lt;0,001</b>
HS	6,52±0,89 (06:31h)	6,53±0,91 (06:31h)	6,49±0,85 (06:29h)	0,544
JLS	1,48±0,90	1,13±0,72	1,76±0,93	<b>&lt;0,001</b>

*P\**: valor *P* (*T*-student) en la comparación de las variables por edad. *DE*: Desviación estándar. *HAS*: Hora de acostarse los días de entre semana; *HLS*: Hora de levantarse los días de entre semana; *HAF*: Hora de acostarse los días de fin de semana; *HLF*: Hora de levantarse los días de fin de semana; *HS*: Horas de sueño dormidas; *JLS*: *Jetlag* social.

Estas diferencias significativas se confirman tras el análisis de logística binaria simple con estimación de *odds ratio*, que vuelve a informar de la influencia significativa de la edad en el *jetlag* social. Específicamente, con cada año adicional de edad, el riesgo de un *jetlag* social mayor de 2 horas se incrementa un 10% ( $p < 0,001$ ). En el modelo múltiple se mantiene la significancia estadística ( $p < 0,001$ ).

### **-IMC**

Entre las variables de hora de acostarse y de levantarse, tanto en días de entre semana como en los días de fin de semana, la única sin diferencias por sexo es la de levantarse los fines de semana. Por el contrario, según el IMC, ésta fue la única variable con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,040$ ), ya que los individuos con sobrepeso u obesidad se levantan de media los fines de semanas a las  $9,47\pm 1,45$  horas (09:28h), mientras que las personas con normopeso a las  $9,11\pm 1,24$  horas (las 9 horas y 6 minutos de la mañana).

### **-Nivel de estrés**

Se observan diferencias estadísticamente significativas en el estrés percibido por el trabajo en función de si los individuos duermen o no más de 7 horas, siendo los que superan este umbral los que perciben un menor estrés por el trabajo ( $p=0,003$ ). Ocurre lo mismo respecto al estrés que les causa la vida diaria, rozando en esta ocasión la significancia estadística ( $p=0,051$ ).

Los mismo ocurre en función del *jetlag* social, siendo los que poseen un mayor *jetlag* social los que perciben menos estrés por el trabajo ( $p=0,006$ ) y por la vida ( $p=0,005$ ), en comparación con los que tienen un *jetlag* social menor de 2 horas.

#### 4.2.3.1.2 Estudio de la duración del sueño y el *jetlag* social según características del estilo de vida

##### **-Actividad física**

En función de si caminan o no al día al menos 20 minutos, la media de la hora de acostarse los días de fin de semana fue mayor entre los que sí que caminan esos minutos ( $24,91 \pm 1,04$  horas) que los que por el contrario no lo hacen ( $24,51 \pm 1,02$  horas), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,045$ ). Esta fue la única variable con diferencias estadísticamente significativas respecto a la AF.

##### **-Adherencia a la dieta mediterránea**

En función de la adherencia a la dieta mediterránea, los sujetos con alta adherencia duermen más horas ( $6,58 \pm 0,93$ ) y tienen menos *jetlag* social ( $1,10 \pm 0,75$  horas) que los individuos que poseen baja adherencia, que duermen una media de  $6,48 \pm 0,94$  horas y tienen un *jetlag* social de  $1,26 \pm 0,76$  horas. No obstante, no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos ( $p=0,273$  y  $p=0,111$ , respectivamente).

Las personas con alta adherencia al patrón dietético mediterráneo se levantarían de media los días de fin de semana a las  $8,73 \pm 1,12$  horas, mientras que los que poseen baja adherencia se levantarían de media a las  $9,09 \pm 1,28$  horas ( $p=0,021$ ).

##### **-Tabaco**

Se observan diferencias estadísticamente significativas en la hora de acostarse tanto entre semana como en el fin de semana respecto al

consumo de tabaco. Tras ajustar por sexo y edad, estas variables siguen teniendo significancia estadística y además se suman la hora de levantarse en fin de semana y el *jetlag* social. Tras ajustar por sexo, edad, IMC y AF las horas totales de sueño también adquieren significancia estadística (Tabla 4.12). No se observaron diferencias por el consumo de tabaco en cuanto al uso de medicación o terapias alternativas para dormir y tardanza en conciliar el sueño.

Tabla 4.12 Media de la hora de acostarse y levantarse, tanto los días de entre semana como los del fin de semana y de las horas dormidas de la población general y por consumo de tabaco.

	<b>Población total (n=737)</b>	<b>No fumadores (n=683)</b>	<b>Fumadores (n=51)</b>	<b>P*</b>	<b>P**</b>
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE		
HAS	23,98±0,86 (23:58h)	23,96±0,84 (23:57h)	24,31±1,06 (00:18h)	<b>0,030</b>	<b>0,004</b>
HLS	7,20±0,77 (07:12h)	7,20±0,76 (07:11h)	7,26±0,72 (07:15h)	0,565	0,555
HAF	24,89±1,04 (00:53h)	24,84±0,98 (00:50h)	25,60±1,48 (01:36h)	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,001</b>
HLF	9,16±1,27 (09:09h)	9,12±1,22 (09:07h)	9,73±1,81 (09:43h)	0,070	<b>0,017</b>
HS	6,52±0,89 (06:31h)	6,53±0,88 (06:31h)	6,3±1,04 (06:18h)	0,069	0,090 <b>0,041***</b>
JLS	1,48±0,90	1,45±0,86	1,90±1,33	0,069	<b>0,011</b>

*P\**: valor *P* (*T*-student) en la comparación de las variables por consumo de tabaco.

*P\*\**: valor *P* tras ajustar por sexo y edad. *P\*\*\**: valor *P* tras ajustar por sexo, edad, IMC y AF. DE: Desviación estándar. HAS: Hora de acostarse los días de entre semana; HLS: Hora de levantarse los días de entre semana; HAF: Hora de

*acostarse los días de fin de semana; HLF: Hora de levantarse los días de fin de semana; HS: Horas de sueño dormidas; JLS: Jetlag social.*

#### 4.2.3.2 Cronotipo

El cuestionario de Horne y Östberg que mide la tipología circadiana fue completado por 739 individuos. La media de la puntuación total fue de  $48,46 \pm 8,53$ . La puntuación mínima fue de 25 y la máxima de 71.

El cuestionario consta de 19 preguntas, con una determinada calificación por cada respuesta, por la que se obtiene la puntuación total del cuestionario con la que luego se clasifican a los sujetos según su tipología circadiana. Los porcentajes de estos diferentes tipos de cronotipo se observan en la Figura 4.2, en la cual se puede contemplar que domina el cronotipo intermedio.

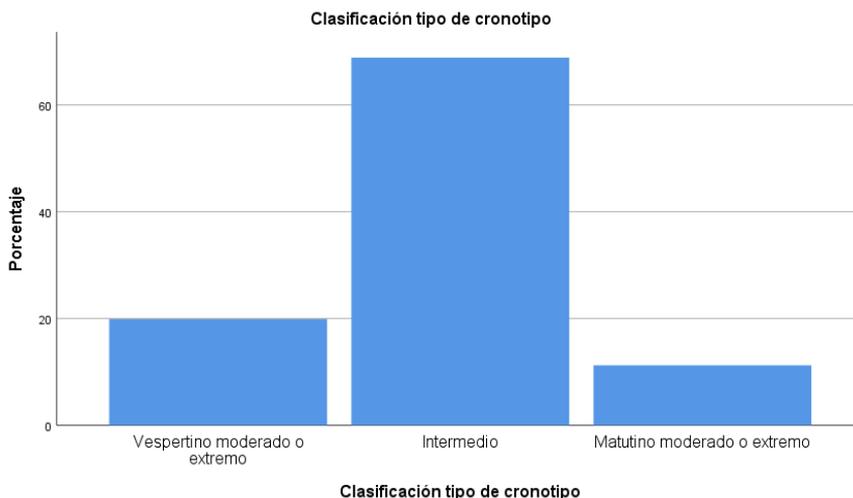


Figura 4.2 Distribución de las diferentes tipologías circadianas.

Asimismo, existen diferencias estadísticamente significativas entre la distribución de las tipologías circadianas según el sexo ( $p=0,027$ ),

observándose en ambos sexos el mayor porcentaje de personas en el cronotipo intermedio, pero siendo ligeramente superior el cronotipo matutino en las mujeres y el vespertino en los hombres (Tabla 4.13).

Tabla 4.13 Distribución de las diferentes tipologías circadianas por sexo.

<b>Tipo de cronotipo</b>	<b>Población total (%) (n=721)</b>	<b>Hombres (%) (n=219)</b>	<b>Mujeres (%) (n=502)</b>	<b>P*</b>
<b>Vespertino extremo</b>	1,9	2,3	1,8	<b>0,027</b>
<b>Vespertino moderado</b>	18	24,2	15,3	
<b>Intermedio</b>	68,7	64,8	70,3	
<b>Matutino moderado</b>	10,8	7,8	12,2	
<b>Matutino extremo</b>	0,6	0,9	0,4	

*P\** valor obtenido mediante un test de Chi- Cuadrado para comparar porcentajes por sexo.

#### **4.2.3.2.1 Estudio del cronotipo según características sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida**

Hubo diferencias por sexo ( $p=0,008$ ), siendo la puntuación total más alta en las mujeres ( $49,01 \pm 8,47$ ) que en los hombres ( $47,18 \pm 8,64$ ), lo que indica un cronotipo más matutino en ellas. El hecho de ser hombre se asociaría al cronotipo vespertino.

Respecto a la edad, se observó mediante modelo lineal tipo regresión, que conforme avanza la edad, aumenta la puntuación total en el cuestionario, por lo que los participantes más longevos tenderían a ser más matutinos ( $B=0,14$  IC95% (0,02-0,27)  $p=0,025$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la tipología circadiana por IMC y AF.

Los individuos con alta adherencia a la DM tuvieron mayor media en la puntuación total del cuestionario de Horne y Östberg ( $49,46 \pm 8,75$ ) que las personas con baja adherencia ( $47,80 \pm 8,22$ ), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,031$ ); por lo que los primeros tendrían un cronotipo más matutino que las personas con una baja adherencia a la DM, como se puede observar en la Figura 4.3.

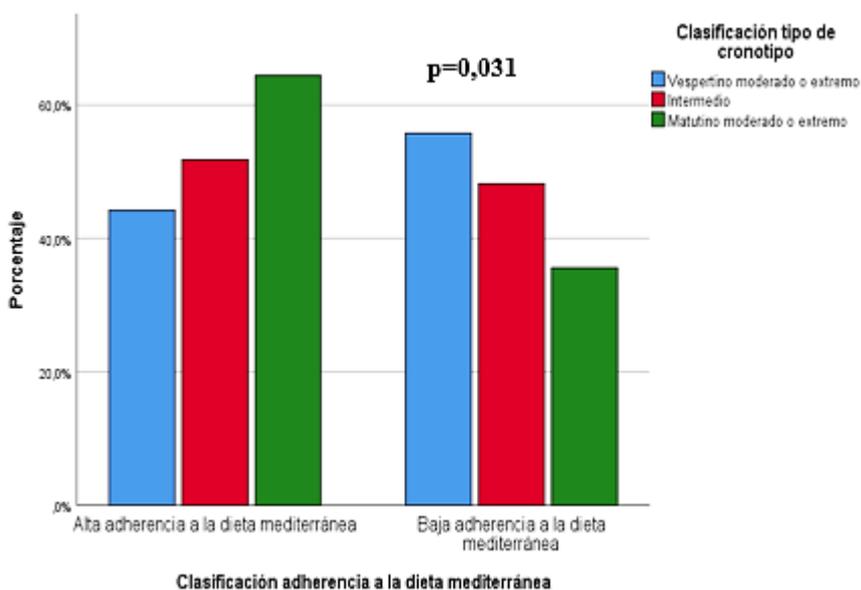


Figura 4.3 Distribución de las diferentes tipologías circadianas según adherencia a la DM.

Por su parte, los fumadores tuvieron una media menor en el cuestionario ( $44,69 \pm 8,90$ ) que los no fumadores ( $48,74 \pm 8,45$ ), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ).

#### 4.2.3.3 Calidad del sueño y somnolencia diurna

El estudio de la calidad del sueño y el grado de somnolencia diurna se realizó mediante la administración de los cuestionarios de índice de calidad del sueño de Pittsburgh y de la escala de somnolencia diurna de Epworth.

Respecto al primero, la muestra fue de 500 individuos, pero la  $n$  de la puntuación completa total del cuestionario fue de 437 individuos.

Como se ha detallado en el apartado de material y métodos, el cuestionario produce siete ítems, que constituyen medidas de diferentes componentes del sueño, como la calidad del sueño, su duración o la latencia de éste, entre otros. Entre los resultados del análisis de los diferentes ítems cabe destacar que la mayoría (56%) de la muestra considera que posee una calidad del sueño bastante buena, pero es mayor el porcentaje de individuos que considera que tiene una calidad del sueño bastante mala (24,1%) que los que la consideran muy buena (16,1%). En cuanto a la latencia del sueño, un 62% es capaz de conciliar el sueño en menos de media hora. Respecto al ítem 3 de duración del sueño, el 43,9% de la muestra duerme entre 6 y 7 horas, seguido del 33% que duerme entre 5 y 6 horas y el 20,3% que supera las 7 horas totales de sueño. La gran mayoría de la muestra (78,7%) posee una eficiencia del sueño igual o superior al 85%, y también una mayoría (79,7%) tiene un sumatorio entre 1 y 9 en el ítem 5 de perturbaciones del sueño, así como una gran parte de la muestra también (80%) no toma ningún tipo de medicación o terapia alternativa para dormir. Finalmente, respecto al ítem 7 de disfunción diurna, solo el 19,7% de la muestra no tuvo episodios de somnolencia diurna.

El sumatorio de estos ítems produce la puntuación total del cuestionario. La media de esta puntuación en esta muestra ha sido de  $6,53 \pm 2,90$ . Se creó una nueva variable para separar las personas con buena

calidad del sueño según el resultado del PSQI (individuos con puntuaciones menores o iguales a 5) y las personas con mala calidad del sueño (individuos con puntuaciones superiores a 5) (Spira AP et al, 2012; Carralero P et al, 2013). La mayoría de la muestra (58,4%) poseería puntuaciones totales en el PSQI mayores de 5, por lo que más de la mitad de la muestra tiene una mala calidad del sueño.

Se observó una asociación de las variables hora de acostarse y de levantarse, número de horas dormidas, número de horas que pasa en la cama, porcentaje de la eficiencia del sueño y puntuación total del PSQI con el ítem 1, que se refiere a la calidad del sueño (Tabla 4.14).

Tabla 4.14 Media de variables del PSQI según el grado de calidad de sueño de la población.

	<b>Muy buena calidad del sueño (n=80)</b>	<b>Calidad del sueño bastante buena (n=279)</b>	<b>Calidad del sueño bastante mala (n=120)</b>	<b>Muy mala calidad del sueño (n=19)</b>	<b>P*</b>
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
HA	24,00±1,21 (00:00h)	24,02±0,87 (00:01h)	24,25±1,04 (00:15h)	24,80±1,17 (00:48h)	<b>0,003</b>
HL	7,37±1,13 (07:22h)	7,42±0,86 (07:25h)	7,31±0,92 (07:18h)	6,75±0,79 (06:45h)	<b>0,019</b>
HS	6,99±0,90 (06:59h)	6,78±0,81 (06:46h)	6,15±0,86 (06:09h)	5,42±1,26 (05:25h)	<b>&lt;0,001</b>
HPC	7,38±1,20 (07:22h)	7,40±0,95 (07:24h)	7,06±1,17 (07:03h)	6,02±1,32 (06:01h)	<b>&lt;0,001</b>
ES	97,61±26,36	92,19±9,56	88,16±12,64	92,56±30,04	<b>0,001</b>
PPSQI	3,68±1,82	5,82±1,73	9,40±2,32	12,13±2,90	<b>&lt;0,001</b>

*P\**: valor *P* en la comparación de las variables estudiadas con los diferentes grados de calidad del sueño. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según la calidad del sueño. *DE*: Desviación estándar. *HA*: Hora de acostarse; *HL*: Hora de levantarse; *HS*: Horas dormidas; *HPC*: Horas que pasa en la cama; *ES*: Porcentaje de eficiencia del sueño; *PPSQI*: Puntuación total en el cuestionario *PSQI*.

Dividiendo por calidad del sueño entre los individuos que duermen menos de 7 horas y más de estas horas, se observa una prevalencia mayor de personas que tienen peor calidad del sueño entre los que duermen menos de 7 horas ( $p < 0,001$ ) (Figura 4.4).

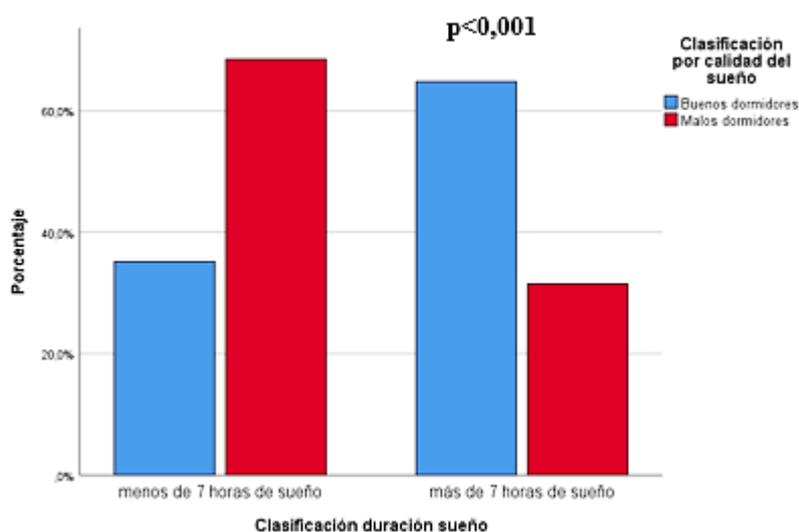


Figura 4.4 Distribución de buenos y malos dormidores según la duración total de horas de sueño.

Respecto al estudio de la somnolencia diurna, evaluado mediante la ESS, la muestra total fue de 494 individuos. La media de la puntuación

total de la escala fue de  $8,88 \pm 3,96$ , siendo el valor mínimo 0 y el máximo 20. Se creó una nueva variable para evaluar la somnolencia diurna, ya que puntuaciones iguales o menores a 10 indican una somnolencia diurna normal y puntuaciones de 11 o más indican una somnolencia diurna excesiva (Hassan I, 2012). El 65% de la muestra obtuvo puntuaciones iguales o menores a 10, por lo que más de la mitad de la muestra tendría una somnolencia diurna en un rango de normalidad.

#### **4.2.3.3.1 Estudio de la calidad del sueño y la somnolencia diurna según características sociodemográficas, antropométricas y de salud**

##### **-Sexo**

Respecto a la ESS, se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo ( $p=0,011$ ), siendo la puntuación mayor en las mujeres ( $9,18 \pm 3,99$ ) que en los hombres ( $8,88 \pm 3,96$ ). En este sentido, se ha observado que un hombre reduciría un 46% su probabilidad de sufrir somnolencia diurna excesiva respecto a una mujer ( $OR=0,54$  IC95% (0,35-0,84)  $p=0,006$ ). Por sexo, el 26% de los hombres tuvo somnolencia diurna, mientras que en las mujeres el 39,3% de ellas padecía este tipo de somnolencia. No ocurrió lo mismo respecto a la puntuación total del PSQI, donde ambos sexos tuvieron una media muy similar ( $6,40 \pm 2,81$  los hombres y  $6,58 \pm 2,94$  las mujeres,  $p=0,571$ ) (Figura 4.5).

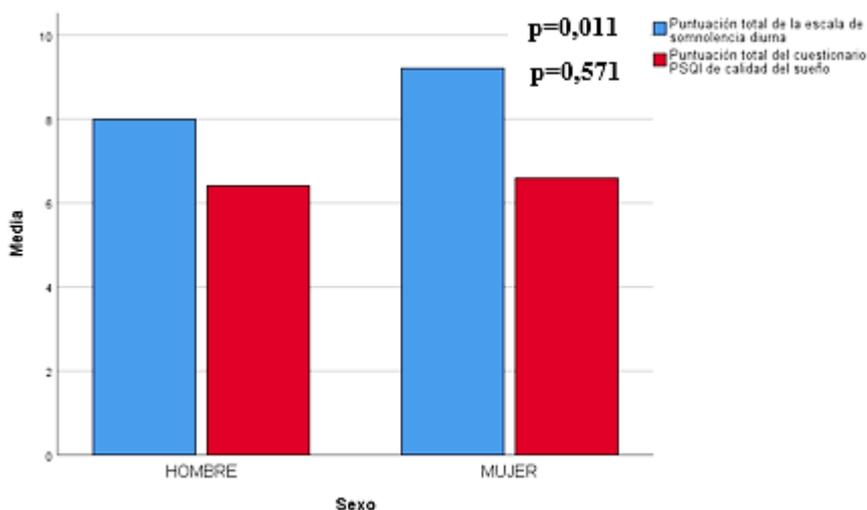


Figura 4.5 Media de las puntuaciones totales del PSQI y la ESS por sexo.

En referencia a las diferentes dimensiones del PSQI, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la disfunción diurna ( $p=0,016$ ), siendo esta mayor en el sexo femenino. El ítem 2 de latencia del sueño roza la significancia estadística ( $p=0,051$ ).

### **-Edad**

No hubo diferencias en la puntuación del PSQI por grupos de edad. Sí que las hubo en la eficiencia del sueño siendo el grupo de 17 a 21 años el que posee una mayor eficiencia del sueño ( $p=0,031$ ).

Respecto a la somnolencia diurna, sería el grupo de edad más joven el que tendría una media superior ( $9,07 \pm 3,94$ ) frente a las personas de 22 a 66 años ( $8,00 \pm 4,03$ ), existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,024$ ). Cada año adicional de edad supondría un 6% menos de riesgo de somnolencia diurna excesiva (OR=0,94 IC95% (0,89-0,99)  $p=0,013$ ).

Entre los individuos de 21 años o menos, el 36,5% padecería somnolencia diurna, mientras que este porcentaje disminuye en el grupo de población de mayor edad (29,4%). En la Figura 4.6 se puede observar la prevalencia de somnolencia diurna según sexo y edad.

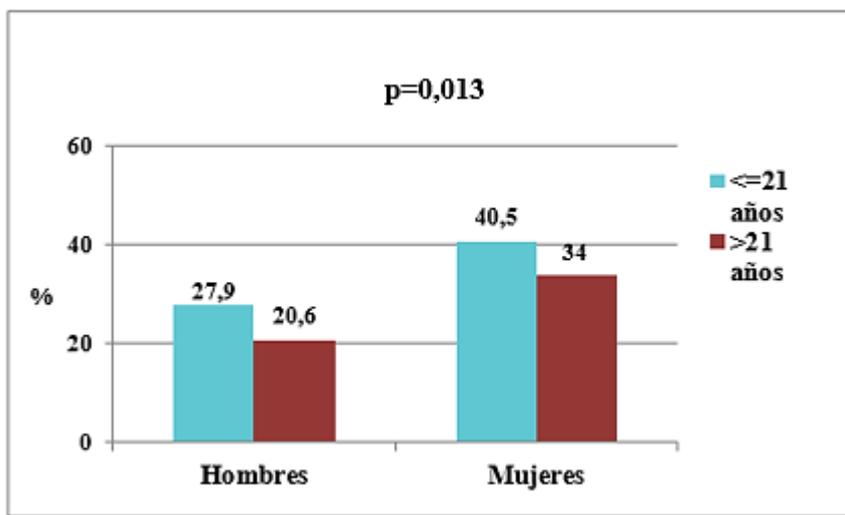


Figura 4.6 Prevalencia de somnolencia diurna según sexo y edad.

### -IMC

No existen diferencias ni en la puntuación total del PSQI ni en la de la ESS según el IMC. Sí las hay para el ítem 3 ( $p=0,016$ ), de duración del sueño, existiendo un mayor porcentaje de personas con sobrepeso u obesidad que duermen más de 7 horas, pero también un mayor porcentaje de individuos que no llegan a dormir 5 horas. Se contemplan diferencias también en cuanto a las perturbaciones del sueño ( $p=0,022$ ), siendo los sujetos con normopeso los que poseen un menor número de éstas.

### **-Nivel de estrés y patologías**

En referencia a la calidad del sueño según la clasificación del PSQI, los sujetos con mala calidad del sueño tendrían un mayor estrés percibido a causa de la vida cotidiana en comparación con los individuos con una buena calidad del sueño ( $p=0,035$ ). Además, se rozaría la significancia estadística ( $p=0,084$ ) respecto a la presencia de patologías en la actualidad, siendo las personas con mala calidad del sueño las que presentarían un mayor porcentaje de sujetos con algún tipo de enfermedad. Tomando como indicador la somnolencia diurna, no se observan diferencias estadísticamente significativas con ninguna variable relacionada con la salud (nivel de estrés, patologías y medicación).

#### **4.2.3.3.2 Estudio de la calidad del sueño y la somnolencia diurna según características del estilo de vida**

##### **-Actividad física**

No existen diferencias estadísticamente significativas con ningún parámetro del PSQI ni con la puntuación total de la ESS por AF. La media en la puntuación de la ESS entre los que no caminan al día 20 minutos es de  $8,14 \pm 5,15$ , mientras que es de  $8,91 \pm 4,01$  entre los que sí que caminan ese tiempo diariamente ( $p=0,497$ ). Respecto a la puntuación total del PSQI tampoco se hallan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,245$ ), siendo esta puntuación mayor entre los que no poseen este hábito ( $7,50 \pm 2,43$ ) en comparación con los individuos que sí caminan al día 20 minutos, que obtienen una puntuación en el PSQI de  $6,45 \pm 3,06$ .

### -Adherencia a la dieta mediterránea

Las personas con alta adherencia a la DM tendrían una media en la puntuación total del PSQI de  $6,19 \pm 2,78$ , mientras que los individuos con baja adherencia tendrían una media de  $6,84 \pm 2,91$ , con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,019$ ); por lo que las personas con alta adherencia a esta dieta tendrían una mayor calidad del sueño que los sujetos que tuvieran una baja adherencia (Figura 4.7).

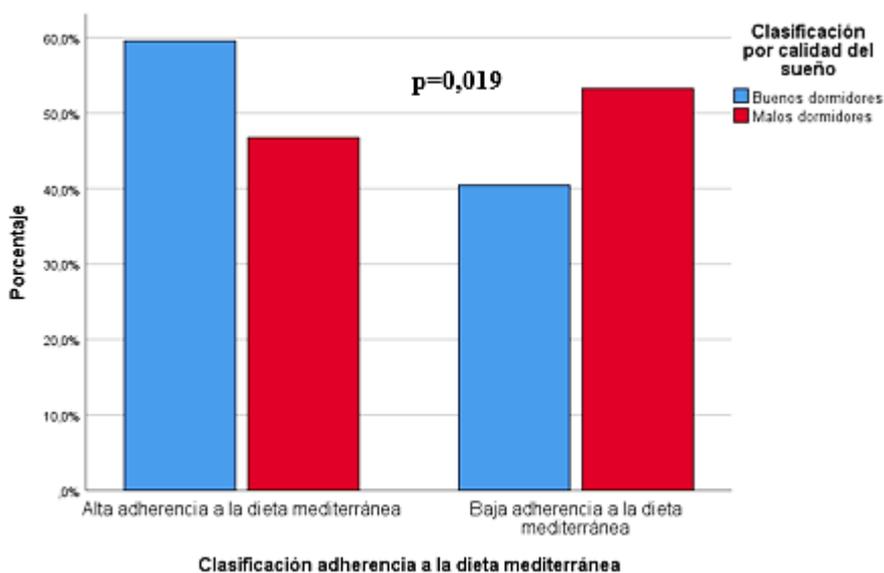


Figura 4.7 Tasa de calidad del sueño según adherencia a la DM.

Por otro lado, utilizarían más medicación para conciliar el sueño el grupo de personas con baja adherencia a este patrón dietético, ya que el 75,5% de las personas con baja adherencia no usaría fármacos para dormir, mientras que ese porcentaje se eleva en las personas con alta adherencia a la DM hasta el 84,6%,  $p=0,023$ .

En cuanto a la puntuación total en la ESS, los sujetos con alta adherencia a la DM poseen menor somnolencia diurna ( $8,57\pm 3,98$ ) que las personas con baja adherencia al patrón dietético, que tienen una media en la puntuación total de la escala de  $9,14\pm 3,93$ , sin observarse diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,113$ ).

### **-Tabaco**

Respecto al análisis de los parámetros del PSQI y la puntuación total de la ESS por consumo de tabaco, solo se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ) para el uso de medicación u otras terapias para mejorar la conciliación del sueño. Son las personas fumadoras las que más usan este recurso frente a los no fumadores, ya que el 80,6% de las personas no fumadoras no han usado este método en el último mes para mejorar la conciliación del sueño, mientras que este porcentaje disminuye entre los fumadores hasta el 73,7%; y el 18,4% de los sujetos con hábito tabáquico utilizan este recurso 3 o más veces a la semana, mientras que ese porcentaje disminuye hasta el 4,1% entre las personas que no fuman.

#### **4.2.3.4 Análisis de la asociación entre la duración del sueño, otras variables cronobiológicas y la dieta mediterránea**

En relación a la clasificación realizada según las horas de sueño, se observa que las personas que duermen el rango de horas recomendadas son más matutinas ( $49,93\pm 8,01$ ) que los que no cumplen esta recomendación ( $47,39\pm 8,76$ ), mostrando diferencias significativas ( $p<0,001$ ). De la misma manera, también tendrían mejor calidad del sueño, con una puntuación en el PSQI de  $5,18\pm 2,19$ , y menor somnolencia diurna (puntuación de  $8,34\pm 4,04$  en la ESS) que las personas que duermen menos de 7 horas, que

tendrían peor calidad del sueño ( $7,63 \pm 2,94$ ) y mayor grado de somnolencia diurna ( $9,31 \pm 3,86$ ),  $p < 0,001$  y  $p = 0,007$ , respectivamente. Por último, también se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,008$ ) respecto al *jetlag* social, siendo las personas que duermen más de 7 horas las que poseen un menor *jetlag* social ( $1,36 \pm 0,81$  horas), en comparación con los sujetos que tienen una menor duración del sueño, que tienen una media de  $1,57 \pm 0,96$  horas de *jetlag* social.

El cronotipo presenta asociación significativa ( $p = 0,013$ ), ya que al comparar una tipología circadiana intermedia frente a una matutina, se aprecia un aumento de la probabilidad de corta duración del sueño (OR=1,40 IC95% (0,88-2,23)  $p = 0,157$ ). Sin embargo, si se compara el cronotipo vespertino al matutino, las diferencias se extreman y pasan a ser significativas (OR=2,20 IC95% (1,27-3,82)  $p = 0,005$ ). Por otro lado, cuando la calidad del sueño es mala, hay cuatro veces más riesgo de una duración corta del mismo (OR=4,01 IC95% (2,68-6,00)  $p < 0,001$ ). Un individuo que posea un *jetlag* social mayor de 2 horas también tiene más probabilidad de tener una corta duración del sueño (OR=1,50 IC95% (1,01-2,22)  $p = 0,044$ ). El modelo múltiple enfatiza la importancia de la calidad del sueño ( $p < 0,001$ ) frente al cronotipo y el *jetlag* social respecto a la duración del sueño (Figura 4.8).

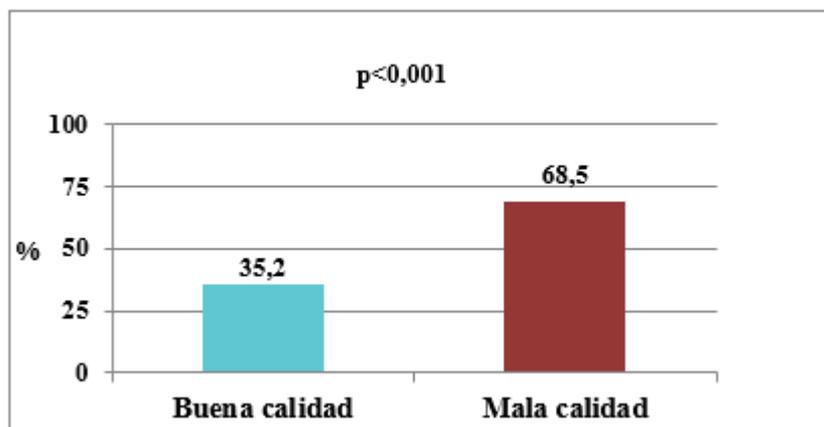


Figura 4.8 Prevalencia de corta duración del sueño (<7h) según la calidad del mismo.

En relación con la adherencia a la DM, los individuos que duermen menos de 7 horas tienen una menor puntuación en el cuestionario de adherencia a la DM de 14 puntos ( $8,35 \pm 2,05$  puntos), que los sujetos que superan las 7 horas de sueño, que poseen una media de  $8,65 \pm 1,97$  puntos en dicho cuestionario. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,106$ ). Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en la asociación entre la duración del sueño y el consumo de verduras, frutas, frutos secos, pescado, legumbres, repostería comercial y frutas y verduras en conjunto.

#### 4.2.3.5 Análisis de la asociación entre el *jetlag* social, otras variables cronobiológicas y la dieta mediterránea

Los individuos con un *jetlag* social de 2 horas o más poseen puntuaciones más altas en el cuestionario PSQI y en la ESS en comparación

con los sujetos con un *jetlag* social menor de 2 horas ( $7,47 \pm 3,81$  vs.  $6,29 \pm 2,84$  y  $9,17 \pm 4,37$  vs.  $8,80 \pm 4,03$ , respectivamente). En referencia al primero está al límite de las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,077$ ). No ocurre lo mismo respecto a la ESS,  $p=0,600$ . Sí se observan estas diferencias en relación al cronotipo ( $p<0,001$ ), obteniendo las personas con un *jetlag* social menor de 2 horas una media en la puntuación del cuestionario de Horne y Östberg de  $50,74 \pm 7,99$  y, por el contrario, los individuos con un *jetlag* social más alto una media de  $44,75 \pm 8,17$ , que indica un mayor grado de vespertinidad que los primeros. Además, estos últimos sujetos tienen una media menor de horas de sueño totales en comparación con las personas con un menor *jetlag* social ( $6,38 \pm 0,82$  horas vs.  $6,60 \pm 0,79$  horas),  $p=0,006$ .

Se observan asociaciones con la tipología circadiana y la duración del sueño, así como con la edad, como se ha visto en el apartado correspondiente. El cronotipo exhibe una fuerte asociación ( $p<0,001$ ), es decir, no todas sus categorías se asocian a la misma probabilidad de *jetlag* social. Cuando se compara un cronotipo intermedio frente al matutino para el riesgo de un mayor *jetlag* social, ya se aprecia un aumento significativo de esa probabilidad (OR=4,60 IC95% (1,62-13,1)  $p=0,004$ ). Si se compara el vespertino al matutino para la probabilidad de sufrir un mayor *jetlag* social, las diferencias se acentúan todavía más (OR=18,6 IC95% (6,19-55,9)  $p<0,001$ ).

También se observa una asociación con la duración del sueño. Un estudiante que duerma menos de 7 horas tiene una mayor probabilidad de presentar un mayor *jetlag* social, en comparación con aquel que duerma más de 7 horas (OR=1,50 IC95% (1,01-2,22)  $p=0,044$ ).

Al analizar el cronotipo con la edad en función del *jetlag* social, se observa la relevancia de estos dos primeros parámetros para el *jetlag* social

( $p < 0,001$ ) (Figura 4.9), a la vez que se debilita la asociación con la duración del sueño ( $p = 0,337$ ).

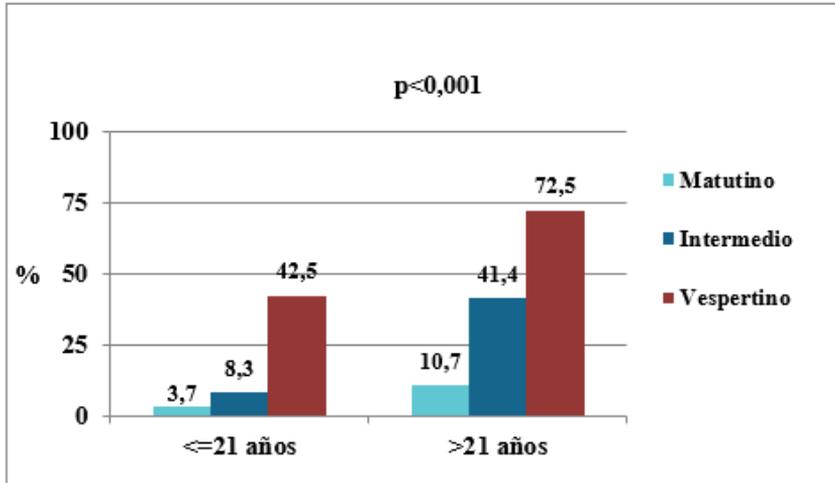


Figura 4.9 Prevalencia de jetlag social según cronotipo y edad.

En referencia a la asociación entre el *jetlag* social y las diferentes preguntas del cuestionario de 14 puntos de adherencia a la DM, se analizaron las posibles asociaciones entre esta variable cronobiológica y el consumo de frutas, verduras, frutos secos, pescado, legumbres y repostería comercial. Solo se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la pregunta sobre si consumen a la semana tres o más raciones de pescado ( $OR = 0,34$  IC95% (0,16-0,72)  $p = 0,005$ ). Además, tras el análisis ajustado, esta variable se confirma como la más asociada al consumo de pescado ( $p = 0,015$ ), presentando los individuos con un *jetlag* social menor de dos horas un cumplimiento mucho mayor (49,1%) de adherencia al consumo de pescado que los individuos con un *jetlag* social de dos horas o más, que tienen un cumplimiento del 24,4% para el consumo de 3 o más raciones de pescado a la semana (Figura 4.10).

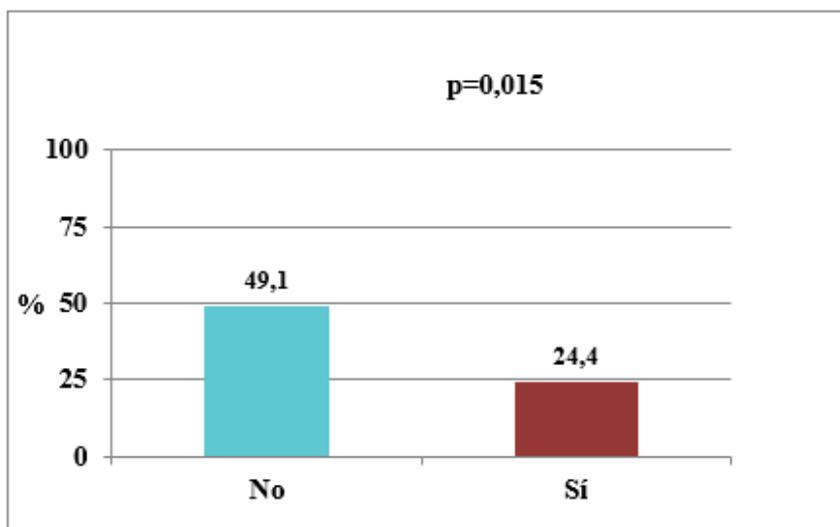


Figura 4.10 Porcentaje de adherencia al consumo de 3 o más raciones de pescado a la semana según el jetlag social.

#### 4.2.3.6 Análisis de la asociación entre el cronotipo, otras variables cronobiológicas y la dieta mediterránea

El cronotipo es la variable cronobiológica que presenta más asociaciones estadísticamente significativas con el resto de las variables de este tipo y también con la adherencia a la DM, así como con el consumo de diferentes alimentos fundamentales de este patrón dietético.

Respecto a la comparación de las tipologías circadianas con la puntuación total del PSQI, se observa que las personas con un cronotipo vespertino son las que poseen peor calidad del sueño. Tras la realización de análisis de modelo lineal tipo regresión, se observa que una mala calidad del sueño se asociaría con una puntuación menor en el cuestionario del cronotipo y, por lo tanto, con mayor vespertinidad ( $B = -2,16$  IC95% (-3,81 - -0,51)  $p = 0,010$ ).

En referencia a la puntuación total de la ESS, las personas más vespertinas tendrían mayor grado de somnolencia diurna. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas. Tras ajustar por sexo y edad, se mantuvieron las diferencias estadísticamente significativas respecto a la puntuación del cuestionario de adherencia a la DM, y además las hubo respecto a la puntuación de la ESS (Tabla 4.15).

Tabla 4.15 Media de la puntuación del cuestionario de adherencia a la DM, del PSQI y de la ESS según el tipo de cronotipo.

	<b>Vespertino moderado y extremo (n=96)</b>	<b>Intermedio (n=337)</b>	<b>Matutino moderado y extremo (n=60)</b>		
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	<b>P*</b>	<b>P**</b>
PDM	8,04±1,93	8,46±2,05	9,29±1,83	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>
PPSQI	6,79±2,84	6,51±2,78	6,30±3,57	0,604	0,363
PESS	9,60±4,17	8,80±3,81	8,12±4,33	0,062	<b>0,040</b>

*P\**: valor *P* en la comparación de la puntuación total del cuestionario de 14 ítems de la DM, del PSQI y de la ESS con los diferentes tipos de cronotipo. Se empleó una prueba ANOVA para comparar medias según la tipología circadiana. *P\*\**: valor *P* tras ajustar por sexo y edad. DE: Desviación estándar. PDM: Puntuación total en el cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea de 14 puntos. PPSQI: Puntuación total en el índice de calidad del sueño de Pittsburgh. PESS: Puntuación total en la escala de somnolencia diurna de Epworth.

De esta manera, se observa que los hombres tienen menos somnolencia diurna que las mujeres, independientemente del cronotipo que tengan ambos sexos, pero las diferencias son mínimas si ambos tienen el cronotipo vespertino y muy pronunciadas en el caso del cronotipo matutino (Figura 4.11).

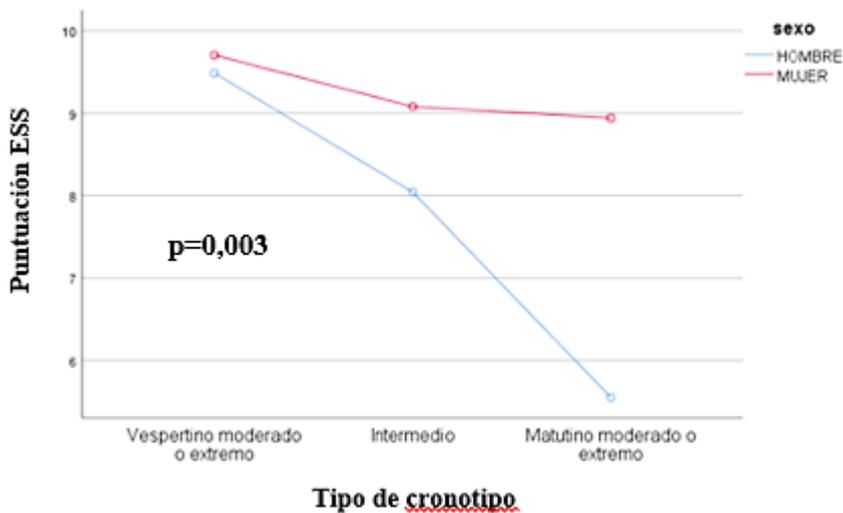


Figura 4.11 Puntuaciones de la somnolencia diurna excesiva según el cronotipo y por sexo.

Además, la duración corta del sueño (<7 horas) y el *jetlag* social superior a 2 horas se asocian con menores puntuaciones en el cuestionario del cronotipo, es decir, con una mayor vespertinidad ( $p < 0,001$ ). Tras realizar el modelo ajustado, los factores relevantes se reducen a dos: el *jetlag* social ( $B = -4,83$  IC95% (-7,80 - -1,87),  $p = 0,002$ ) y la edad del sujeto ( $p = 0,007$ ), aunque el sexo ( $p = 0,081$ ) y la calidad del sueño ( $p = 0,079$ ) muestran cierta tendencia. En la Figura 4.12 se puede observar la

distribución de las diferentes tipologías circadianas según la edad ( $p=0,007$ ) y el *jetlag* social ( $p=0,002$ ).

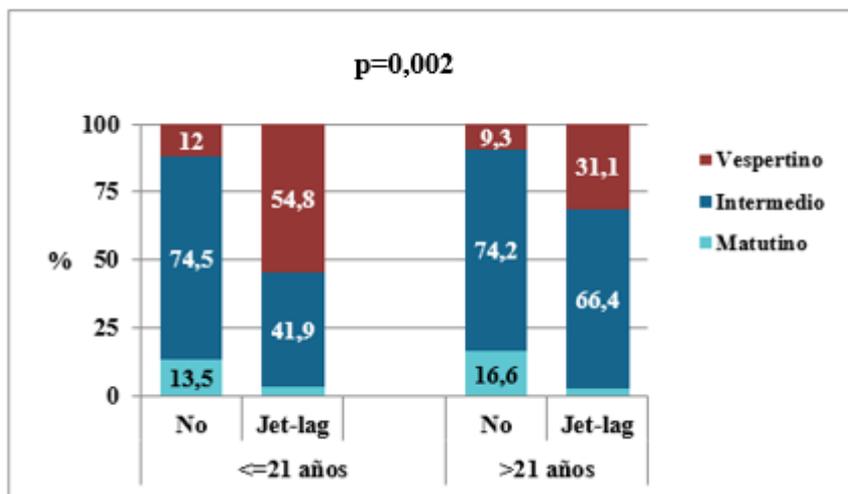


Figura 4.12 Distribución de los diferentes cronotipos según edad y jetlag social.

La vespertinidad indica puntuaciones más bajas en la puntuación total del cuestionario de adherencia a la DM, mientras que las personas con una tipología circadiana más matutina tendrían puntuaciones más altas ( $p=0,001$ ).

En relación con el consumo de algunos alimentos presentes en el cuestionario de adherencia a la DM de 14 puntos, se observa una cierta tendencia respecto al consumo de verduras ( $p=0,078$ ). Las personas con un cronotipo vespertino tienen menor probabilidad de un consumo de verduras acorde con las recomendaciones dietéticas. Por otro lado, en cuanto al consumo de frutas, el cronotipo exhibe una fuerte tendencia rozando la significancia estadística ( $p=0,051$ ). No todas sus categorías se asocian a la misma probabilidad de adherencia. Las diferencias estadísticamente significativas se aprecian comparando los individuos de cronotipo matutino

con los que poseen una tipología circadiana vespertina (OR=0,44 IC95% (0,22-0,85)  $p=0,015$ ). Finalmente, el cronotipo es la única variable con asociación relevante respecto al consumo de frutas ( $p=0,015$ ) (Figura 4.13).

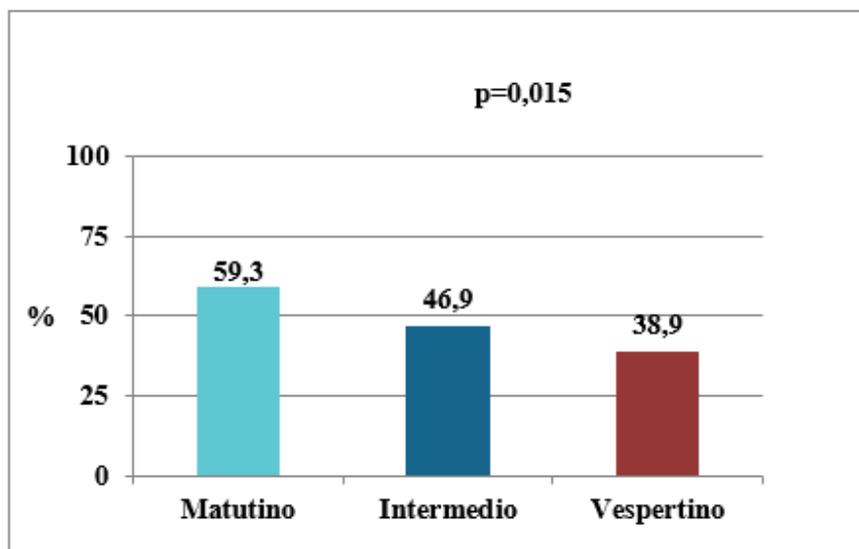


Figura 4.13 Porcentaje de adherencia al consumo de 3 o más raciones diarias de fruta según la tipología circadiana.

En cuanto al consumo de legumbres, también se observan diferencias significativas. Cuando se compara el cronotipo intermedio frente al matutino, ya se aprecia una disminución de la probabilidad del consumo. Al comparar la tipología circadiana vespertina con la matutina, estas diferencias son ya significativas (OR=0,44 IC95% (0,23-0,85)  $p=0,015$ ), siendo el cronotipo vespertino un factor asociado a una menor adherencia para el consumo de legumbres. Por otro lado, se observa cierta tendencia respecto a la menor probabilidad del consumo de estos alimentos por parte de los hombres ( $p=0,079$ ) y de los individuos fumadores ( $p=0,073$ ). Tras el análisis del modelo múltiple, se contempla que el sexo femenino ( $p=0,014$ ) y el cronotipo vespertino ( $p=0,012$ ) son factores

asociados a baja adherencia al consumo de legumbres, sin interacción entre sexo y cronotipo (Figura 4.14). Respecto al consumo de pescado, también se observan diferencias estadísticamente significativas según la tipología circadiana.

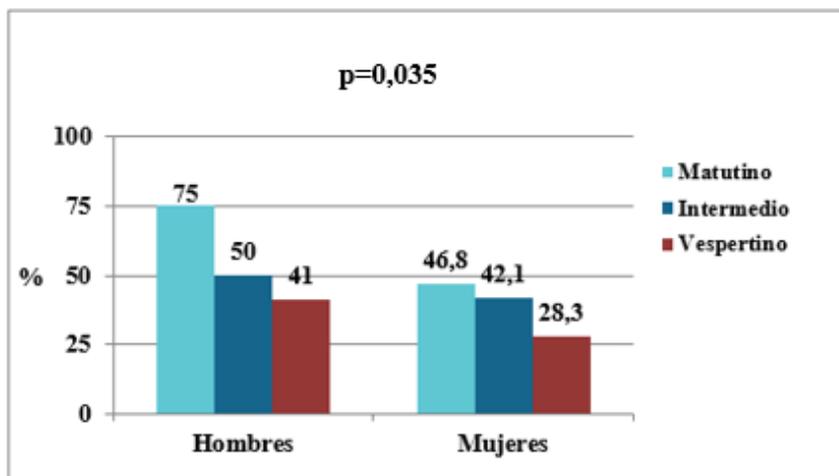


Figura 4.14 Adherencia al consumo de 3 o más raciones de legumbres a la semana según tipología circadiana y sexo.

Finalmente, el consumo de frutos secos también se ve influenciado según el tipo de cronotipo. Los tipos intermedios y vespertinos se diferencian significativamente del matutino, reduciendo la probabilidad de consumo de este tipo de alimentos ( $p=0,020$ ) (Figura 4.15).

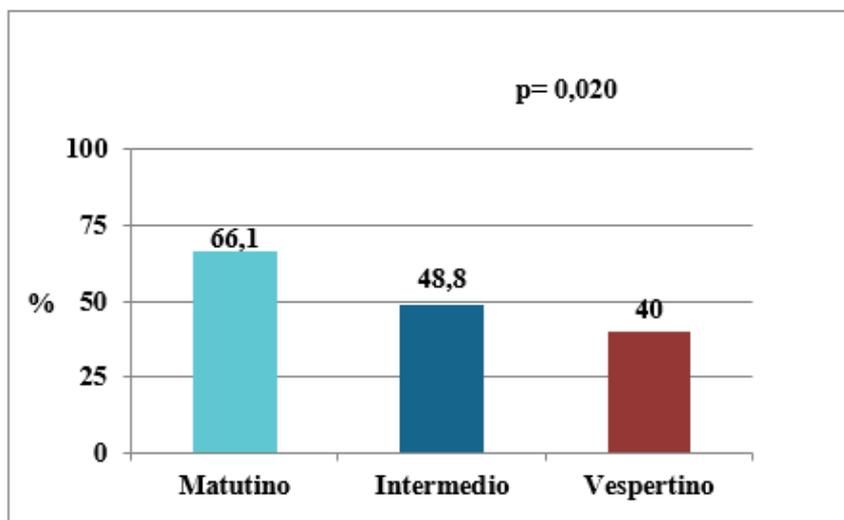


Figura 4.15 Porcentaje de adherencia al consumo de 3 raciones o más de frutos secos a la semana según el cronotipo.

#### 4.2.3.7 Análisis de la asociación entre la calidad del sueño, otras variables cronobiológicas y la dieta mediterránea

En cuanto a la puntuación total en la ESS, la media de esta escala fue menor en los “buenos dormidores” ( $8,60 \pm 3,97$ ) que en los “malos dormidores” ( $9,03 \pm 3,90$ ), aunque sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,262$ ). Sí las hubo ( $p=0,010$ ) en relación a la puntuación total del cuestionario del cronotipo, siendo los buenos dormidores más matutinos ( $50,28 \pm 8,74$ ) que los individuos con mala calidad del sueño, que obtuvieron una menor puntuación ( $48,12 \pm 8,52$ ). No todas las categorías del cronotipo (matutino, intermedio o vespertino) se asociarían a la misma probabilidad de una mala calidad del sueño, rozando la significancia estadística ( $p=0,055$ ). Las diferencias son significativas cuando se compara el cronotipo vespertino con el matutino ( $OR=2,34$  IC95% (1,17-4,70))

$p=0,017$ ), asociándose un cronotipo vespertino con mayor probabilidad de mala calidad del sueño. También existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) respecto a las horas totales de sueño. Las personas con buena calidad del sueño duermen una media de  $7,01\pm 0,81$  horas, mientras que esta media disminuye hasta las  $6,21\pm 0,89$  horas en los malos dormidores. Cuando la duración del sueño es corta, hay 4 veces más riesgo de que la calidad del mismo sea mala (OR=4,01 IC95% (2,68-6,00)  $p<0,001$ ). En relación al *jetlag* social no hay este tipo de diferencias.

En relación con la DM, las personas con mejor calidad del sueño obtuvieron una media más elevada en el cuestionario de adherencia a la DM de 14 ítems, por lo que los individuos con una mejor calidad del sueño tendrían una adherencia mayor a la DM ( $p=0,001$ ). En este sentido, se observa que un mal dormidor (individuos con puntuaciones mayores de 5 en el PSQI, mala calidad del sueño) tendría un 40% menos de probabilidad de ser adherente a la DM que un individuo con buena calidad del sueño (OR=0,60 IC95% (0,40-0,88)  $p=0,009$ ). Esta asociación además mantiene la significatividad estadística mediante la realización de un modelo ajustado por duración del sueño (OR=0,62 IC95% (0,41-0,95)  $p=0,026$ ) (Figura 4.16).

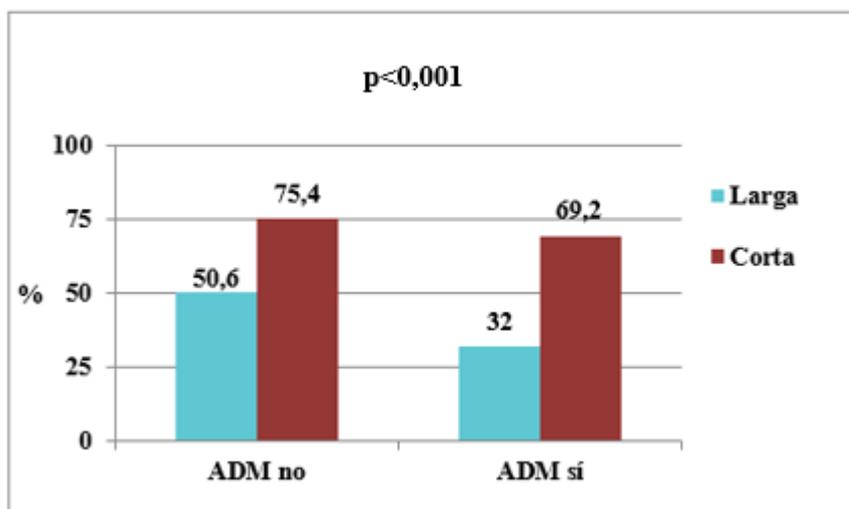


Figura 4.16 Prevalencia de mala calidad del sueño según clasificación de duración del sueño (larga más de 7 horas y corta menos de 7 horas de sueño) y adherencia a la DM.

Por otro lado, una fuerte tendencia indica que la calidad del sueño influye en la probabilidad de adherencia al consumo de verduras. Se estima que un individuo con mala calidad del sueño reduce un 32% la probabilidad de cumplir con la ingesta recomendada de verduras respecto a un sujeto con buena calidad del sueño (OR=0,68 IC95% (0,45-1,03)  $p=0,066$ ).

Tras estos resultados, se observa que el sexo masculino y la mala calidad del sueño son factores asociados a escasa adherencia al consumo de verduras ( $p=0,002$ ), por lo que es más probable que un hombre frente a una mujer y que una persona con mala calidad del sueño frente a otra que tenga una buena calidad del sueño, tengan una menor adherencia a un consumo de 2 raciones o más al día de verduras. Por lo tanto, entre las mujeres, el hecho de poseer una buena o mala calidad del sueño, sería menos importante en relación con el consumo de verduras. Entre los varones, por

el contrario, existe una mayor diferencia respecto al consumo de estos alimentos en función de la calidad del sueño (Figura 4.17).

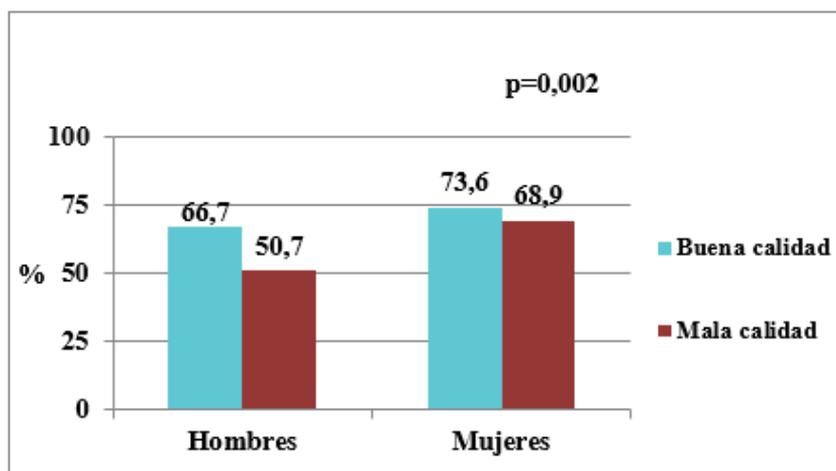


Figura 4.17 Adherencia al consumo de 2 raciones o más diarias de verduras según la calidad del sueño y sexo.

Sin diferencias estadísticamente significativas ( $OR=0,69$   $IC_{95\%}$  (0,47-1,02)  $p=0,060$ ), pero indicando no obstante una fuerte tendencia, se observa que la calidad del sueño influye en un consumo de 3 raciones o más diarias de frutas. Se estima que un mal dormidor reduce su probabilidad en un 31% respecto a un sujeto con buena calidad del sueño.

Tras estos resultados respecto a las preguntas sobre el consumo de las raciones recomendadas de verduras y frutas del cuestionario de adherencia a la DM de 14 ítems, se creó una nueva variable conjunta para definir la adherencia a ambos alimentos conjuntamente. A nivel univariante, se observa una asociación con diferencias estadísticamente significativas respecto a la adherencia a verduras y frutas respecto a la calidad del sueño ( $OR=0,65$   $IC_{95\%}$  (0,43-0,96)  $p=0,032$ ). Tras la realización del modelo ajustado, estas diferencias se pierden ( $p=0,127$ ).

La mala calidad del sueño se asocia también a una dieta pobre en pescado (OR=0,65 IC95% (0,44-0,97)  $p=0,033$ ). Dicha significancia estadística se pierde tras el análisis ajustado.

#### **4.2.3.8 Análisis de la asociación entre la somnolencia diurna, otras variables cronobiológicas y la dieta mediterránea**

Los individuos que tienen una somnolencia diurna excesiva tienen una mayor puntuación en el PSQI ( $6,87\pm 2,93$  vs  $6,34\pm 2,88$ ) y en el cuestionario de Horne y Östberg ( $48,06\pm 8,70$  vs  $49,02\pm 8,53$ ), por lo que los sujetos con menor somnolencia diurna tienen una mejor calidad del sueño y un cronotipo más matutino. No obstante, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos casos ( $p=0,074$  y  $p=0,238$ , respectivamente).

De los resultados se concluye que el sexo y la edad son las dos variables más relacionadas con la somnolencia diurna, como se ha observado en los apartados anteriores. Sin embargo, no hay variables cronobiológicas relacionadas significativamente con la probabilidad de somnolencia, pero sí dos tendencias. En primer lugar, un individuo con mala calidad del sueño o mal dormidor tiene un 43% de riesgo adicional de somnolencia (OR=1,43 IC95% (0,95-2,14)  $p=0,086$ ). Y, en segundo lugar, una persona que no llega a dormir 7 horas, tiene una tendencia a poseer mayor somnolencia diurna (OR=1,38 IC95% (0,94-2,00)  $p=0,097$ ).

Por otro lado, las personas con una somnolencia diurna normal poseen una puntuación más alta en el cuestionario de adherencia a la DM de 14 puntos ( $8,53\pm 2,08$  puntos), en comparación con los sujetos que tienen una somnolencia diurna excesiva, que tienen como resultado una media en el cuestionario de  $8,42\pm 1,87$  puntos. Sin embargo, no se hallan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,556$ ). Tampoco existen este tipo de

diferencias respecto al consumo de los diferentes alimentos del cuestionario de adherencia a la DM.

#### 4.2.3.9 Estudio de correlaciones

Los coeficientes de correlación de Pearson más elevados ( $r > 0,5$ ) se observan entre el *jetlag* social y la hora de levantarse en el fin de semana ( $r = 0,785$ ;  $p < 0,001$ ) y la hora de acostarse los fines de semana ( $r = 0,627$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabla 4.16). Estas correlaciones además se mantienen tras ajustar por sexo y edad. También destaca la correlación entre la hora de acostarse y la de levantarse los fines de semana ( $r = 0,595$ ;  $p < 0,001$ ) y entre la hora de acostarse en los días laborables y en los días de fin de semana ( $r = 0,594$ ;  $p < 0,001$ ). Entre el cronotipo y la hora de levantarse los fines de semana también existe una fuerte correlación ( $r = 0,567$ ;  $p < 0,001$ ), siendo los individuos con un cronotipo vespertino los que se levantan más tarde en los días de fin de semana. Esta correlación sigue permaneciendo tras ajustar por sexo y edad. Por último, también destaca la correlación entre las horas totales de sueño y la puntuación total en el cuestionario PSQI ( $r = 0,559$ ;  $p < 0,001$ ), siendo los sujetos con más horas de sueño los que obtienen una menor puntuación en dicho cuestionario.

El *jetlag* social posee una fuerte correlación con las horas de levantarse y acostarse en los fines de semana. Sin embargo, no ocurre lo mismo con respecto a la hora de acostarse entre semana ( $p = 0,843$ ). La significación estadística de la correlación débil existente entre la puntuación del cuestionario de adherencia a la DM y las horas de sueño se pierde al ajustar por sexo y edad ( $p = 0,071$ ). Las correlaciones entre las horas de sueño y las horas de acostarse y levantarse en los días laborables como en los días festivos se mantienen con significancia estadística tras ajustar por sexo y edad. La correlación entre la puntuación total del

cuestionario del cronotipo y el PSQI adquiere significancia estadística al ajustar por sexo y edad ( $p=0,031$ ), así como también tras ajustar por sexo, edad e IMC ( $p=0,029$ ) y por sexo, edad, IMC y tabaco ( $p=0,027$ ).

Destacan también las correlaciones inversas entre el cronotipo y las horas de acostarse y levantarse, ya que cuanto más pronto se acuesta o se levanta una persona, mayor puntuación tiene en el cuestionario, indicando su característica más cercana a la matutinidad (Figura 4.18).

Tabla 4.16 Correlaciones de Pearson y p-valor entre las variables del estudio.

	HAS	HLS	HAF	HLF	HS	JLS	PPSQI	PC	PESS	PDM	IMC	Edad	
HAS	Correlación de Pearson p-valor		0,380 <0,001	<b>0,594</b> < <b>0,001</b>	0,354 <0,001	-0,466 <0,001	-0,009 0,843	0,208 <0,001	-0,456 <0,001	0,188 <0,001	-0,122 0,008	0,038 0,307	-0,125 <0,001
HLS	Correlación de Pearson p-valor	0,380 <0,001		0,306 <0,001	0,291 <0,001	0,247 <0,001	-0,204 <0,001	-0,113 0,018	-0,233 <0,001	0,004 0,923	0,003 0,954	0,063 0,094	-0,087 0,018
HAF	Correlación de Pearson p-valor	<b>0,594</b> < <b>0,001</b>	0,306 <0,001		<b>0,595</b> < <b>0,001</b>	-0,330 <0,001	<b>0,627</b> < <b>0,001</b>	0,134 0,039	-0,483 <0,001	0,094 0,133	-0,168 0,007	0,067 0,140	0,019 0,678
HLF	Correlación de Pearson p-valor	0,354 <0,001	0,291 <0,001	<b>0,595</b> < <b>0,001</b>		-0,135 0,003	<b>0,785</b> < <b>0,001</b>	0,128 0,049	<b>-0,567</b> < <b>0,001</b>	0,057 0,361	-0,218 <0,001	0,103 0,022	0,129 0,004
HS	Correlación de Pearson p-valor	-0,466 <0,001	0,247 <0,001	-0,330 <0,001	-0,135 0,003		-0,160 <0,001	<b>-0,559</b> < <b>0,001</b>	0,168 <0,001	-0,109 0,016	0,096 0,036	-0,047 0,211	-0,061 0,098
JLS	Correlación de Pearson p-valor	-0,009 0,843	-0,204 <0,001	<b>0,627</b> < <b>0,001</b>	<b>0,785</b> < <b>0,001</b>	-0,160 <0,001		0,073 0,268	-0,350 <0,001	-0,001 0,987	-0,176 0,005	0,055 0,223	0,185 <0,001
PPSQI	Correlación de Pearson p-valor	0,208 <0,001	-0,113 0,018	0,134 0,039	0,128 0,049	<b>-0,559</b> < <b>0,001</b>	0,073 0,268		-0,089 0,064	0,059 0,222	-0,142 0,003	0,040 0,412	0,065 0,178
PC	Correlación de Pearson p-valor	-0,456 <0,001	-0,233 <0,001	-0,483 <0,001	<b>-0,567</b> < <b>0,001</b>	0,168 <0,001	-0,350 <0,001	-0,089 0,064		-0,119 0,008	0,176 <0,001	0,014 0,712	0,083 0,025
PESS	Correlación de Pearson p-valor	0,188 <0,001	0,004 0,923	0,094 0,133	0,057 0,361	-0,109 0,016	-0,001 0,987	0,059 0,222	-0,119 0,008		-0,041 0,374	-0,037 0,413	-0,152 <0,001
PDM	Correlación de Pearson p-valor	-0,122 0,008	0,003 0,954	-0,168 0,007	-0,218 <0,001	0,096 0,036	-0,176 0,005	-0,142 0,003	0,176 <0,001	-0,041 0,374		-0,044 0,333	-0,024 0,597
IMC	Correlación de Pearson p-valor	0,038 0,307	0,063 0,094	0,067 0,140	0,103 0,022	-0,047 0,211	0,055 0,223	0,040 0,412	0,014 0,712	-0,037 0,413	-0,044 0,333		0,269 <0,001
Edad	Correlación de Pearson p-valor	-0,125 <0,001	-0,087 0,018	0,019 0,678	0,129 0,004	-0,061 0,098	0,185 <0,001	0,065 0,178	0,083 0,025	-0,152 <0,001	-0,024 0,597	0,269 <0,001	

HAS: Hora de acostarse entre semana; HLS: Hora de levantarse entre semana; HAF: Hora de acostarse en el fin de semana; HLF:

Hora de levantarse en el fin de semana; HS: Horas totales de sueño; JLS: Jetlag social; PPSQI: Puntuación total del índice de calidad

*del sueño de Pittsburgh; PC: Puntuación total del cuestionario de Horne y Östberg; PESS: Puntuación total de la escala de somnolencia diurna de Epworth; PDM: Puntuación total del cuestionario de 14 puntos de adherencia a la dieta mediterránea; IMC: Índice de masa corporal.*

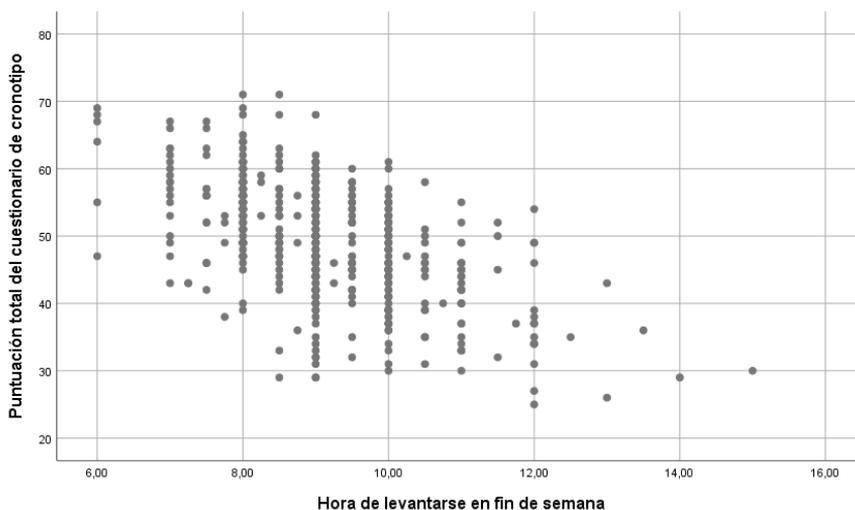


Figura 4.18 Diagrama de dispersión entre la hora de levantarse en fin de semana y la puntuación del cuestionario de cronotipo.

Tras estratificar por sexo, se observa que las mujeres con un cronotipo vespertino se levantan más pronto los fines de semana que los hombres con un cronotipo vespertino. Por el contrario, las mujeres matutinas se levantan más tarde que los hombres matutinos ( $p=0,016$ ) (Figura 4.19).

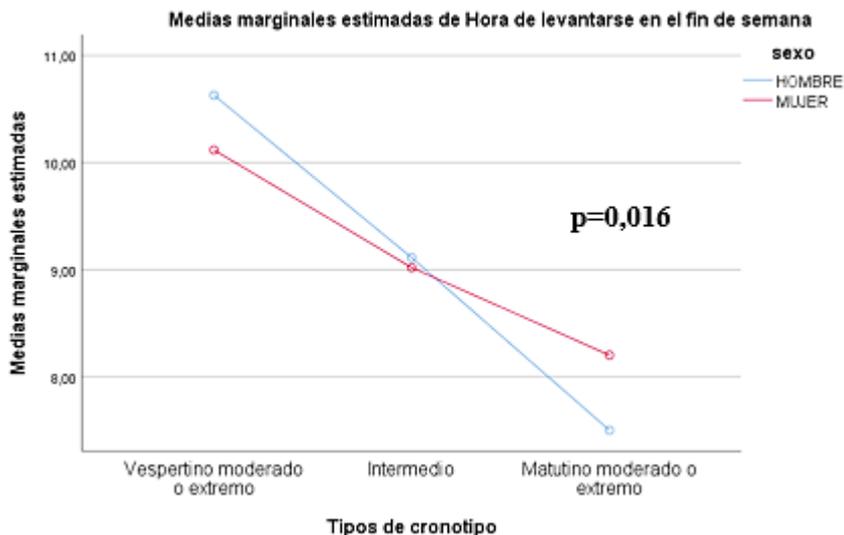


Figura 4.19 Hora de levantarse en el fin de semana según el sexo y el cronotipo.

## 4.3 Estudio en población de edad avanzada y SM

### 4.3.1 Características generales de la población

En este estudio de población de alto riesgo cardiovascular y de edad avanzada, se incluyeron 465 participantes reclutados en el nodo de Valencia dentro del estudio PREDIMED-Plus, siendo 198 individuos hombres (42,6%) y 267 mujeres (57,4%). En la Tabla 4.17 se pueden observar las medias de variables antropométricas, bioquímicas, de presión arterial y de ingesta energética recogidas al inicio del estudio, analizadas de manera global y por sexo.

Tabla 4.17 Características de variables antropométricas, bioquímicas, de presión arterial y de ingesta energética en la población total y según el sexo en la población estudiada.

	<b>Población total (n=465)</b>	<b>Hombres (n=198)</b>	<b>Mujeres (n=267)</b>	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	P*
Edad (años)	65,24±4,83	63,95±5,34	66,19±4,17	<b>&lt;0,001</b>
Peso (kg)	84,03±13,57	92,40±13,13	77,82±10,12	<b>&lt;0,001</b>
Cintura (cm)	105,68±10,00	110,91±8,72	101,80±9,10	<b>&lt;0,001</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32,28±3,60	32,20±3,45	32,35±3,71	0,651
PAS (mmHg)	141,75±18,30	144,22±18,20	139,93±18,20	<b>0,012</b>
PAD (mmHg)	80,91±9,80	82,66±10,12	79,61±9,37	<b>0,001</b>
ADM 14 pts	8,12±1,77	8,22±1,99	8,05±1,60	0,472
ADM 17 pts	8,03±2,76	7,85±2,81	8,16±2,71	0,222
GAF (kcal)	1676,25±1521,41	1918,54±1764,11	1496,58±1287,15	<b>0,003</b>
Glucosa (mg/dl)	113,03±27,36	113,83±28,76	112,43±26,30	0,584
CT (mg/dl)	196,61±37,83	188,25±38,75	202,82±35,97	<b>&lt;0,001</b>
c-LDL (mg/dl)	124,71±31,07	121,61±32,38	127,02±29,91	0,064
c-HDL (mg/dl)	51,66±11,46	47,20±10,58	54,98±10,98	<b>&lt;0,001</b>
TG (mg/dl) *	141,72±61,08	139,37±55,71	143,47±64,85	0,475
E (kcal)	2399,17±612,74	2561,72±644,78	2278,63±559,26	<b>&lt;0,001</b>

P\*: Valor P en la comparación de variables por sexo. Se empleó una prueba T-student. \*: Valor calculado para el logaritmo de la concentración de TG; DE: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; ADM 14 pts: Media de la puntuación en el cuestionario de adherencia a la DM de 14 puntos; ADM 17 pts: Media de la puntuación en el cuestionario de adherencia a la DM de 17 puntos; GAF: media de kilocalorías consumidas a través de AF; CT: Colesterol total; c-LDL: Colesterol LDL; c-HDL: Colesterol HDL; TG: Triglicéridos; E: Media de kilocalorías consumidas en un día.

La edad media fue de  $65,24 \pm 4,83$  años, siendo ésta significativamente mayor en las mujeres que en los hombres ( $p < 0,001$ ). Respecto al peso, la cintura y los valores de PA también existen diferencias estadísticamente significativas, siendo estos mayores en los hombres que en las mujeres ( $p < 0,001$  para las dos primeras variables antropométricas, y  $p = 0,012$  para la presión arterial sistólica y  $p = 0,001$  para la presión arterial diastólica). Sin embargo, la media del IMC fue similar en ambos sexos ( $p = 0,651$ ). En cuanto a la media en los cuestionarios de adherencia a la DM de 14 y 17 puntos, no existieron diferencias estadísticamente significativas por sexo ( $p = 0,472$  y  $p = 0,222$ , respectivamente). La media de calorías del gasto por AF fue considerablemente mayor en el sexo masculino, comparándolo con el sexo femenino ( $p = 0,003$ ). Lo mismo ocurre con la media de las calorías consumidas ( $p < 0,001$ ). En referencia a las medias de diferentes valores bioquímicos, solo hubo diferencias estadísticamente significativas según el sexo en los valores del colesterol total y colesterol HDL ( $p < 0,001$ ), siendo estos valores mayores en el sexo femenino que en los hombres (Tabla 4.17).

La presencia de personas con diabetes fue similar en ambos sexos. El 37,5% de las mujeres padecían esta enfermedad, siendo el porcentaje en los hombres ligeramente superior (38,9%),  $p = 0,753$ . Respecto al porcentaje de personas que seguían un tratamiento hipoglucemiante, ya sea mediante insulina o metformina, hipolipemiante o antihipertensivo, éste también fue similar en ambos sexos ( $p = 0,741$ ,  $p = 0,506$ ,  $p = 0,847$ ,  $p = 0,867$ , respectivamente), aunque en todos los casos el porcentaje fue mayor en los hombres que en las mujeres (Tabla 4.18).

Tabla 4.18 Porcentaje de individuos con diabetes y utilización de diferentes fármacos en la población total y según el sexo en la población estudiada.

	<b>Población total</b> <b>(n=465)</b> <b>(%)</b>	<b>Hombres</b> <b>(n=198)</b> <b>(%)</b>	<b>Mujeres</b> <b>(n=267)</b> <b>(%)</b>	<b>P*</b>
Diabetes	38,1	38,9	37,5	0,753
Antihipertensivos	78,9	79,3	78,7	0,867
Hipolipemiantes	65,2	65,7	64,8	0,847
Insulina	5,2	5,6	4,9	0,741
Metformina	29,7	31,3	28,5	0,506

P\*: Valor P obtenido mediante un test de Chi-cuadrado para comparar porcentajes entre hombres y mujeres.

Respecto al consumo de tabaco, se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexo ( $p < 0,001$ ). Tanto los porcentajes de fumadores como los de exfumadores fueron más altos en los hombres, siendo por el contrario el porcentaje de personas que nunca han fumado mucho más alto en las mujeres que en ellos (Tabla 4.19).

Tabla 4.19 Consumo de tabaco en la población total y según el sexo en la población estudiada.

	<b>Población total</b> <b>(n=465)</b> <b>(%)</b>	<b>Hombres</b> <b>(n=198)</b> <b>(%)</b>	<b>Mujeres</b> <b>(n=267)</b> <b>(%)</b>	<b>P*</b>
Fumadores	10,5	15,2	7,1	<b>&lt;0,001</b>
Exfumador 0-1 año	3,2	6,1	1,1	
Exfumador 1-5 años	5,4	8,1	3,4	
Exfumador >5 años	32,5	53,0	17,2	
Nunca fumador	48,4	17,7	71,2	

P\*: Valor P obtenido mediante un test de Chi-cuadrado para comparar porcentajes entre hombres y mujeres.

También existieron diferencias estadísticamente significativas por sexo ( $p=0,006$ ) respecto a la percepción de la salud de los individuos. En términos generales, se podría decir que esta percepción fue más positiva en los hombres que en las mujeres, aunque con algunos matices, ya que el porcentaje de hombres es mayor tanto en la percepción de la salud excelente (el 1,5% de los hombres así la considera, mientras que no hay ninguna mujer que señale su salud como excelente) como en la percepción buena (58,6% de los hombres frente al 46,4% de las mujeres). No obstante, el porcentaje de hombres también es ligeramente superior respecto a la percepción mala de la salud (3,0% vs. 1,5%). El porcentaje de las mujeres es mayor tanto en la percepción regular de la salud (39,7% de las mujeres frente al 27,8% de los hombres) como en la percepción muy buena de la salud (12,4% vs. 9,1%) (Tabla 4.20).

Tabla 4.20 Percepción de la salud en la población total y según el sexo en la población estudiada.

	<b>Población total</b> <b>(n=465)</b> <b>(%)</b>	<b>Hombres</b> <b>(n=198)</b> <b>(%)</b>	<b>Mujeres</b> <b>(n=267)</b> <b>(%)</b>	<b>P*</b>
Excelente	0,6	1,5	0,0	<b>0,006</b>
Muy buena	11,0	9,1	12,4	
Buena	51,6	58,6	46,4	
Regular	34,6	27,8	39,7	
Mala	2,2	3,0	1,5	

P\*: Valor P obtenido mediante un test de Chi-cuadrado para comparar porcentajes entre hombres y mujeres.

Asimismo, respecto al nivel de estudios también se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexo ( $p < 0,001$ ), siendo ellos quienes poseían un mayor nivel de estudios en comparación con las mujeres. El porcentaje de hombres fue mayor en comparación con el de las mujeres tanto en las categorías de titulado superior o similares, técnico escuela universitaria como en los que poseían escuela secundaria o bachiller (13,6% vs. 7,9%; 8,6% vs. 6,4% y 28,8% vs. 14,2%, respectivamente para cada categoría). El porcentaje de mujeres fue mayor en relación a la posesión de escuela primaria (71,5%, frente al 49% de los hombres), reflejando que los integrantes del sexo masculino poseen mayor nivel de estudios (Tabla 4.21).

Tabla 4.21 Nivel de estudios en la población total y según el sexo en la población estudiada.

	<b>Población total</b> <b>(n=465)</b> <b>(%)</b>	<b>Hombres</b> <b>(n=198)</b> <b>(%)</b>	<b>Mujeres</b> <b>(n=267)</b> <b>(%)</b>	<b>P*</b>
Titulado superior o similares	10,3	13,6	7,9	<b>&lt;0,001</b>
Técnico escuela universitaria	7,3	8,6	6,4	
Escuela secundaria o bachiller	20,4	28,8	14,2	
Escuela primaria	61,9	49,0	71,5	

P\*: Valor P obtenido mediante un test de Chi-cuadrado para comparar porcentajes entre hombres y mujeres.

### 4.3.2 Análisis de las variables de personalidad

Se llevó a cabo un análisis de las diferentes dimensiones de la personalidad en 400 de los 465 individuos participantes del estudio Predimed-Plus en el nodo de Valencia. Los resultados de las medias de las cuatro dimensiones (en puntuaciones directas y totales) se pueden observar

en la Tabla 4.22, tanto en población total como por sexo. Cabe destacar las diferencias por sexo en las puntuaciones totales de las dimensiones de psicoticismo y sinceridad, siendo ambas superiores en las mujeres que en los hombres. Respecto a la primera, las mujeres obtienen una media de  $48,56 \pm 8,51$ , mientras que la de los hombres es de  $44,65 \pm 8,17$ ,  $p < 0,001$ . En cuanto a la segunda, la media de las mujeres es de  $63,81 \pm 7,08$  y la de los hombres de  $61,39 \pm 7,22$  ( $p = 0,001$ ). Respecto a las medias de las puntuaciones totales en las dimensiones de extroversión y neuroticismo no existen diferencias estadísticamente significativas según el sexo ( $p = 0,459$  y  $p = 0,926$ , respectivamente).

Tabla 4.22 Características de las variables de temperamento en la población total y por sexo.

	<b>Población total (n=400)</b>	<b>Hombres (n=169)</b>	<b>Mujeres (n=231)</b>	
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	<b>P*</b>
E-PD	12,21 $\pm$ 3,61	12,57 $\pm$ 3,50	11,94 $\pm$ 3,67	0,084
N-PD	10,14 $\pm$ 5,31	8,68 $\pm$ 4,97	11,21 $\pm$ 5,30	<b>&lt;0,001</b>
P-PD	4,55 $\pm$ 2,71	4,24 $\pm$ 2,62	4,77 $\pm$ 2,76	0,057
L-PD	13,49 $\pm$ 2,89	12,65 $\pm$ 3,03	14,10 $\pm$ 2,63	<b>&lt;0,001</b>
E-T	48,62 $\pm$ 8,44	48,99 $\pm$ 7,88	48,35 $\pm$ 8,84	0,459
N-T	44,41 $\pm$ 8,98	44,36 $\pm$ 8,82	44,44 $\pm$ 9,11	0,926
P-T	46,91 $\pm$ 8,58	44,65 $\pm$ 8,17	48,56 $\pm$ 8,51	<b>&lt;0,001</b>
L-T	62,79 $\pm$ 7,23	61,39 $\pm$ 7,22	63,81 $\pm$ 7,08	<b>0,001</b>

P\*: Valor P para la comparación de medias por sexo. Se utilizó una prueba T-student. E-PD: Media de la puntuación directa en la dimensión de extroversión; N-PD: Media de la puntuación directa en la dimensión de neuroticismo; P-PD: Media de la puntuación directa en la dimensión de psicoticismo; L-PD: Media de la puntuación directa en la dimensión de sinceridad; E-T: Media en la puntuación total de la dimensión de extroversión; N-T: Media en la puntuación total de la dimensión

de neuroticismo; P-T: Media en la puntuación total de la dimensión de psicoticismo; L-T: Media en la puntuación total de la dimensión de sinceridad.

#### **4.3.2.1 Asociación entre variables de la personalidad y adherencia a DM**

Algunos estudios han asociado el neuroticismo con el consumo de dietas más ricas en grasas y en azúcar, pero no existe ningún estudio que haya analizado la influencia de la personalidad en la adherencia a la dieta mediterránea en población de edad avanzada, por lo que procedemos a analizar dicha posible relación, utilizando la metodología descrita previamente en el apartado de material y métodos. Tras el análisis estadístico multivariante analizando como variables dependientes cada una de las dimensiones de la personalidad medidas en este trabajo, la dimensión de la personalidad que más se ha asociado con la adherencia a la DM ha sido el neuroticismo (puntuaciones altas indican alta ansiedad, mientras que puntuaciones bajas representan estabilidad emocional). Tanto en su valoración absoluta como en la tipificada, una mayor puntuación en la dimensión de neuroticismo se asocia con menor adherencia a la DM ( $p < 0,05$ ) utilizando la escala de 17 ítems. Esta asociación inversa se observa consistentemente tanto en hombres como en mujeres ( $p < 0,05$ ). Varios alimentos de la escala presentan fuertes asociaciones (entre ellos los refrescos azucarados). La escala de adherencia de 14 ítems también se asoció inversamente con el neuroticismo ( $p < 0,05$ ), por lo que podemos afirmar que la personalidad es otro de los factores identificados en este trabajo que tiene una influencia determinando una mayor adherencia a la DM, en particular el neuroticismo de manera inversa.

### **4.3.3 Análisis de las variables cronobiológicas**

#### **4.3.3.1 Duración del sueño**

En cuanto a las variables cronobiológicas, se analizaron las horas totales de sueño en los días de entre semana y fin de semana. La media de la duración del sueño los días de entre semana en la población total fue de  $6,77\pm 1,08$  horas, mientras que la media en los días de fin de semana fue superior ( $7,11\pm 1,13$  horas). Se observaron diferencias por sexo, siendo los hombres los que poseían una media superior en ambas variables frente a las mujeres. La media de horas de sueño en los días laborables fue de  $6,96\pm 1,03$  horas en los hombres y de  $6,63\pm 1,09$  en las mujeres ( $p=0,001$ ) y de  $7,31\pm 1,06$  horas de sueño en los hombres los días de fin de semana frente a  $6,97\pm 1,15$  horas de sueño por parte de las mujeres esos mismos días ( $p=0,001$ ).

#### **4.3.3.2 Análisis del cronotipo**

Al evaluar el cronotipo en el global de los participantes en el estudio PREDIMED-Plus-Valencia se obtuvo una mayor puntuación media que para el global de la población joven, indicando una mayor matutinidad en esta población de edad avanzada. Al clasificar a los participantes por categorías de cronotipos, se puede observar más claramente esta menor prevalencia de los cronotipos vespertinos en comparación con la población joven. En global en esta población, la distribución categórica de los cronotipos fue: 0,6% vespertino extremo; 3,2% vespertino moderado; 54% intermedio; 33,3% matutino moderado y 3,5% matutino extremo.

Asimismo, también los hombres poseían una media más alta en la puntuación total del cuestionario de matutinidad-vespertinidad de Horne y Östberg, ( $56,98 \pm 7,50$  vs.  $55,23 \pm 7,91$ ,  $p=0,022$ ), por lo que ellos tenderían a ser más matutinos que ellas. En la Figura 4.20 se puede observar como el porcentaje de hombres es superior en las categorías de matutinidad frente al porcentaje de mujeres.

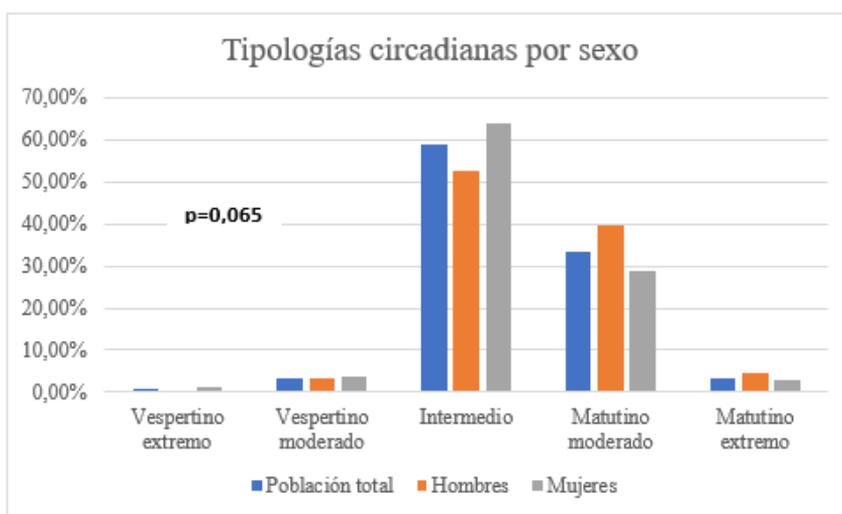


Figura 4.20 Distribución de las diferentes tipologías circadianas por sexo.

#### 4.3.3.3 Asociación entre cronotipo y personalidad

Se realizó un análisis de asociación entre la variable continua de cronotipo y las 4 dimensiones de la personalidad, tanto de manera global para la población en su conjunto, como para hombres y mujeres de manera estratificada. En el análisis global, sólo la dimensión de neuroticismo mostró una asociación estadísticamente significativa ( $p=0,005$ ) con el cronotipo. Esta relación fue inversa con  $r=0,-140$ , y permaneció

estadísticamente significativa tras ajuste multivariante. De acuerdo con esta asociación, un cronotipo más matutino se asociaría con menor neuroticismo, mientras que un cronotipo más vespertino se asociaría con mayor neuroticismo. El cronotipo vespertino es el que se ha asociado a mayor disfunción y factores de riesgo menos saludables en otras poblaciones.

En el análisis estratificado por sexo, la asociación inversa entre el neuroticismo y el cronotipo fue especialmente significativa en las mujeres. En ellas, ninguna otra dimensión de la personalidad mostró asociaciones significativas. Sin embargo, en los hombres, se obtuvo una nueva asociación significativa con la dimensión de psicoticismo ( $r=-0,155$ ;  $p=0,045$ ) de manera inversa (mayor matutinidad asociada con menor psicoticismo en hombres). Esta asociación permaneció significativa tras ajuste multivariante.

#### **4.3.3.4 Medidas objetivas de sueño y asociación con fenotipos cardiometabólicos en submuestra**

Tal y como se ha detallado en la metodología, en una submuestra de participantes hemos podido obtener algunas medidas objetivas del sueño a través de los algoritmos aplicados al acelerómetro (GENEActiv, ActivInsights Ltd., Kimbolton, UK) que portaba una submuestra de los participantes PREDIMED-Plus-Valencia a nivel basal durante una semana. En estos participantes ( $n=100$  basales), las horas promedio de sueño estimadas objetivamente con el acelerómetro fueron  $7,1\pm 1,0$  horas. Este valor estuvo muy cerca al valor reportado por ellos en los cuestionarios ( $6,8\pm 1,1$  horas). La correlación entre horas de sueño medidas objetivamente y las auto-reportadas fue positiva y estadísticamente significativa

( $p=0,006$ ), añadiendo validez a los datos que hemos estado analizando a través de los cuestionarios, ya que la submuestra de acelerometría era muy pequeña y con poco poder estadístico para los análisis más complejos, incluyendo genética y epigenética.

Además de este subestudio en los participantes del PREDIMED-Plus-Valencia, el doctorando ha participado en el estudio multicéntrico PREDIMED-Plus analizando en toda la submuestra de los demás nodos (incluida Valencia) que portaba el acelerómetro a nivel basal y, la asociación entre varias medidas objetivas del sueño derivadas del acelerómetro y fenotipos cardiometabólicos (Papandreou C et al, 2019). En este estudio se incluyeron 2190 participantes del estudio PREDIMED-Plus de todos los nodos (entre ellos los de Valencia). La medida de duración del sueño en estos participantes medida por acelerometría fue de  $6.2\pm 1.2$  horas. Este estudio estuvo centrado en la **siesta**. A través del acelerómetro se determinó la duración de la siesta diurna, tal y como hemos descrito en el apartado de material y métodos. Para el global de participantes, la media global de siesta diurna fue de 62,4 minutos con un rango intercuartílico de (39,0; 92,4 min). Se estudió la asociación entre la duración de la siesta y la diabetes, obteniendo una asociación directa entre mayor duración de la siesta y mayor riesgo de diabetes. Los participantes que dormían siestas de  $\geq 90$  min tenían una mayor prevalencia de diabetes (PR 1,37 (1,06, 1,78)) en comparación con los que dormían siestas de 5 a  $<30$  min por día.

Del mismo modo, se analizó la asociación entre siesta y medidas antropométricas y se encontraron asociaciones positivas significativas con el IMC y el perímetro de la cintura en los participantes que dormían siestas  $\geq 30$  min, en comparación con los que dormían de 5 a  $<30$  min por día. Los hallazgos de este estudio sugieren que las siestas diurnas muy prolongadas no serían favorables, ya que se asocian con una mayor prevalencia de

diabetes y de adiposidad en personas de edad avanzada y alto riesgo cardiovascular.

#### **4.3.3.5 Calidad de sueño y somnolencia diurna en población de edad avanzada**

Aunque en población de edad avanzada y SM del nodo de Valencia también hemos administrado los cuestionarios de calidad de sueño y de somnolencia diurna, estos resultados no se presentarán de forma detallada en esta Tesis Doctoral, ya que el doctorando realizó su trabajo de fin de Master sobre ello. Así en septiembre de 2015, el doctorando presentó el trabajo titulado: “*Estudio de las características y alteraciones del sueño en una población con síndrome metabólico y asociación de las mismas con los componentes de dicho síndrome y con el consumo de alimentos*”, para obtener el Máster Oficial de la Universitat de València en Nutrición Personalizada y Comunitaria, con la Dirección de la Dra. D. Corella, por lo que no se detallarán aquí los resultados de estos cuestionarios. Aunque el trabajo de Máster fue realizado en una submuestra a nivel basal, los resultados con un mayor tamaño de muestra son similares y no es pertinente detallarlos. En general, se observa que las mujeres tienen una peor calidad de sueño que los hombres ( $p < 0,05$ ), y también una mayor somnolencia diurna que los hombres ( $p < 0,05$ ). Esta mayor somnolencia diurna de las mujeres en comparación con los hombres, también se ha observado en la población más joven de esta Tesis, y es necesario profundizar más en los factores que la determinan.

#### **4.3.4 Análisis de las variables genéticas y su asociación con variables cronobiológicas e IMC**

Se seleccionaron varios genes candidatos relacionados con la cronobiología, tal y como se ha detallado en el apartado de material y métodos (ARNTL, ARNTL2, NPAS2, CLOCK, CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3, RORA, RORB, RORC, NR1D1, NR1D2, NFIL3, BHLHE40, BHLHE41, CSNK1D, CSNK1E y TIMELESS), tomando como referencia un artículo que analiza este tipo de genes y su asociación con el cronotipo en población finlandesa (Maukonen M et al, 2020), para observar si variaciones genéticas en los polimorfismos seleccionados tenían alguna asociación con las horas totales de sueño en los días de entre semana y en los días de fin de semana, el cronotipo y el IMC (aproximación mediante randomización mendeliana). Se realizó primero un análisis en crudo y después uno ajustado por sexo, edad y diabetes.

En la Tabla 4.23 se observan los polimorfismos de los genes en los cuales se obtuvieron mayores diferencias estadísticamente significativas en su asociación con el IMC. Destaca el polimorfismo rs11123853 del gen NPAS2, que obtiene un p valor  $<0,001$ , tanto en el análisis del modelo crudo como ajustado, con un coeficiente beta de  $-1,239$ , por lo que la correlación sería muy alta, indicando que la presencia del alelo menor A en el polimorfismo de este gen se asocia con unos valores más bajos de IMC.

También se observaron que diversos polimorfismos en los genes RORA y RORB se asociaron significativamente con el IMC. Entre los polimorfismos con una mayor significancia estadística, destacan el polimorfismo rs6729727 del gen NPAS2, con un coeficiente de  $-1,022$  y el polimorfismo rs17303453 del gen RORA con un coeficiente de  $-1,404$ .

Los coeficientes beta son mucho más elevados en las asociaciones con el IMC y el cronotipo (Tablas 4.23 y 4.26, respectivamente), mientras que, en las asociaciones con la duración del sueño, tanto en la de los días laborables como en los del fin de semana, estos son mucho menores, como se muestran en las Tablas 4.24 y 4.25.

Tabla 4.23 Polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y su asociación con el IMC.

Gen	Cr	SNP	Posición	A <sub>1</sub>	FA <sub>1</sub>	Beta	SE	P <sub>c</sub>	P <sub>a</sub>
NPAS2	2	rs11123853	101524476	A	0,1192	-1,239	0,3589	<0,001	<0,001
RORB	9	rs17691614	77245873	G	0,2007	-0,8527	0,2899	0,003	0,003
RORA	15	rs930359	61506753	C	0,195	-0,7841	0,2669	0,003	0,004
RORB	9	rs10512036	77194528	A	0,3138	-0,737	0,2537	0,003	0,004
RORB	9	rs12001830	77279806	T	0,2284	0,8343	0,3026	0,006	0,004
RORA	15	rs341382	61117831	C	0,2393	-0,7666	0,2791	0,006	0,005
RORA	15	rs17204573	61167875	A	0,09346	-0,9751	0,3561	0,006	0,005
NFIL3	9	rs2482704	94182363	T	0,3669	0,6641	0,2427	0,006	0,007
RORA	15	rs6494229	61124379	A	0,4932	-0,6492	0,2385	0,006	0,008
NPAS2	2	rs3888170	94182363	G	0,2143	0,8399	0,3087	0,006	0,009
RORB	9	rs1323368	61124379	A	0,2288	0,805	0,3031	0,008	0,009
RORA	15	rs341378	101450679	T	0,3283	-0,7086	0,2673	0,008	0,010
RORB	9	rs17613014	77288320	C	0,3055	-0,6886	0,2602	0,008	0,011
NPAS2	2	rs6729727	61116882	C	0,08091	-1,022	0,3872	0,008	0,012
NFIL3	9	rs2482357	77224424	A	0,3981	0,6247	0,2435	0,013	0,013
NPAS2	2	rs3860455	101531943	T	0,1446	0,8475	0,3418	0,013	0,014
RORB	9	rs11144033	94179978	G	0,4019	0,6001	0,2425	0,014	0,014
RORA	15	rs1370429	101449302	G	0,4057	0,6022	0,2433	0,014	0,015
RORA	15	rs17303453	77258265	C	0,08701	-1,404	0,5692	0,016	0,017
RORA	15	rs7171681	61468621	C	0,3281	-0,663	0,2692	0,019	0,018
RORB	9	rs11144062	61407523	A	0,2283	0,7283	0,3032	0,019	0,019
NPAS2	2	rs882272	61111328	A	0,3454	-0,5505	0,2347	0,021	0,019
NPAS2	2	rs6719437	77299740	G	0,3093	-0,5649	0,2413	0,021	0,023
NFIL3	9	rs7021746	101576199	A	0,1924	0,6258	0,2718	0,022	0,023
NPAS2	2	rs4851383	101599071	G	0,3785	0,5254	0,2285	0,023	0,023
RORA	15	rs12437690	94176261	A	0,405	0,5468	0,2396	0,024	0,023
RORB	9	rs10869433	101560758	T	0,1781	0,6892	0,3023	0,025	0,024
RORA	15	rs340002	61055432	A	0,1982	0,6447	0,2849	0,025	0,027
RORA	15	rs4775292	77268666	T	0,3227	-0,5869	0,2611	0,032	0,027
RORB	9	rs7865407	60873111	G	0,2827	-0,5675	0,2529	0,033	0,028

Cr: Cromosoma; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido;  $A_1$ : alelo menor;  $FA_1$ : frecuencia del alelo menor; Beta: Coeficiente de regresión; SE: Error estándar;  $P_c$ : Valor P en crudo;  $P_a$ : Valor P ajustado por sexo, edad y diabetes.

En la Tabla 4.24 se observan los polimorfismos de los genes en los cuales se obtuvieron mayores diferencias estadísticamente significativas en su asociación con las horas totales de sueño en los días de entre semana (tanto en el modelo crudo como en el ajustado).

El polimorfismo con el coeficiente beta más alto es el rs7303842 del gen CRY1, con un coeficiente de 0,4417 y un valor de p de 0,028 en el modelo crudo y de 0,081 en el ajustado. Por otro lado, los polimorfismos con las diferencias estadísticas más significativas son el rs7540530 del gen RORC (valor beta de 0,1996) y el rs1482049 del gen RORA (valor beta de -0,2516).

Tabla 4.24 Polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y su asociación con las horas totales de sueño los días laborables.

Gen	Cr	SNP	Posición	A <sub>1</sub>	FA <sub>1</sub>	Beta	SE	P <sub>c</sub>	P <sub>a</sub>
RORC	1	rs7540530	151790858	G	0,452	0,1996	0,0745	0,007	0,018
RORA	15	rs1482049	61224110	T	0,2114	-0,2516	0,0951	0,008	0,006
CSNK1E	22	rs5757037	38719189	A	0,2987	-0,1847	0,0753	0,014	0,029
PER3	1	rs228682	7856346	C	0,3787	0,167	0,06977	0,017	0,017
RORA	15	rs1482050	61223718	C	0,2114	-0,2163	0,09491	0,023	0,015
RORA	15	rs10519096	61289944	A	0,1164	-0,2403	0,1073	0,025	0,026
RORA	15	rs8034880	61266436	G	0,05283	-0,2735	0,1229	0,026	0,030
CLOCK	4	rs13132420	56392813	A	0,3966	0,1796	0,08163	0,028	0,023
CRY1	12	rs7303842	107426172	A	0,06289	0,4417	0,2009	0,028	0,081
RORB	9	rs7865407	77275913	G	0,2827	0,1701	0,07753	0,028	0,029
RORA	15	rs2607582	61147667	C	0,05713	-0,2559	0,1195	0,032	0,030
RORA	15	rs9806453	60943845	T	0,4177	0,1684	0,07912	0,033	0,041
RORA	15	rs10220727	61216975	C	0,3438	-0,1596	0,07602	0,036	0,058
PER3	1	rs10462021	7897133	G	0,2402	-0,2031	0,09834	0,039	0,028
RORB	9	rs10512036	77194528	A	0,3138	0,1583	0,07801	0,043	0,065
CSNK1E	22	rs1997644	38715222	G	0,3554	-0,1475	0,07372	0,046	0,108
CLOCK	4	rs1056547	56296763	G	0,3968	0,164	0,082	0,046	0,038
ARNTL2	12	rs7304939	27544345	T	0,09492	0,2662	0,1338	0,047	0,073
RORA	15	rs919000	60988120	G	0,196	-0,1929	0,09704	0,047	0,079
RORA	15	rs11637981	61289622	T	0,4341	-0,1368	0,06963	0,050	0,025
RORA	15	rs2899666	61355256	C	0,2722	-0,1529	0,0779	0,050	0,092
ARNTL2	12	rs11048980	27503547	C	0,1117	0,2846	0,1472	0,053	0,073
RORA	15	rs4775319	61213564	G	0,3512	0,1482	0,07896	0,061	0,103
RORA	15	rs6494251	61514567	A	0,2116	0,1573	0,08489	0,064	0,194
PER3	1	rs228690	7879322	T	0,06964	0,2306	0,1246	0,064	0,038
RORB	9	rs10121918	77280145	A	0,2744	0,1434	0,07746	0,064	0,078
RORB	9	rs1327837	77283889	A	0,4841	-0,1372	0,07442	0,065	0,064
CLOCK	4	rs11931061	56338793	G	0,2599	-0,1383	0,07527	0,066	0,080
RORA	15	rs5014755	61319289	G	0,1166	0,2913	0,1627	0,074	0,109
ARNTL	11	rs10832027	13357183	G	0,4678	-0,1447	0,08091	0,074	0,073

Cr: Cromosoma; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido;  $A_1$ : alelo menor;  $FA_1$ : frecuencia del alelo menor; Beta: Coeficiente de regresión; SE: Error estándar;  $P_c$ : Valor P en crudo;  $P_a$ : Valor P ajustado por sexo, edad y diabetes.

En la Tabla 4.25 se observan los polimorfismos de los genes en los cuales se obtuvieron mayores diferencias estadísticamente significativas en su asociación con las horas totales de sueño en los días de fin de semana (tanto en el modelo crudo como en el ajustado). Se observa que la mitad de los SNPs coinciden con los observados para la duración del sueño en los días de entre semana. Estos SNPs son el rs11048980 del gen ARNTL2; el rs10832027 del gen ARNTL; rs10462021 y rs228682 del gen PER3; rs10220727, rs2607582, rs1482049, rs10519096, rs8034880 y rs1482050 del gen RORA; rs5757037 del gen CSNK1E; rs13132420 y rs1056547 del gen CLOCK; rs7540530 del gen RORC y el rs7865407 del gen RORB.

Destaca el polimorfismo rs11048980 del gen ARNTL2, cuya significancia estadística es la más alta de todos ( $p=0,003$  en el modelo crudo y  $p=0,005$  en el modelo ajustado), así como el coeficiente beta de 0,4423.

Tabla 4.25 Polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y su asociación con las horas totales de sueño los días de fin de semana.

Gen	Cr	SNP	Posición	A <sub>1</sub>	FA <sub>1</sub>	Beta	SE	P <sub>c</sub>	P <sub>a</sub>
ARNTL2	12	rs11048980	27503547	C	0,1117	0,4423	0,1523	0,003	0,005
ARNTL	11	rs10832027	13357183	G	0,4678	-0,2234	0,08382	0,007	0,006
PER3	1	rs10462021	7897133	G	0,2402	-0,2647	0,1021	0,009	0,010
ARNTL	11	rs1562438	13364200	T	0,3242	-0,219	0,08608	0,011	0,009
RORA	15	rs10220727	61216975	C	0,3438	-0,2009	0,07898	0,011	0,009
ARNTL	11	rs1026071	13364712	G	0,3256	-0,2151	0,0846	0,011	0,010
ARNTL2	12	rs12231701	27515516	A	0,1117	0,3735	0,1482	0,012	0,017
NPAS2	2	rs10165970	101456989	A	0,0898	-0,2417	0,09601	0,012	0,026
ARNTL2	12	rs7306410	27525596	C	0,2436	0,2496	0,1009	0,013	0,016
RORA	15	rs2607582	61147667	C	0,05713	-0,3042	0,1242	0,014	0,013
RORA	15	rs1482049	61224110	T	0,2114	-0,237	0,0992	0,017	0,012
ARNTL2	12	rs11048977	27497449	A	0,2423	0,2407	0,1012	0,017	0,017
CRY1	12	rs7138365	107428916	A	0,4929	0,1847	0,07773	0,017	0,021
CSNK1E	22	rs5757037	38719189	A	0,2987	-0,1857	0,07844	0,018	0,034
CLOCK	4	rs13132420	56392813	A	0,3966	0,1985	0,08494	0,019	0,015
CRY1	12	rs10778528	107473962	G	0,4859	0,179	0,07706	0,020	0,023
CRY1	12	rs3809235	107487069	C	0,4932	0,1802	0,07774	0,020	0,024
RORA	15	rs10519096	61289944	A	0,1164	-0,2584	0,1117	0,021	0,021
PER1	17	rs2253820	8048169	T	0,131	-0,203	0,08833	0,022	0,023
PER1	17	rs2735611	8048283	G	0,131	-0,2018	0,08812	0,022	0,025
PER3	1	rs228682	7856346	C	0,3787	0,165	0,07246	0,023	0,048
RORC	1	rs7540530	151790858	G	0,452	0,175	0,0777	0,024	0,025
ARNTL	11	rs7937060	13362815	T	0,4824	-0,1663	0,07568	0,028	0,016
ARNTL2	12	rs4964059	27529219	C	0,4147	0,1779	0,08216	0,030	0,038
CLOCK	4	rs1056547	56296763	G	0,3968	0,1827	0,08556	0,033	0,025
CRY1	12	rs1056560	107385610	C	0,4926	0,1656	0,07813	0,034	0,037
RORA	15	rs8034880	61266436	G	0,05283	-0,2697	0,128	0,035	0,043
RORB	9	rs7865407	77275913	G	0,2827	0,17	0,08071	0,035	0,070
RORA	15	rs1482050	61223718	C	0,2114	-0,206	0,09885	0,037	0,026
RORA	15	rs7180547	61001833	C	0,3694	0,1546	0,0755	0,041	0,045

Cr: Cromosoma; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido;  $A_1$ : alelo menor;  $FA_1$ : frecuencia del alelo menor; Beta: Coeficiente de regresión; SE: Error estándar;  $P_c$ : Valor P en crudo;  $P_a$ : Valor P ajustado por sexo, edad y diabetes.

En la Tabla 4.26 se observan los polimorfismos de los genes en los cuales se obtuvieron mayores diferencias estadísticamente significativas en su asociación con el cronotipo (tanto en el modelo crudo como en el ajustado).

El polimorfismo rs13025524 del gen NPAS2 y el rs10512036 del gen RORB son los que obtienen una mayor significancia estadística en su asociación con el cronotipo (ambos con  $p < 0,001$  en el modelo crudo y  $p = 0,001$  en el modelo ajustado), además de obtener los dos también un coeficiente beta alto. El primero de 1,883 y el segundo de 1,917; indicando de esta manera una fuerte asociación positiva entre la presencia del alelo menor A en ambos polimorfismos y una mayor puntuación para el cronotipo, lo que se asocia a una mayor matutinidad.

Tabla 4.26 Polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y su asociación con el cronotipo.

Gen	Cr	SNP	Posición	A <sub>1</sub>	FA <sub>1</sub>	Beta	SE	P <sub>c</sub>	P <sub>a</sub>
NPAS2	2	rs13025524	101550181	A	0,2223	1,883	0,5586	<0,001	0,001
RORB	9	rs10512036	77194528	A	0,3138	1,917	0,5766	<0,001	0,001
RORB	9	rs17613014	77224424	C	0,3055	1,937	0,5909	0,001	0,001
NPAS2	2	rs3739005	101566070	C	0,469	-1,678	0,5281	0,001	0,003
NPAS2	2	rs12712085	101565151	A	0,366	-1,719	0,5438	0,001	0,003
NPAS2	2	rs2305160	101591304	A	0,2808	-1,682	0,5607	0,002	0,004
RORB	9	rs10869428	77224088	T	0,4772	-1,697	0,5678	0,002	0,007
NPAS2	2	rs1542178	101595475	A	0,2731	-1,705	0,5715	0,003	0,004
RORB	9	rs11144020	77218345	C	0,4774	-1,668	0,5652	0,003	0,006
RORB	9	rs1831121	77241777	C	0,4785	-1,651	0,5655	0,003	0,006
ARNTL	11	rs7950226	13318139	A	0,4441	1,544	0,5402	0,004	0,004
NPAS2	2	rs895522	101559604	T	0,4205	-1,551	0,5444	0,004	0,006
RORA	15	rs17237570	61305612	T	0,09497	-2,702	0,9873	0,006	0,003
NPAS2	2	rs3768984	101550987	C	0,2334	-1,545	0,5833	0,008	0,009
RORB	9	rs4745340	77164006	A	0,4963	-1,468	0,5629	0,009	0,013
RORB	9	rs11144062	77299740	A	0,2283	1,754	0,6866	0,010	0,007
RORB	9	rs7032677	77247597	A	0,4179	1,409	0,5535	0,011	0,028
TIMELESS	12	rs774049	56816978	T	0,05286	-2,206	0,8674	0,011	0,004
RORA	15	rs930359	61506753	C	0,195	1,477	0,5979	0,013	0,013
RORB	9	rs12001830	77279806	T	0,2284	1,644	0,6843	0,016	0,011
RORA	15	rs8038077	61004647	C	0,1154	-2,308	0,9622	0,016	0,012
RORB	9	rs1323368	77288320	A	0,2288	1,632	0,6851	0,017	0,011
NPAS2	2	rs4851384	101561638	A	0,1839	2,259	0,9689	0,020	0,047
TIMELESS	12	rs774045	56838745	A	0,07125	-1,846	0,8134	0,023	0,015
RORB	9	rs7870498	77146468	A	0,4937	1,163	0,5252	0,027	0,032
NPAS2	2	rs3768986	101581946	T	0,2109	2,089	0,9454	0,027	0,009
NPAS2	2	rs2289950	101584895	T	0,2108	2,139	0,9727	0,028	0,053
RORA	15	rs6494242	61286501	T	0,1848	-1,683	0,7656	0,028	0,025
RORB	9	rs17691614	77245873	G	0,2007	1,425	0,6586	0,031	0,054
RORA	15	rs11637981	61289622	T	0,4341	-1,101	0,509	0,031	0,027

Cr: Cromosoma; SNP: polimorfismo de un solo nucleótido;  $A_1$ : alelo menor;  $FA_1$ : frecuencia del alelo menor; Beta: Coeficiente de regresión; SE: Error estándar;  $P_c$ : Valor P en crudo;  $P_a$ : Valor P ajustado por sexo, edad y diabetes.

### **4.3.5 Análisis epigenéticos de metilación**

Finalmente, se ha llevado a cabo un análisis de metilación en lugares CpG situados en los genes candidatos seleccionados por su relevancia en cronobiología. Se ha empleado la misma lista de genes candidatos que para el estudio de los polimorfismos genéticos. Estos genes son: ARNTL, ARNTL2, NPAS2, CLOCK, CRY1, CRY2, PER1, PER2, PER3, RORA, RORB, RORC, NR1D1, NR1D2, NFIL3, BHLHE40, BHLHE41, CSNK1D, CSNK1E y TIMELESS. Las variables dependientes han sido en primer lugar variables cronobiológicas y, en segundo lugar, fenotipos cardiometabólicos como fenotipos de obesidad (IMC) y diabetes utilizando una aproximación de randomización mendeliana como en el caso de los genotipos. Se ajustaron modelos básicos y posteriormente se realizó ajuste multivariante, teniendo en cuenta todas las variables de confusión que técnicamente hay que considerar en los estudios de metilación (detallado en el apartado de material y métodos).

#### **4.3.5.1 Asociación de la metilación en lugares CpG seleccionados dentro de los genes candidatos seleccionados y variables cronobiológicas**

Al estudiar la asociación entre la duración del sueño entre semana y la metilación de lugares CpG en los 20 genes candidatos seleccionados que se encontraban en el Human-Epic-Mehtylation array 850K tras control de calidad, ajustando el modelo por *batch effect*, sexo, edad y leucocitos,

los lugares CpG más significativos por orden de significación estadística (de mayor a menor significación estadística) fueron los siguientes (indicamos sonda-gen, valor p de significación y coeficiente de correlación parcial): cg09681708-NPAS2,  $p=8.33E-05$ ,  $r=0.20$ ; cg05956150-RORA,  $p=9.68E-05$ ,  $r=0.19$ ; cg02433545-RORA,  $p=5.06E-04$ ,  $r=0.17$ ; cg15738154-RORA,  $p=5.68E-04$ ,  $r=0.17$ ; cg26562717-NPAS2,  $p=1.58E-03$ ,  $r=-0.16$ ; cg13506153-RORA,  $p=1.81E-03$ ,  $r=0.16$ ; cg10165847-NPAS2,  $p=1.85E-03$ ,  $r=-0.16$ ; cg04521449-NFIL3,  $p=2.52E-03$ ,  $r=-0.15$ ; cg24983014-ARNTL2,  $p=2.89E-03$ ,  $r=-0.15$ ; cg13515269-BHLHE41,  $p=3.10E-03$ ,  $r=0.15$ ; cg01400040-RORA,  $p=3.23E-03$ ,  $r=0.15$ ; cg27163440-TIMELESS,  $p=3.52E-03$ ,  $r=0.15$ ; cg12544615-NPAS2,  $p=4.27E-03$ ,  $r=0.14$ ; cg25941285-RORA,  $p=4.58E-03$ ,  $r=0.14$ ; cg11318218-NPAS2,  $p=4.76E-03$ ,  $r=0.14$  y cg09272225-NPAS2,  $p=4.98E-03$ ,  $r=0.14$ .

Del mismo modo, al analizar el análisis de asociación entre el **cronotipo** y la metilación en las CpG más relevantes de los 20 genes seleccionados relacionados con la cronobiología, utilizando el mismo modelo estadístico anterior, los resultados más significativos fueron los siguientes: cg03326597-RORA,  $p=1.33E-03$ ,  $r=0.17$ ; cg05992424-NFIL3,  $p=2.91E-03$ ,  $r=0.15$ ; cg12574423-BHLHE40,  $p=6.42E-03$ ,  $r=-0.14$ ; cg10039876-NPAS2,  $p=1.55E-02$ ,  $r=-0.13$ ; y cg15714103-ARNTL,  $p=1.84E-02$ ,  $r=-0.12$ .

#### 4.3.5.2 Asociación de la metilación en lugares CpG seleccionados dentro de los genes candidatos y fenotipos de obesidad y diabetes

Se realizó un análisis epigenético para ver la asociación de la metilación en determinados genes relacionados con la cronobiología y su asociación con el IMC (Tabla 4.27) y la diabetes (Tabla 4.28). El modelo fue ajustado por sexo, edad, diabetes, “*batch effect*” (efecto discontinuo) y leucocitos en el caso del IMC y por sexo, edad, IMC, “*batch effect*” (efecto discontinuo) y leucocitos en el caso de la diabetes.

Para el IMC, se observaron las asociaciones más significativas con la metilación en islas CpG de los genes NPAS2, RORA, CLOCK, CRY2, PER2, ARNTL2 y RORB. La mayor asociación fue observada en el gen NPAS2 ( $p= 2,30 \times 10^{-3}$ ), con un coeficiente de correlación de -0,152, lo que indica que una mayor metilación en la isla cg25801387 del gen NPAS2 produce una disminución leve del valor del IMC. En el gen RORA se encontraron 6 islas CpG relacionadas con el IMC. Todas ellas además con un coeficiente beta negativo, lo que indica también que a una mayor metilación en las islas de dicho gen habría valores más bajos de IMC. De entre todas las asociaciones más significativas con el IMC, la única que presentó un coeficiente de correlación positivo fue la hallada en la isla del gen PER2 (Tabla 4.27).

Tabla 4.27 Asociación entre el grado de metilación de determinados sitios CpG en genes reloj y el IMC.

Gen	Cr	Isla CpG	Beta	P
NPAS2	2	cg25801387	-0,152	2,30 x 10 <sup>-3</sup>
RORA	15	cg17371621	-0,150	2,66 x 10 <sup>-3</sup>
CLOCK	4	cg02613926	-0,150	2,71 x 10 <sup>-3</sup>
CRY2	12	cg25736892	-0,142	4,51 x 10 <sup>-3</sup>
RORA	15	cg27044052	-0,140	5,20 x 10 <sup>-3</sup>
RORA	15	cg09393834	-0,139	5,35 x 10 <sup>-3</sup>
CLOCK	4	cg04485603	-0,134	7,19 x 10 <sup>-3</sup>
RORA	15	cg02108802	-0,134	7,22 x 10 <sup>-3</sup>
PER2	2	cg20146792	0,133	7,92 x 10 <sup>-3</sup>
RORA	15	cg16091630	-0,131	8,77 x 10 <sup>-3</sup>
RORA	15	cg22130371	-0,130	9,14 x 10 <sup>-3</sup>
ARNTL2	12	cg05616250	-0,130	9,17 x 10 <sup>-3</sup>
RORB	9	cg05206385	-0,129	9,68 x 10 <sup>-3</sup>
NFIL3	9	cg13808508	0,129	1,01 x 10 <sup>-2</sup>
NPAS2	2	cg12953999	-0,128	1,04 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg24935536	0,127	1,13 x 10 <sup>-2</sup>
CLOCK	4	cg19298990	-0,126	1,18 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg04705255	-0,125	1,24 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg22387253	-0,125	1,25 x 10 <sup>-2</sup>
RORB	9	cg14471784	-0,124	1,30 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg16799699	-0,124	1,31 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg12213209	-0,122	1,46 x 10 <sup>-2</sup>
CRY1	12	cg26119123	-0,122	1,47 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg20340697	-0,120	1,62 x 10 <sup>-2</sup>
CRY1	12	cg10668648	-0,120	1,68 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg26724232	-0,119	1,78 x 10 <sup>-2</sup>
CSNK1D	17	cg13003786	0,118	1,82 x 10 <sup>-2</sup>

CRY1	12	cg03073714	-0,117	1,93 x 10 <sup>-2</sup>
PER2	2	cg12912690	0,116	2,07 x 10 <sup>-2</sup>
ARNTL2	12	cg20399688	-0,116	2,07 x 10 <sup>-2</sup>
BHLHE40	3	cg18985891	0,114	2,28 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg09984602	-0,114	2,29 x 10 <sup>-2</sup>
BHLHE41	12	cg21140419	0,113	2,38 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg18077587	0,113	2,45 x 10 <sup>-2</sup>
ARNTL	11	cg14552495	-0,112	2,49 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg25250717	-0,112	2,52 x 10 <sup>-2</sup>
BHLHE40	3	cg03223878	0,110	2,74 x 10 <sup>-2</sup>
ARNTL	11	cg21078679	-0,110	2,81 x 10 <sup>-2</sup>
NPAS2	2	cg02232089	-0,110	2,82 x 10 <sup>-2</sup>
NR1D1	17	cg20570761	-0,110	2,82 x 10 <sup>-2</sup>
CSNK1D	17	cg10727892	0,110	2,83 x 10 <sup>-2</sup>
ARNTL	11	cg13412549	-0,110	2,83 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg22290067	-0,110	2,87 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg11254550	-0,109	2,90 x 10 <sup>-2</sup>
NPAS2	2	cg23633210	-0,109	2,95 x 10 <sup>-2</sup>
ARNTL	11	cg21682295	0,109	3,00 x 10 <sup>-2</sup>
NPAS2	2	cg05589741	-0,109	3,01 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg24598906	-0,108	3,13 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg25941285	-0,108	3,16 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg24471120	-0,107	3,21 x 10 <sup>-2</sup>
ARNTL	11	cg26324889	-0,107	3,23 x 10 <sup>-2</sup>
PER2	2	cg11903188	-0,107	3,28 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg16440545	-0,107	3,29 x 10 <sup>-2</sup>
CRY1	12	cg18121829	-0,106	3,40 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg18760360	-0,105	3,56 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg14306118	-0,105	3,63 x 10 <sup>-2</sup>
RORA	15	cg07250429	-0,103	3,91 x 10 <sup>-2</sup>
NPAS2	2	cg27273029	0,103	3,91 x 10 <sup>-2</sup>

RORA	15	cg14222307	-0,103	$3,99 \times 10^{-2}$
RORA	15	cg11524974	-0,103	$3,99 \times 10^{-2}$
PER3	1	cg14364700	-0,103	$4,06 \times 10^{-2}$
CSNK1D	17	cg13155712	-0,102	$4,09 \times 10^{-2}$
TIMELESS	12	cg00819696	0,102	$4,09 \times 10^{-2}$
NPAS2	2	cg08258178	-0,102	$4,15 \times 10^{-2}$
RORB	9	cg14503744	0,101	$4,27 \times 10^{-2}$
RORA	15	cg22368291	-0,101	$4,29 \times 10^{-2}$
BHLHE41	12	cg10447982	0,101	$4,30 \times 10^{-2}$
RORA	15	cg18730873	-0,101	$4,34 \times 10^{-2}$
RORA	15	cg13146107	-0,101	$4,36 \times 10^{-2}$
RORA	15	cg24053032	0,101	$4,37 \times 10^{-2}$
RORA	15	cg10133825	-0,101	$4,41 \times 10^{-2}$
NPAS2	2	cg13371883	-0,101	$4,46 \times 10^{-2}$
CSNK1D	17	cg01984656	-0,100	$4,60 \times 10^{-2}$
RORA	15	cg14052980	-0,099	$4,72 \times 10^{-2}$
RORC	1	cg25206113	0,099	$4,81 \times 10^{-2}$
NPAS2	2	cg06606972	-0,099	$4,81 \times 10^{-2}$
NPAS2	2	cg15159111	-0,099	$4,83 \times 10^{-2}$
ARNTL	11	cg03562441	-0,098	$4,98 \times 10^{-2}$

De entre todas las islas CpG en genes reloj asociadas con el IMC (Tabla 4.27), se observan dos entre ellas asociadas con la diabetes también (Tabla 4.28). En concreto, la isla cg21140419 del gen BHLHE41 ( $p=0,017$ ) y la isla cg01984656 del gen CSNK1D ( $p=0,041$ ). La metilación en estas islas se asocia con el IMC con unos coeficientes beta de 0,113 y -0,100. Por otro lado, la metilación en otras 3 islas roza la significancia estadística en cuanto a su asociación con la diabetes. Estas son la isla cg16440545 del gen RORA ( $p=0,090$ ), la isla cg13155712 del gen CSNK1D ( $p=0,060$ ) y la isla

cg24053032 del gen RORA ( $p=0,052$ ). Estas mostraron también una asociación significativa con el IMC, con coeficientes beta de  $-0,107$ ,  $-0,102$  y  $0,101$ , respectivamente.

Tabla 4.28 Asociación entre los lugares de metilación en los genes de cronobiología seleccionados y la diabetes.

<b>Gen</b>	<b>Cr</b>	<b>Isla CpG</b>	<b>P</b>
NPAS2	2	cg25801387	0,848693
RORA	15	cg17371621	0,795884
CLOCK	4	cg02613926	0,751574
CRY2	12	cg25736892	0,191671
RORA	15	cg27044052	0,629751
RORA	15	cg09393834	0,275941
CLOCK	4	cg04485603	0,5524
RORA	15	cg02108802	0,442141
PER2	2	cg20146792	0,362261
RORA	15	cg16091630	0,248644
RORA	15	cg22130371	0,952588
ARNTL2	12	cg05616250	0,390577
RORB	9	cg05206385	0,787951
NFIL3	9	cg13808508	0,740957
NPAS2	2	cg12953999	0,53114
RORA	15	cg24935536	0,419385
CLOCK	4	cg19298990	0,712914
RORA	15	cg04705255	0,359297
RORA	15	cg22387253	0,971013
RORB	9	cg14471784	0,7873
RORA	15	cg16799699	0,816174
RORA	15	cg12213209	0,534054
CRY1	12	cg26119123	0,406323
RORA	15	cg20340697	0,951306
CRY1	12	cg10668648	0,138896
RORA	15	cg26724232	0,785861
CSNK1D	17	cg13003786	0,645919

---

CRY1	12	cg03073714	0,796549
PER2	2	cg12912690	0,381751
ARNTL2	12	cg20399688	0,846241
BHLHE40	3	cg18985891	0,485412
RORA	15	cg09984602	0,936157
BHLHE41	12	cg21140419	<b>0,0177767</b>
RORA	15	cg18077587	0,193425
ARNTL	11	cg14552495	0,670192
RORA	15	cg25250717	0,376044
BHLHE40	3	cg03223878	0,286762
ARNTL	11	cg21078679	0,896321
NPAS2	2	cg02232089	0,407411
NR1D1	17	cg20570761	0,870764
CSNK1D	17	cg10727892	0,152043
ARNTL	11	cg13412549	0,42373
RORA	15	cg22290067	0,827252
RORA	15	cg11254550	0,830098
NPAS2	2	cg23633210	0,486713
ARNTL	11	cg21682295	0,492808
NPAS2	2	cg05589741	0,209939
RORA	15	cg24598906	0,482407
RORA	15	cg25941285	0,706643
RORA	15	cg24471120	0,638927
ARNTL	11	cg26324889	0,938286
PER2	2	cg11903188	0,962561
RORA	15	cg16440545	0,0905081
CRY1	12	cg18121829	0,963579
RORA	15	cg18760360	0,918926
RORA	15	cg14306118	0,820005
RORA	15	cg07250429	0,300036
NPAS2	2	cg27273029	0,835235
RORA	15	cg14222307	0,928819

---

---

RORA	15	cg11524974	0,50229
PER3	1	cg14364700	0,971333
CSNK1D	17	cg13155712	0,0605297
TIMELESS	12	cg00819696	0,764153
NPAS2	2	cg08258178	0,774957
RORB	9	cg14503744	0,685649
RORA	15	cg22368291	0,544998
BHLHE41	12	cg10447982	0,21453
RORA	15	cg18730873	0,345562
RORA	15	cg13146107	0,101091
RORA	15	cg24053032	0,052652
RORA	15	cg10133825	0,758339
NPAS2	2	cg13371883	0,179466
CSNK1D	17	cg01984656	<b>0,0413572</b>
RORA	15	cg14052980	0,309923
RORC	1	cg25206113	0,705247
NPAS2	2	cg06606972	0,293013
NPAS2	2	cg15159111	0,736494
ARNTL	11	cg03562441	0,581333

---

## **5. Discusión**

### **5.1 Población mediterránea joven**

Nuestro estudio en población mediterránea joven, fundamentalmente compuesta por estudiantes universitarios, ha mostrado una gran influencia del sueño y de las variables cronobiológicas en distintos factores del estilo de vida y de salud. El sueño es un factor importante en el estilo de vida que puede cambiar drásticamente cuando los estudiantes comienzan la universidad (Stock AA et al, 2020), produciéndose una disminución de éste, que puede originar consecuencias relevantes para el aprendizaje y el rendimiento académico (Chen WL & Chen JH, 2019), así como en el bienestar general y el mantenimiento de la salud. Esta falta de sueño en adultos jóvenes puede resultar en problemas del sueño a largo plazo, los cuales pueden tener efectos que se visualicen en la edad adulta (Bruce ES et al, 2017). Las diversas investigaciones han hallado una reducción en el promedio de horas de sueño (Dietrich SK et al, 2016) y una mala calidad del sueño (Schlarb AA et al, 2017; Becerra MB et al, 2020), así como un auge del reporte de fatiga excesiva y somnolencia diurna (Mamun AA et al, 2020) entre los estudiantes universitarios. Además, en un estudio llevado a cabo durante tres semanas, en el cual se aplicaba una restricción del sueño entre una población de adultos jóvenes y otra de adultos mayores, observaron que los primeros son más vulnerables a la deficiencia crónica del sueño y a la interrupción circadiana recurrente que los últimos (Zitting KM et al, 2018). Según el Instituto Nacional de Salud, los adultos jóvenes tienen un alto riesgo de tener problemas del sueño y somnolencia diurna (Manzar MD et al, 2015).

Los resultados de la investigación indican una interacción compleja entre los genes y el ambiente, que llevaría a un sueño inadecuado. La evidencia de los estudios en gemelos en adultos sugiere una baja-moderada heredabilidad de la duración del sueño. Sin embargo, cambios significativos del estilo de vida, actitudes sociales y el uso de los aparatos electrónicos parecen afectar significativamente a la duración del sueño en esta reciente generación de jóvenes. En un estudio en el que analizaron la duración del sueño en dos generaciones de adultos jóvenes, observaron que existía tanto un aumento de la prevalencia de la duración corta del sueño como de la duración larga entre estas dos generaciones (Mamun AA et al, 2020).

La tipología circadiana también sería otro factor a tener en cuenta. El sexo sería uno de los factores determinantes. Se ha observado que, de manera general, los hombres tendrían un cronotipo más vespertino que las mujeres. Respecto a la frecuencia de los diferentes tipos de cronotipo según la edad, se ha visto una mayor tendencia a la matutinidad en la niñez, produciéndose un cambio hacia la adolescencia y la juventud, con el mayor pico hacia la vespertinidad. De ahí la importancia de la evaluación de esta característica en este grupo de población. A partir de ese momento, la tendencia es que, a mayor edad, mayor matutinidad (Fischer D et al, 2017; Almoosawi S et al, 2018). Además, se ha observado también una evolución alarmante de las frecuencias de cronotipo en la última década, ya que éstas podrían conducir a un peor estado de salud en la población adulta y, por lo tanto, causar más tensión al sistema público de salud. En Finlandia han observado que el desajuste entre el comportamiento sueño-vigilia y la preferencia circadiana se enfatizó en los adultos jóvenes, lo que indica un mayor riesgo de desalineación circadiana en el futuro si no hay ninguna intervención para corregir este desajuste (Merikanto I & Partonen T, 2020).

Un cronotipo vespertino, sueño insuficiente y una mala calidad del sueño son comunes entre los estudiantes universitarios (Lau EYY et al, 2013).

En referencia a los hábitos dietéticos de los estudiantes, en nuestro país se ha impuesto en los últimos años el modelo de dieta occidental en detrimento del patrón de adherencia a la DM, siendo este alejamiento más evidente entre los jóvenes universitarios. Este deterioro en el patrón alimentario de los universitarios se caracteriza por un excesivo consumo de carnes y derivados, grasas y azúcares refinados, con una baja ingesta de verduras y frutas, cereales, legumbres, pescado y aceite de oliva. Todo ello se traduce en una ingesta elevada de azúcares simples, proteínas de origen animal, colesterol y grasas saturadas que, en contraposición al bajo aporte de grasas insaturadas y fibra, presentan un perfil lipídico inadecuado (Ejeda-Manzanera JM & Rodrigo-Vera M, 2021).

A continuación, se discuten los resultados más relevantes obtenidos tras el análisis de las características generales, del sueño, adherencia a la DM y del cronotipo de la población estudiada, según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida.

### **5.1.1 Discusión de las características generales de la población según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida**

El sueño es sumamente importante para nuestro bienestar físico, fisiológico, psicológico y social. El estrés también puede tener un gran impacto en nuestra salud fisiológica, neurológica y mental (Kim HJ et al, 2019). Los investigadores sugieren asociaciones fuertes entre parámetros del sueño y estrés percibido (Veeramachaneni K et al, 2019). Además, los estudiantes de medicina tienden a reducir su sueño, en un esfuerzo por

adaptarse y hacer frente a su carga de trabajo y ambiente estresante (Almojali AI et al, 2017).

En esta investigación, el grado de estrés que les produce el trabajo es percibido de mayor manera en las mujeres que en los hombres, y los más jóvenes también lo perciben de mayor manera que los más mayores. Los que duermen menos de 7 horas también perciben mayor estrés que los que duermen las horas recomendadas (entre 7 y 9 horas),  $p=0,007$ . Sin embargo, no se observan diferencias en el grado de estrés percibido según la clasificación entre buena y mala calidad a partir del PSQI. En nuestro estudio, se observó un riesgo de menor duración de sueño ( $p=0,002$ ) y de peor calidad del sueño ( $p=0,058$ , rozando la significancia estadística) en las personas que tienen mayor estrés percibido por el trabajo.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios. En referencia a la duración del sueño, se ha observado que los jóvenes que no duermen lo suficiente tienen más riesgo de padecer mayores niveles de estrés (Kim HJ et al, 2019). Por otro lado, también se ha observado una alta prevalencia de mala calidad del sueño y de estrés, así como una relación entre ambas características, en estudiantes universitarios de medicina (Almojali AI et al, 2017; Herawati K & Gayatri D, 2019). En un estudio en EEUU con 1444 adultos jóvenes entre 21 y 30 años, identificaron el estrés como un factor de riesgo para una peor calidad del sueño (Jansen EC et al, 2021).

La obesidad se ha asociado tanto con una corta duración del sueño ( $<7h$ ) como con una larga duración del sueño ( $>9h$ ). También con una calidad del sueño más pobre (Sa J et al, 2020; Jansen EC et al, 2021). Estas asociaciones también se han observado en adultos jóvenes. En un estudio en universitarios de la capital de Croacia concluyeron que tanto la duración corta del sueño como la larga, así como la mala calidad del sueño, están

asociadas con el sobrepeso y la obesidad en adultos jóvenes (Kristicevic T et al, 2018). En un estudio en universitarios de Francia encontraron una asociación significativa entre los individuos que menos dormían durante los días entre semana con un mayor IMC (Vallat R et al, 2018).

En un estudio en adultos jóvenes de EEUU, observaron una relación entre el IMC y la duración de sueño en los hombres, pero no así en las mujeres, por lo que el sueño podría ser un factor de riesgo modificable para la obesidad, sobre todo en los hombres jóvenes (Meyer KA et al, 2012). Asimismo, en otro estudio en universitarios de Marruecos observaron que tanto la corta como la larga duración del sueño están asociadas con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad en los hombres (Benaich S et al, 2021).

En un estudio en EEUU con una muestra de 324767 estudiantes universitarios, vieron que los hombres con sobrepeso mostraron una peor calidad del sueño que los que tenían normopeso. En las mujeres, tanto las que tenían sobrepeso como obesidad, mostraron una peor calidad del sueño que las mujeres con un IMC en un rango normal (Sa J et al, 2020).

En nuestro estudio no hubo una asociación entre la duración de las horas de sueño y el IMC. Tampoco entre la calidad del sueño y el IMC, al igual que un estudio en universitarios chinos (Li Y et al, 2020).

Sí se observa una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en los hombres que en las mujeres. Los mismos hallazgos se encontraron en un estudio realizado en universitarios de China (Jiang S et al, 2018), en universitarios de nuestro país (Ortiz-Moncada R et al, 2012; Cobo-Cuenca AI et al, 2019) y en universitarios de Chipre (Hadjimbei E et al, 2016) y de Chile (Durán S et al, 2017).

### **5.1.2 Discusión de los componentes del sueño según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida**

La Fundación Nacional del Sueño de EEUU recomienda una duración del sueño de entre 7 y 9 horas para las personas entre 18 y 64 años, con el objetivo de conseguir una salud óptima. Asimismo, la ASENARCO recomienda una duración de entre 7,5 y 8,5 horas para este mismo grupo de edad. La media de las horas totales dormidas de nuestra muestra fue de  $6,52 \pm 0,89$  horas (6 horas y 31 minutos), por lo que no se cumplirían las recomendaciones sobre higiene del sueño. Sin embargo, según la Fundación Nacional del Sueño de EEUU, esta duración del sueño podría estar dentro de un intervalo aceptable, ya que únicamente no recomienda duraciones de sueño por debajo de las 6 horas de sueño, así como por encima de 11 horas (en la franja de edad de 18 a 25 años) y de 10 horas en las franjas de edad superiores (Dashti HS et al, 2015c; ASENARCO, 2017).

Esta media en la duración del sueño contrasta con la obtenida por la ENS del año 2006 en nuestro país, donde la duración media fue de 7,7 horas para todos los grupos de edad, exceptuando el grupo de 25 a 65 años, que poseía una media de 7,2 horas (Palanca Sánchez I et al, 2011). Otros estudios también reportan duraciones de sueño más extensas en sus muestras. En un estudio realizado en 689 adultos jóvenes, con una media de edad de  $20 \pm 1,35$  años (media muy similar a la que nos ocupa en este estudio) solamente el 17,4% dormía menos de 7 horas (Stefan L et al, 2017). En otra investigación realizada con más de 2000 estudiantes universitarios de diferentes ciudades de China, más del 50% de la muestra dormía entre 7 y 9 horas (Li L et al, 2019). En Francia, la media de las horas totales dormidas fue de  $7,90 \pm 0,96$  horas en un estudio con población universitaria (Vallat R et al, 2018).

Otros estudios sí que reportan datos similares a los obtenidos en esta investigación. En un estudio con alumnos de medicina en los EEUU, la mayoría no cumplieron con las recomendaciones de sueño, llegando un gran porcentaje a no cumplir con el mínimo recomendado de 7 horas de sueño al día (Grady F & Roberts LW, 2017). En un meta-análisis de estudios sobre hábitos del sueño en diferentes estudios en universitarios de China, observaron que la media de la duración del sueño fue de 7,08 horas al día. El porcentaje de individuos que dormían menos de 6 horas y menos de 7 horas fue del 8,4 y del 43,9%, respectivamente. Por el contrario, el porcentaje de universitarios que dormían por encima de 8 horas y por encima de 9 fue del 18,3 y del 5,7%, respectivamente. La media de la hora de acostarse fueron las 00:51 horas, mientras que la hora de levantarse fue las 8:04 horas, y la media de la hora de levantarse en fin de semana fueron las 9:52 horas. Observaron que la duración corta del sueño (<6h) fue mucho más alta entre los estudiantes de medicina comparándolos con los demás estudiantes de otras titulaciones universitarias, así como el sueño largo (>9h) fue más frecuente en los estudiantes que no estudiaban medicina que en los que estudiaban medicina (Li L et al, 2017). En un estudio en universitarios japoneses con una muestra de 1034 personas, observaron que la duración del sueño media fue de  $5,9 \pm 1,2$  horas y el 38,2% tenía una duración del sueño menor de 6 horas (Kayaba M et al, 2020). Por último, en un estudio llevado a cabo en estudiantes universitarios de la India casi un 48% de la muestra reportaba dormir menos de 6 horas habitualmente (Manzar MD et al, 2015).

No existen diferencias por sexo respecto a la media del número de horas totales de sueño. Más de la mitad de la población duerme menos de 7 horas, un 43,4% duerme entre 7 y 9 horas y solo el 0,1% duerme más de 9 horas. En un estudio con casi 3000 adultos jóvenes estudiantes universitarios, no observaron diferencias tampoco por sexo respecto a la

duración del sueño (Kalak N et al, 2015). Sin embargo, otros estudios han observado una mayor duración del sueño entre los hombres (Li Y et al, 2020).

No obstante, existen diferencias por sexo respecto a las horas de acostarse y levantarse, tanto en los días laborables como en los fines de semana. Son ellos quienes se acuestan y se levantan más tarde que ellas, coincidiendo con los resultados de otras investigaciones en población universitaria (Tsai LL & Li SP, 2004; Manzar MD et al, 2015; Durán S et al, 2017) y en adultos jóvenes (Glavin EE et al, 2021).

La hora de acostarse y levantarse también fue más tardía en las personas pertenecientes a los grupos de edad más jóvenes, coincidiendo con los hallazgos de un estudio con casi 70000 adultos de entre 19 y 67 años procedentes de 47 países diferentes, donde se observa que a medida que la edad avanza, las horas de irse a dormir y levantarse por la mañana se van adelantando (Jonasdottir SS et al, 2021).

La media de la puntuación total del PSQI en la muestra fue de  $6,53 \pm 2,90$ . El 58,4% de nuestra muestra posee mala calidad subjetiva del sueño. En un estudio en universitarios chinos con una muestra de casi 6300 personas, observaron que el 31% tenían puntuaciones superiores a 5 en el PSQI (Li Y et al, 2020).

Por sexo, las mujeres tuvieron una ligera mayor puntuación ( $6,58 \pm 2,94$ ) que los hombres ( $6,40 \pm 2,81$ ), pero sin diferencias estadísticamente significativas. Resultados similares se obtuvieron en un estudio con 300 universitarios de Corea del Sur (Chang AK & Choi J, 2016) y en una investigación con 800 adultos jóvenes (Glavin EE et al, 2021). En ambos casos, la puntuación fue superior en el sexo femenino, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Otros estudios sí observaron este tipo de diferencias en la calidad del sueño por sexo, siendo ésta peor

en las mujeres que en los hombres (Fatima Y et al, 2016; Li Y et al, 2020). En una muestra de casi 900 estudiantes universitarios, observaron que las mujeres tienen un mayor riesgo de padecer una calidad del sueño pobre que los hombres (Toscano-Hermoso MD et al, 2020). En un estudio en EEUU con una muestra de estudiantes universitarios, las mujeres mostraron una calidad del sueño más pobre (Sa J et al, 2020), y en otro con adultos jóvenes de entre 21 y 30 años identificaron el hecho de ser mujer como un factor de riesgo predisponente a una mala calidad del sueño (Jansen EC et al, 2021). Por el contrario, otros estudios reportan una leve mayor puntuación en los hombres (Manzar MD et al, 2015).

Tampoco se observaron diferencias significativas en la calidad del sueño según la edad en este estudio. Hallazgos en investigaciones anteriores, sí que han observado una diferencia en la calidad subjetiva del sueño entre estudiantes según el curso académico. En un estudio realizado en Brasil, observaron que los estudiantes de primer y segundo año poseen peor calidad subjetiva del sueño que los alumnos de cursos superiores de la carrera. Además, los estudiantes de medicina tuvieron mayores alteraciones del sueño comparándolos con alumnos de otras titulaciones universitarias (de Castro Correa C et al, 2017). También se observaron estas diferencias en universitarios chinos (Li Y et al, 2020).

En un estudio examinaron la exposición al tabaco y la calidad del sueño en una muestra de más de 1000 adultos jóvenes, y observaron que las personas con más alta exposición al tabaco tenían mayor número de quejas sobre la calidad del sueño (Veronda AC et al, 2020). En nuestro estudio no se observan estas apreciaciones según la presencia de hábito tabáquico.

En un estudio en estudiantes de medicina no observaron una asociación entre la calidad del sueño y el rendimiento académico (Javaid R et al, 2020).

La media de la puntuación total de la ESS fue de  $8,88 \pm 3,96$ . En un estudio en universitarios de Japón la prevalencia de somnolencia diurna fue mayor. Un 56,1% tenía somnolencia diurna excesiva, siendo la media  $11,4 \pm 4,6$  (Kayaba M et al, 2020). En el estudio que nos ocupa, la somnolencia diurna excesiva fue mayor en las mujeres que en los hombres, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,011$ ). Esto concuerda con descubrimientos en anteriores investigaciones, que han relacionado la somnolencia diurna excesiva en mujeres jóvenes (Fatani A et al, 2015). Otros estudios han concluido lo contrario, mayor somnolencia diurna excesiva en los hombres que en las mujeres (Durán S et al, 2017).

Los horarios de acostarse y levantarse en los días de entre semana y los del fin de semana a menudo difieren en el rango de más de 1 a 2 horas en los estudiantes universitarios (Schlarb AA et al, 2017). La media en nuestro estudio fue de  $1,48 \pm 0,90$  horas, sin existir diferencias por sexo. Hay casi una hora y media de diferencia entre el punto medio de las horas totales de sueño entre el fin de semana y los días de entre semana. Sí se observaron diferencias por grupos de edad, siendo los más longevos quienes tienen mayor *jetlag* social. Estos resultados son contradictorios con investigaciones previas realizadas, en las cuales se ha observado una disminución del *jetlag* social conforme se avanza en edad (Jonasdottir SS et al, 2021).

Un 30,4% de nuestra población tiene un *jetlag* social mayor de 2 horas. En un estudio en universitarios japoneses este porcentaje fue del 55,8% (Kayaba M et al, 2020).

Se ha observado que un cronotipo vespertino y un mayor *jetlag* social están asociados con una ingesta dietética poco adecuada (Yoshizaki T & Togo F, 2021). Las personas con un *jetlag* social menor a 2 horas tuvieron una puntuación más alta en el cuestionario de adherencia a la DM.

Esto confirma resultados de otros estudios que se han llevado a cabo, en los cuales se ha observado que los individuos con un menor *jetlag* social tendrían un mejor patrón dietético (Almoosawi S et al, 2018), así como una mayor adherencia a la DM (Zerón-Rugiero MF et al, 2019).

### **5.1.3 Discusión del cronotipo según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida**

Un cronotipo vespertino es común entre los estudiantes universitarios (Lau EYY et al, 2013). En un estudio en universitarios japoneses con una muestra de 1034 personas, observaron que un 16% fueron clasificados como personas con cronotipo vespertino (Kayaba M et al, 2020). En nuestra muestra un 19,9% fue el porcentaje de personas con cronotipo vespertino moderado o extremo, superando el porcentaje de matutinos (11,2%).

Los universitarios con cronotipo vespertino tienen mayor somnolencia diurna, como se ha observado también en otros estudios (Bakotic M et al, 2017).

Se ha observado en estudiantes universitarios de medicina que los que poseen resultados académicos peores tienen un cronotipo más vespertino, duermen más durante los fines de semana y se acuestan más tarde tanto en los días laborables como en los festivos (Hyder O & Mirghani MD, 2017).

En general, se ha asumido que los hombres tendrían un cronotipo más vespertino que las mujeres (Randler C & Engelke J, 2019). En esta muestra se replica esta situación, ya que ellos tendrían una puntuación menor en el cuestionario de Horne y Östberg, indicando una mayor

vespertinidad. En el meta-análisis de Randler C & Engelke J, con una muestra total de casi 187000 individuos, observaron esta diferencia por sexo también. En otra revisión sistemática en personal de enfermería, también ellas tenían un cronotipo más matutino (López-Soto PJ et al, 2018). Además, en un meta-análisis observaron que estas diferencias en el cronotipo disminuirían conforme se avanza en edad (Randler C & Engelke J, 2019), hecho que se confirmó también en un estudio con casi 15000 participantes, donde sí se observa hasta la década de los 30 años mayor matutinidad en ellas, pero estas diferencias disminuyen al aumentar la edad en ambos sexos, o incluso superando los hombres en matutinidad a las mujeres en edades avanzadas (Duarte LL et al, 2014).

En un estudio en casi 5500 universitarios estudiantes de medicina donde querían observar la relación entre el tipo de cronotipo y la calidad del sueño, observaron que tanto las personas con un cronotipo matutino como las que poseían una tipología circadiana intermedia tenían menores puntuaciones en el PSQI, es decir, mejor calidad del sueño, que las personas con un cronotipo vespertino. Observaron además que el mayor predictor de la calidad del sueño fue el cronotipo tras ajustar por covariables (Sun J et al, 2019). En esta investigación se observa esta tendencia también hacia la peor calidad del sueño entre los individuos con un cronotipo vespertino, aunque no de manera tan tajante como en el estudio de Sun J et al.

En otro estudio en universitarios de Brasil, observaron una relación entre los tipos de cronotipo y las puntuaciones del PSQI, pero no así con la somnolencia diurna excesiva. Observaron que las personas con cronotipo vespertino tenían la peor calidad del sueño. El 51,6% de la muestra tenía un cronotipo intermedio, el 61,5% tenía mala calidad del sueño y el 42,1% de la muestra una somnolencia diurna excesiva. El sexo no difería entre los tipos de cronotipo. Estos hallazgos demuestran que el cronotipo vespertino está asociado con una mala calidad del sueño en estudiantes de medicina,

pero no así con la somnolencia diurna excesiva. La media de la puntuación en el PSQI fue de  $6,5\pm 2,6$  y la media de la ESS fue de  $9,12\pm 3,2$  (Negri Rique GL et al, 2014).

La relación bidireccional entre sueño y dieta está más estudiada que la relación bidireccional entre ésta última y el cronotipo (Rodríguez-Muñoz PM et al, 2020). La mayor parte de la evidencia en adolescentes y adultos se ha limitado a encuestas trasversales con pocas cohortes longitudinales que recopilaban simultáneamente datos sobre el cronotipo y la ingesta dietética (Almoosawi S et al, 2019). Además, existen estudios que evalúan la asociación entre el cronotipo o el *jetlag* social y la ingesta calórica total, la distribución de macronutrientes en la dieta, el hábito de saltarse el desayuno, los horarios de las diferentes ingestas a lo largo del día y la adherencia a un determinado patrón dietético (Maukonen M et al, 2017; Teixeira GP et al, 2018; Xiao Q et al, 2019; Beaulieu K et al, 2020; Phoi YY et al, 2021; Suikki T et al, 2021); pero son menos abundantes las investigaciones que relacionan estas dos características con la ingesta de determinados tipos de alimentos o grupos alimentarios.

Se ha visto una asociación entre una mayor adherencia al consumo de frutas y el cronotipo matutino en esta muestra. Este hallazgo coincide con los encontrados en otros estudios en los que también observaron un mayor consumo de frutas en los individuos de cronotipo matutino comparándolos con los sujetos de cronotipo vespertino (Muñoz JSG et al, 2017). También se observó un mayor cumplimiento de las recomendaciones actuales sobre el consumo de frutas y verduras entre las personas con tipología circadiana matutina frente a los sujetos englobados en la vespertina, al igual que se observó en estudios previos con población adolescente (Arora T & Taheri S, 2015) y en mujeres adultas de EEUU (Zuraikat FM et al, 2021).

En una revisión de estudios entre el cronotipo y el patrón dietético, observaron que el cronotipo vespertino se asocia con un retraso en los horarios de las ingestas dietéticas, el hábito de saltarse el desayuno y un menor consumo de proteínas y verduras, así como una mayor ingesta de alcohol, sacarosa, cafeína y dulces (Mazri FH et al, 2020). En este estudio también se observó, como se ha indicado, cierta tendencia a un menor consumo de verduras por parte de los individuos con un cronotipo vespertino. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la ingesta de dulces según la tipología circadiana.

En otro estudio en el que estudiaron el cronotipo y el *jetlag* social en relación con la ingesta dietética, observaron una asociación entre el cronotipo vespertino y un menor consumo de huevos, mayor consumo de granos y una menor puntuación en la adherencia a la guía alimentaria japonesa. Por otro lado, observaron también una asociación entre la presencia de un mayor *jetlag* social y una menor ingesta calórica total, menor consumo de granos y un mayor consumo de azúcar y confitería (Yoshizaki T & Togo F, 2021).

En este estudio se halló, al igual que la relación bidireccional sueño-dieta, el mismo tipo de relación entre el cronotipo y la adherencia a la DM. Las personas adherentes a la DM tuvieron una media de la puntuación total del cuestionario de Horne y Östberg mayor que los individuos no adherentes, indicando una mayor tipología circadiana matutina en los primeros. De la misma manera, las personas con un cronotipo más vespertino tuvieron una puntuación menor en el cuestionario de adherencia a la DM, relacionando la vespertinidad con una menor adherencia a la DM. Esto mismo se observó en un estudio realizado en Córdoba y Castilla La Mancha con 457 universitarios (Rodríguez-Muñoz PM et al, 2020).

#### **5.1.4 Discusión de la adherencia a la dieta mediterránea según variables sociodemográficas, antropométricas y del estilo de vida**

La etapa universitaria se caracteriza por un proceso de transición de la adolescencia a la edad adulta, que conlleva un aumento de la independencia, la autonomía y la responsabilidad, durante la cual poseen la maduración biológica de los adultos, pero aún no han alcanzado un nivel de desarrollo psicosocial comparable al de éstos. Este periodo es crucial para establecer comportamientos y hábitos de salud que son para toda la vida, incluidos los patrones alimentarios saludables. Muchos de ellos viven fuera del hogar familiar, a menudo con implicaciones negativas para la calidad de su dieta, apareciendo hábitos poco saludables durante esta etapa de la vida que pueden persistir hasta la edad adulta, afectando a su bienestar y aumentando el riesgo de obesidad y patologías crónicas relacionadas (Durán S et al, 2017; Zurita-Ortega F et al, 2018; Benaich S et al, 2021). La adaptación a un nuevo entorno, el estrés del estudio, la falta de una gestión adecuada del tiempo y los horarios de las clases, hacen que se produzcan numerosos cambios en los comportamientos alimentarios y en los patrones dietéticos (Ferreira-Pêgo C et al, 2020).

La reducción de las enfermedades relacionadas con la dieta y la mejora de la sostenibilidad ambiental representan dos de los principales desafíos de la política alimentaria del siglo XXI. Las dietas sostenibles pueden contribuir a lograr ambos objetivos, mejorar la salud del consumidor y reducir el impacto ambiental de la producción y el consumo de alimentos. La DM representa un excelente ejemplo de dieta sostenible. Sin embargo, la evidencia reciente indica que este patrón dietético está desapareciendo progresivamente en los países mediterráneos (Cavaliere A et al, 2018). En un estudio en universitarios de Zamora observaron que los

hábitos alimentarios de éstos se alejan de las recomendaciones respecto a la DM (Pastor R et al, 2017). En otro estudio en casi 500 alumnas del grado de magisterio observaron, en general, un alejamiento de la adherencia a la DM. No obstante, un 25,7% presentaron una adherencia alta a esta dieta y fue este grupo el que presentaba unos rasgos nutricionales más deseables (Ejeda-Manzanera JM & Rodrigo-Vera M, 2021). En Grecia, un estudio en universitarios reflejó una baja adherencia a la DM en la mayoría de la muestra (Theodoridis X et al, 2018). Lo mismo ocurrió en un estudio con universitarios de Murcia (Guillén Alcolea F et al, 2021). En una revisión sistemática, se observó que la adherencia a la DM en Grecia y Chipre era moderada (Kyriacou A et al, 2015), sin embargo, en un estudio en población joven de Marruecos observaron una alta adherencia a la DM en la mayoría de la muestra (64,5%) (Iwasaki M et al, 2021). Finalmente, en un estudio comparativo entre estudiantes de España y Rumania, los primeros obtuvieron una mayor adherencia a la DM (Chacón-Cuberos R et al, 2019).

Considerando los hábitos alimentarios como un factor de riesgo modificable, una intervención temprana en los jóvenes podría evitar futuros costes sanitarios y sociales. El objetivo de un estudio con universitarios de Castilla La Mancha fue determinar el cumplimiento de las recomendaciones de la pirámide de la DM, según los determinantes sociales en estudiantes universitarios, y analizar la asociación de estos determinantes (y su interacción con el género) con el consumo de diferentes grupos de alimentos. Observaron que el género es el determinante social con mayor efecto sobre las diferencias en el consumo por grupos de alimentos. Las mujeres tuvieron un menor consumo de lácteos, frutos secos, vino tinto, carne, dulces, huevos, bebidas alcohólicas y comida rápida y un mayor consumo de fruta, en comparación con los hombres (Martínez-Lacoba R et al, 2020).

En los resultados en esta muestra universitaria de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia, observamos que las mujeres tienen una mayor adherencia a la DM que los hombres, con diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,006$ . Este hallazgo concuerda con los encontrados en anteriores estudios, como en jóvenes universitarios italianos (La Fauci V et al, 2020), en una investigación realizada en estudiantes de primer y tercer curso de medicina de Turquía (Baydemir C et al, 2018), en universitarios de Granada (Ubago-Jiménez JL et al, 2020) y en población universitaria de Grecia (Theodoridis X et al, 2018), así como en jóvenes lituanos (Mieziene B et al, 2020) y en la población adulta italiana (Dinu M et al, 2021). Otros estudios, sin embargo, no encontraron diferencias en la adherencia a la DM según el sexo, como dos estudios realizados en universitarios gallegos (Porto-Arias JJ et al, 2018) y madrileños (Marchena C et al, 2020), aunque ambos con un tamaño muestral escaso. Tampoco observaron diferencias por sexo en un estudio realizado en el país luso (Ferreira-Pêgo C et al, 2020) y en universitarios de la ciudad de Cádiz (Santi-Cano MJ et al, 2020) y de la comunidad autónoma de Murcia (Guillén Alcolea F et al, 2021). En un estudio con universitarios de Chipre, observaron una mayor adherencia a la DM en hombres que en mujeres, pero sin diferencias estadísticamente significativas (Hadjimbei E et al, 2016).

En los datos obtenidos a través de la Encuesta de Nutrición de la Comunidad Valenciana realizada en 2010 y 2011, tampoco se observaron diferencias por sexo en la adherencia a la DM. Sin embargo, sí observaron estas diferencias por edad. Las personas más longevas tenían una mayor adherencia a la DM. En el grupo de 16 a 24 años la media de la puntuación del cuestionario fue de  $6,71 \pm 1,73$ , mientras que en nuestra muestra la media es de  $8,51 \pm 2,06$  en el grupo de población de 17 a 21 años (San Onofre Bernat N et al, 2019). También se ha observado una mayor adherencia a la DM en las personas de más edad en otros estudios (Bibiloni MdM et al,

2017; La Fauci V et al, 2020). En nuestro estudio no se observó esta diferencia en la adherencia al patrón mediterráneo por edad.

Sí que se observó una puntuación mayor en el cuestionario de adherencia a la DM entre los no fumadores, pero sin llegar a existir significancia estadística. Se ha observado en otros estudios también esta diferencia en la adherencia a la DM por hábito tabáquico (Bibiloni MdM et al, 2017).

En un estudio en universitarios de Portugal observaron una mejor adherencia a la DM en estudiantes de nutrición que en estudiantes de otros grados, sobre todo con diferencias entre los estudiantes de ciencias de la salud y los que no lo eran (Ferreira-Pêgo C et al, 2020). En un estudio llevado a cabo en universitarios de Madrid de enfermería, psicología y fisioterapia observaron una baja adherencia a la DM con diferencias solo por carrera, observando una mayor adherencia en los estudiantes de fisioterapia (Marchena C et al, 2020).

En esta muestra de Valencia no existen diferencias estadísticamente significativas en IMC y peso entre las personas adherentes y no adherentes a la DM. Sin embargo, al estratificar por sexo, se observa que los hombres adherentes tendrían más peso que los no adherentes, lo que concuerda con estudios previos que relacionan DM y AF (Cobo-Cuenca AI et al, 2019).

### **5.1.5 Discusión de la relación entre el sueño y la adherencia a la dieta mediterránea**

Existe cada vez más una mayor evidencia de la relación bidireccional entre el sueño y la dieta, la cual podría influir en el riesgo

cardiovascular. Por un lado, existe una robusta evidencia de que una restricción del sueño lleva a seguir elecciones alimentarias menos sanas y a una mayor ingesta calórica. Por otro, la dieta también puede influir en el sueño. Existen estudios epidemiológicos que muestran que una mayor adherencia a la DM predice un mejor sueño (St-Onge MP & Zuraikat FM, 2020).

Los hábitos alimentarios se consideran uno de los principales factores de riesgo conductual para la salud humana. Hay un crecimiento de evidencia científica que sugiere que la dieta y el sueño pueden estar relacionados. En la revisión de Godos J et al se dieron cuenta de que a pesar de haber observado una cierta coherencia entre los estudios que evaluaron en cuanto a la relación dieta-sueño, la mayoría de las investigaciones están representadas por estudios transversales, los cuales no permiten concluir una relación causal. Sin embargo, las variables relacionadas con la dieta se asociaron con la calidad del sueño, pero se necesitan más estudios para corroborar estos hallazgos (Godos J et al, 2021).

El sueño está ganando reconocimiento como un factor determinante de la dieta, pero esta relación sigue siendo poco estudiada entre los adultos jóvenes (Jansen EC et al, 2021).

Para los estudiantes universitarios, las alteraciones en la calidad del sueño y la dieta son comunes, y la propensión al aumento de peso está bien establecida. Sin embargo, no hay muchos estudios que investiguen esta asociación. En uno de ellos en el que quisieron observar la relación del aumento de peso con los hábitos dietéticos y de sueño en un semestre en estudiantes universitarios, observaron que las personas que evitaron un aumento de peso importante mantuvieron o aumentaron la duración del sueño promedio semanal y tenían mejores comportamientos dietéticos. No

obstante, la muestra fue muy pequeña, de 60 participantes (Ludy MJ et al, 2018).

Los resultados obtenidos en esta tesis confirman esta relación bidireccional. Las personas con mejor calidad del sueño (puntuaciones totales en el PSQI iguales o menores a 5) presentan mayor puntuación en el cuestionario de adherencia a la DM que los que tienen mala calidad del sueño. Asimismo, los individuos adherentes al patrón dietético mediterráneo (puntuaciones en el cuestionario de 14 ítems de adherencia a la DM iguales o mayores a 9) presentan mejor calidad del sueño que los individuos no adherentes.

Existen otros estudios donde se ha observado también una asociación entre el sueño y la dieta y viceversa. En un estudio con adultos de Italia se asoció la adherencia a la DM con una mejor calidad del sueño (Godos J et al, 2019). En otro estudio en mujeres de EEUU se observó que una mayor adherencia a la DM predice una mejor calidad del sueño (Zuraikat FM et al, 2020). Otro estudio en estudiantes de enfermería demostró que los estudiantes con una mayor adherencia a la DM y una mejor calidad de sueño tienen un mejor rendimiento académico (Fernández-Medina IM et al, 2020).

En un estudio en Japón quisieron observar la asociación entre la adherencia a la guía dietética recomendada en ese país y la calidad del sueño. Observaron una asociación significativa entre la ingesta dietética equilibrada y la calidad del sueño autoevaluada en universitarios. Serían necesarios estudios longitudinales en varias generaciones que utilicen medidas objetivas de la calidad del sueño para aclarar la causalidad entre una ingesta dietética adecuada y la calidad del sueño (Yamamoto K et al, 2018).

Se ha asociado una buena calidad de sueño en hombres con una alta ingesta de frutas y verduras (Jansen EC et al, 2021).

La investigación futura debe garantizar la coherencia de las medidas dietéticas utilizadas y emplear tanto una evaluación objetiva del sueño como una evaluación validada de técnicas del sueño, para mejorar la precisión de los resultados y permitir mejores comparaciones entre estudios (Binks H et al, 2020).

## **5.2 Población de edad avanzada y SM**

### **5.2.1 Discusión de las características generales de la población**

En esta población, a diferencia de la anterior más joven, existe ya un elevado riesgo cardiovascular porque los participantes se han seleccionado por su edad avanzada y tener como criterio de selección presencia de SM. Al ser todos población de riesgo, podría ocurrir que las asociaciones de las variables cronobiológicas con factores del estilo de vida y de salud, no fueran iguales que en población joven. Por ello, hemos considerado interesante estudiar ambas. En esta población con SM, los hombres presentaban una media superior en cuanto a los parámetros antropométricos, niveles de glucosa y PA; y menores cifras en el c-HDL que las mujeres. Estos mismos resultados se han hallado en población española anteriormente, a excepción de los niveles de triglicéridos, dado que en el estudio que nos ocupa éstos son más elevados en las mujeres (Gabriel R et al, 2008). Las cifras de colesterol total y de c-HDL son mayores en las mujeres que en los hombres, con diferencias estadísticamente significativas, así como las cifras de c-LDL son también mayores en ellas, rozando la significancia estadística.

Estos resultados de c-LDL superiores en las mujeres coinciden con los resultados obtenidos en una encuesta trasversal europea llevada a cabo en 27 países europeos, donde observaron que las cifras altas de c-LDL eran más frecuentes en el sexo femenino que en el masculino (Kotseva K et al, 2019).

El hábito tabáquico es superior en los hombres, coincidiendo con los datos publicados en un informe por el Ministerio de Sanidad, que revela que este hábito es superior en ellos (27,6% vs. 18,5%). Además, este informe destaca que la mayor diferencia se da en los grupos de edad superior a 55 años y en el de 25 a 34 años (Andradas Aragonés E et al, 2016).

Por su parte, la percepción de la salud propia es evaluada más positivamente entre los hombres frente a las mujeres, resultados que concuerdan con los hallados en población de personas mayores en nuestro país, ya que el 52,3% de los hombres valoran su estado de salud bien o muy bien, frente al 40% de las mujeres. Estas diferencias por sexo se hallan además en todos los grupos de edad. En cuanto al nivel de estudios, estos son superiores en los hombres, tal y como se observa también en la población general española del rango de edad que nos ocupa en esta parte del estudio (Pérez Díaz J et al, 2020).

### **5.2.2 Discusión de las variables de personalidad**

Aunque en diversas investigaciones se ha informado de que la estructura de la personalidad puede permanecer consistente a lo largo de los años en los hombres y las mujeres, diferentes modelos han informado sobre las diferencias entre grupos de edad y sexo en cada una de las dimensiones de la personalidad (del Barrio Gándara MV et al, 2006).

La etapa de la vida en la cual se ha analizado menos la personalidad probablemente sea la vejez. Sin embargo, algunos hallazgos parecen respaldar la imagen de una arquitectura incompleta para la personalidad en esta etapa de la vida (McAdams DP & Olson BD, 2010). Los resultados de un estudio realizado en sujetos que fueron encuestados sobre su personalidad, tanto en su adolescencia como en su etapa de vejez, sugieren que la estabilidad diferencial de la personalidad a lo largo de la vida es, generalmente, bastante baja (Harris MA et al, 2016). A pesar de la abundante evidencia de que el desarrollo de la personalidad continúa en la edad adulta, se sabe poco sobre los patrones y las fuentes de desarrollo de la personalidad en la última etapa de la vida. En un estudio realizado en parejas de hermanos gemelos adultos mayores, observaron un aumento del neuroticismo y una disminución de la extraversión con la edad (Kandler C et al, 2015). No obstante, otros estudios indican una disminución en las puntuaciones de las diferentes personalidades desde la infancia a la edad adulta, excepto para el psicoticismo, donde la tendencia es menos clara. En un estudio con sujetos de cinco culturas diferentes de entre 18 y 83 años, observaron con la edad una disminución en el neuroticismo y la extroversión. Por otro lado, se ha observado un aumento de la extroversión y el neuroticismo a partir de la adolescencia en ambos sexos. (del Barrio Gándara MV et al, 2006). Otro estudio (Teachman BA, 2006) observó que la tendencia hacia un menor neuroticismo con la edad parece revertirse entre los 70 y 80 años (McAdams DP & Olson BD, 2010). Estos cambios en las dimensiones de la personalidad se vinculan a fuentes ambientales que indican plasticidad en la vejez (Kandler C et al, 2015).

Respecto a las diferencias en las dimensiones de la personalidad según el género, éstas se mantienen con la edad y se observan también en adultos mayores (Chapman BP et al, 2007). En una revisión sistemática de artículos relacionados con el cuestionario de personalidad de Eysenck entre

el año 2000 y 2010, se relacionaron las dimensiones que produce este cuestionario con diferentes características según el sexo. Entre ellas, destacan la asociación del neuroticismo a hombres con consumo de alcohol de riesgo y en mujeres con satisfacción marital, mientras que en hombres esta satisfacción se asocia a la extroversión. La escala L de veracidad se asocia a mujeres con dolor, y la extroversión podría explicarse por la muerte de un hermano en mujeres (Zambrano Cruz R, 2011).

Sorprendentemente, se ha observado que las diferencias de personalidad por sexo son más pronunciadas en los países que gozan de una mayor igualdad de género y de un nivel de desarrollo económico más alto. Una posible explicación de este hallazgo es que a medida que aumenta la igualdad de género, tanto los hombres como las mujeres, gravitan hacia sus roles tradicionales de género. Puede ser necesaria una combinación tanto de la teoría del rol social como de las perspectivas evolutivas para explicar este curioso resultado, así como también la existencia de una base genética que influya en estas diferencias en la personalidad por sexo (Lynn R & Martin T, 1997; Costa PT et al, 2001; Schmitt DP et al, 2017; Giolla EM & Kajonius PJ, 2019).

En el estudio que nos ocupa los participantes completaron el cuestionario revisado de personalidad de Eysenck (EPQ-R). Diferentes autores han clasificado las puntuaciones totales obtenidas de las dimensiones de la personalidad analizadas en este cuestionario en débiles, medias y fuertes. Una puntuación total sería débil cuando estuviese en un rango menor de 43,3; media entre 43,3 y 56,7; y una puntuación total fuerte sería más de 56,7 (Dai W et al, 2017; Shi L et al, 2017; Hao R et al, 2019). En el segundo y tercer estudios citados, además, excluyeron a los participantes con una puntuación total superior a 60 en la escala L por poder no ser confiable y fidedigna la información que habían proporcionado esos participantes. En ambos estudios se utilizó la versión abreviada china de 48

ítems del EPQ-R (Dai W et al, 2017; Shi L et al, 2017). En el estudio de Zhang L et al, clasificaron las puntuaciones totales como bajas si eran menores de 40, medias si estaban entre 40 y 60, y altas si superaban el valor de 60 (Zhang L et al, 2021). En el estudio de Ge S et al, dividen las puntuaciones totales en muy bajas a los valores menores de 38,5; bajas entre 38,5 y 43,3; moderadas entre 43,3 y 56,7; altas entre 56,7 y 61,5; y muy altas a valores por encima de 61,5. En este estudio utilizaron el EPQ-R chino versión completa de 88 ítems (Ge S et al, 2013). En el estudio de García-Torres F & Castillo-Mayén R utilizan la versión española del EPQ-R, clasificando las puntuaciones totales en muy bajas (valores de 1 a 35), bajas (36-45), medias (46-55), altas (56-65) y muy altas (66-99). Asimismo, se observó que la fiabilidad de las diferentes escalas en la población española es adecuada para todas las dimensiones E (0,8), N (0,86), P (0,71) y L (0,77) (García-Torres F & Castillo-Mayén R, 2019). Las puntuaciones L están intrínsecamente relacionadas con otras dimensiones del EPQ-R, generalmente están asociadas positivamente con E y negativamente con N y P. La fuerza de la relación entre N y L se usa como un medio para determinar si las condiciones de las pruebas de personalidad son tales que proporcionan una gran motivación para falsificar bien o disimular. Cuando las condiciones son tales que hay poca o ninguna motivación para disimular, la correlación entre L y N es mínima. Cuando la relación se acerca a la significación estadística, la influencia del factor de confusión del disimulo puede ser examinada excluyendo el 5% de los valores más altos de L (Reeves SJ et al, 2007).

Teniendo en cuenta la clasificación que se otorga a cada dimensión de la personalidad respecto a los valores obtenidos de cada una de las dimensiones analizadas en el EPQ-R en el estudio de García-Torres F & Castillo-Mayén R, observamos que en la población analizada en este trabajo la puntuación total media de la población general en la dimensión de

extroversión sería media, la puntuación de neuroticismo sería baja, la de psicoticismo media y la referente a la escala de deseabilidad social sería alta. Observando las puntuaciones por sexo, solo cabe destacar diferencia sobre el psicoticismo, donde la media de la puntuación total en las mujeres sería media (al igual que en la población total), pero en los hombres ésta sería clasificada como baja.

Los resultados obtenidos del análisis de las variables de personalidad en el presente estudio, formado por una población mediterránea de adultos mayores con SM, reflejan diferencias estadísticamente significativas según el sexo respecto a las medias de las puntuaciones totales en las dimensiones de psicoticismo y de sinceridad o deseabilidad social. Ambos valores son más altos en las mujeres en comparación con los hombres. En cuanto a las dimensiones de extroversión y neuroticismo, la media de la puntuación total de la primera es más alta en los hombres que en las mujeres, y lo contrario ocurre respecto a la segunda, ambas sin diferencias estadísticamente significativas. No obstante, la media de las puntuaciones directas en la dimensión de neuroticismo sí que refleja una diferencia estadísticamente significativa por sexo y se roza este tipo de diferencia respecto a la dimensión de extroversión. En las siguientes líneas se explican los principales hallazgos que se han obtenido en diferentes estudios que han analizado las dimensiones de la personalidad según el sexo, con el objetivo de analizar estos descubrimientos y compararlos con los obtenidos en la población analizada en este estudio.

Respecto al neuroticismo, se ha visto que esta dimensión de la personalidad está correlacionada positivamente con una mente negativa y negativamente con la felicidad, tanto en hombres como en mujeres (Stewart ME et al, 2005). Estudios llevados a cabo con población perteneciente a diferentes etnias (Weisberg YJ et al, 2011) y grupos de edad; desde niños (Eysenck HJ & Eysenck SB, 1986; Aluja A & Blanch A, 2002), estudiantes

(Garaigordobil M et al, 2009), adultos (Inoue A et al, 2013) y adultos mayores (Ramírez-de los Santos ML et al, 2021), han observado un mayor nivel de neuroticismo entre las mujeres. También hallaron estos mismos resultados en un estudio llevado a cabo en 55 naciones (Schmidt DP et al, 2008), en el cual, en la mayoría de países, los hombres obtuvieron menores puntuaciones en neuroticismo en comparación con las mujeres (Schmidt DP et al, 2008; Schmidt DP et al, 2017), y en otro realizado en 37 países, en el cual se observó un mayor nivel de neuroticismo en las mujeres en comparación con los hombres en todos los países analizados (Lynn R & Martin T, 1997). El mayor nivel de neuroticismo observado en las mujeres frente a los hombres coincidiría parcialmente con los resultados del presente estudio, ya que sí se observan diferencias estadísticamente significativas por sexo en las medias de las puntuaciones directas de esta dimensión, siendo mayor en las mujeres, pero no se observan este tipo de diferencias en las puntuaciones totales, aunque las mujeres también puntúan más alto que los hombres. Por otro lado, otras investigaciones refieren resultados opuestos, como los hallados en un estudio llevado a cabo en estudiantes universitarios de Cantabria, donde los hombres obtuvieron una media en la puntuación de neuroticismo superior a la de las mujeres, con diferencias estadísticamente significativas (Fernández Rouco N et al, 2014), y en un estudio realizado en adolescentes (Cuzzocrea F et al, 2012). Otras investigaciones (Kirkcaldy BD & Mooshage B, 1993; Francis LJ et al, 1999; Zhang Y et al, 2002) no hallan diferencias por sexo respecto a esta dimensión de la personalidad (del Barrio Gándara MV et al, 2006; Garaigordobil M et al, 2009).

En cuanto a la extroversión, existen estudios que observan una mayor puntuación por parte de los hombres (Eysenck HJ & Eysenck SB, 1986; Del Barrio MV et al, 1997; Lynn R & Martin T, 1997; Goldberg LR, 2001; Aluja A & Blanch A, 2002), otros por parte de las mujeres (Heaven

P, 1996; Schmidt DP et al, 2008; Weisberg YJ et al, 2011) y otros que no hallan diferencias por sexo (Kirkcaldy BD & Mooshage B, 1993; Martin T & Kirkcaldy B, 1998; Zhang Y et al, 2002; del Barrio Gándara MV et al, 2006; Cuzzocrea F et al, 2012). De esta manera, los resultados obtenidos en el presente estudio estarían, al igual que con el neuroticismo, parcialmente en línea con la mayoría de los hallazgos previos, que refieren una puntuación más alta en esta dimensión por parte de los hombres, ya que aunque en la población analizada en este trabajo no se observan diferencias estadísticamente significativas por sexo respecto a las medias de las puntuaciones totales en esta dimensión, los hombres puntúan más alto que las mujeres; y en las puntuaciones directas se roza la significancia estadística, siendo los hombres los que obtienen una media en la puntuación directa más elevada en comparación con las mujeres.

En referencia al psicoticismo, la gran mayoría de investigaciones revela un mayor nivel de esta dimensión entre los hombres (Eysenck HJ & Eysenck SB, 1986; Del Barrio MV et al, 1997; Lynn R & Martin T, 1997; Martin T & Kirkcaldy B, 1998; Francis LJ et al, 1999; Aluja A & Blanch A, 2002; Garaigordobil M et al, 2009; Cuzzocrea F et al, 2012). Sin embargo, en la investigación anteriormente mencionada llevada a cabo en 37 países diferentes, se observó un mayor nivel de psicoticismo en las mujeres en el país galo. No obstante, los autores calificaron este hallazgo como anómalo, y sospecharon de algún tipo de error en los datos. Por su parte, en dos países del continente africano, Nigeria y Uganda, no se observaron diferencias por sexo respecto a la dimensión de psicoticismo (Lynn R & Martin T, 1997). Por todo ello, los resultados del presente estudio no coincidirían con los reportados en la mayoría de las investigaciones previas, que informan de un mayor nivel de psicoticismo por parte de los hombres.

Por último, en cuanto a la dimensión de veracidad o deseabilidad social, un estudio realizado en adolescentes mostró una mayor puntuación por parte de las mujeres (Cuzzocrea F et al, 2012), mientras que otro estudio realizado en niños observó una puntuación más elevada en los hombres (Eysenck HJ & Eysenck SB, 1986). La escasez de estudios realizados en adultos mayores en este caso dificultaría la comparación de los resultados en esta dimensión con investigaciones previas. No obstante, las puntuaciones altas en esta dimensión se han relacionado con una edad elevada, como se explica en las siguientes líneas.

En resumen, se podría decir que la mayoría de estudios muestran suficientes datos para obtener el consenso de que las mujeres puntúan más alto en neuroticismo y los hombres en extroversión y psicoticismo (del Barrio Gándara MV et al, 2006). Los resultados obtenidos en el presente estudio concordarían con esta interpretación de consenso de los artículos existentes, excepto para la dimensión de psicoticismo, donde las mujeres puntúan más alto que los hombres.

Como se ha introducido anteriormente, los resultados obtenidos en este estudio en referencia a la dimensión de neuroticismo, donde sí se hallan diferencias estadísticamente significativas respecto a la media de las puntuaciones directas, podrían justificarse en base a la mayoría de estudios previos que han observado una mayor puntuación en esta dimensión por parte de las mujeres (Eysenck HJ & Eysenck SB, 1986; Lynn R & Martin T, 1997; Aluja A & Blanch A, 2002; Schmidt DP et al, 2008; Garaigordobil M et al, 2009; Weisberg YJ et al, 2011; Inoue A et al, 2013; Ramírez-de los Santos ML et al, 2021). Sin embargo, las medias de las puntuaciones totales de ambos sexos no reflejan diferencias estadísticamente significativas, lo que podría atribuirse a que la población del estudio que nos ocupa posee una media de edad alta, y la diferencia según el género en la dimensión de neuroticismo está modulada por la edad, disminuyendo la diferencia por

sexo conforme aumenta ésta, tal y como informa el estudio de Weisberg YJ et al (Weisberg YJ et al, 2011), lo cual estaría en la línea de los hallazgos en la población analizada en este trabajo. Esta explicación descrita respecto a los resultados en la dimensión de neuroticismo podría aplicarse también a los hallados en la dimensión de extroversión. Sin embargo, el mayor nivel de psicoticismo en las mujeres hallado en el presente estudio no coincide con la práctica totalidad de estudios precedentes, que concluyen una puntuación más alta en esta dimensión de la personalidad por parte de los hombres. Por último, en referencia a las puntuaciones altas en ambos sexos en la dimensión de sinceridad/cumplimiento, éstas podrían estar explicadas por la edad. Estudios previos han indicado que con el avance en la edad se puede conducir a un incremento en la puntuación en la dimensión de deseabilidad social (García-Torres F & Castillo-Mayén R, 2019), lo que podría interpretarse como una mayor aceptación de las normas sociales. Por lo tanto, estos resultados estarían en línea con los que se han observado en esta población.

Finalmente, el uso de la versión revisada del cuestionario de personalidad de Eysenck (EPQ-R) está en detrimento si se compara con la anterior versión del cuestionario. Esta realidad llama la atención, ya que los autores desaconsejaron el uso de ésta última. Este hecho podría ser a causa del desconocimiento del instrumento, aunque también podría estar justificado debido a que la versión no revisada contiene menos ítems, y esto podría suponer una mejor aplicación en los estudios de investigación por el menor tiempo que involucraría el cumplimiento del cuestionario. Entre las limitaciones también cabría destacar que no todos los estudios citados en este apartado utilizan el cuestionario EPQ-R u otras versiones anteriores del mismo (Zambrano Cruz R, 2011).

### 5.2.3 Discusión de las variables cronobiológicas

En esta población de edad avanzada hemos encontrado también una influencia relevante de las variables cronobiológicas en distintos fenotipos, pero algunas asociaciones varían en comparación con la población más joven, observándose algunas asociaciones diferentes entre hombres y mujeres al comparar con la población más joven. Llama la atención el cambio hacia la matutinidad que se observa en la población de edad más avanzada, en comparación con el cronotipo de la población joven que es más vespertino. Esta particularidad ha sido descrita en otros estudios. El sueño es una necesidad básica en el ser humano. Cada vez hay más personas conscientes de la importancia de una adecuada cantidad de sueño (Xie J et al, 2021). Las variables cronobiológicas que se discuten en este apartado son la duración del sueño y el cronotipo. Respecto a la primera, según la Fundación Nacional del Sueño de EEUU, la cantidad diaria de sueño recomendada para los adultos de entre 26 y 64 años es de entre 7 y 9 horas de sueño y de entre 7 y 8 horas para los adultos de 65 años o más (Golem DL et al, 2014). Por su parte, la ASENARCO recomienda entre 7,5 y 8,5 horas de sueño para todos los adultos menores de 70 años, y entre 6 y 7 horas y media a adultos mayores de 70 años (ASENARCO, 2017), ya que una edad más avanzada se relaciona con una menor duración del sueño (Schuster M et al, 2019). Ésta suele cambiar entre los días laborables y los del fin de semana (Roenneberg T et al, 2007). Entre los participantes del estudio Predimed-Plus del nodo de Valencia, la duración del sueño en los días laborables es inferior a las 7 horas de sueño, por lo que, en general, no se cumpliría con las recomendaciones sobre duración del sueño según estas referencias. Por el contrario, sí se cumplirían respecto a la duración del sueño los días de fin de semana, en los cuales la media de la duración del sueño de la población estudiada sí supera las 7 horas de sueño.

La duración del sueño es menor en las mujeres que en los hombres, tanto en los días laborables como en fin de semana, con diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con varias investigaciones previas. En el estudio de Suh SW et al, en el cual investigaron prospectivamente los cambios subjetivos asociados a la edad en población de personas mayores, observaron que la duración del sueño fue menor en las mujeres que en los hombres (Suh SW et al, 2020). En una muestra de casi 1000 individuos de 59 a 97 años, se vio una mayor duración del sueño en los hombres mediante medidas del sueño subjetivas y actigrafía (van den Berg JF et al, 2009). Ésta se basa en el uso de un actígrafo, un objeto parecido a un reloj que es capaz de registrar el movimiento durante el día y parámetros del sueño durante la noche. Debe usarse durante al menos siete días continuos y se debe de llevar en la muñeca de la mano no dominante. Tras ello, el *software* analiza los datos y proporciona una descripción detallada del ritmo circadiano del individuo (Montaruli A et al, 2021). En una revisión sistemática y meta-análisis se observó una mayor duración del sueño en adultos mayores del sexo masculino en comparación con las mujeres (Kocevska D et al, 2021) y en población española de edades comprendidas entre los 16 y 64 años, las mujeres tuvieron una menor duración del sueño en comparación con los hombres, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (Braçe O et al, 2021). Otro estudio en población china por encima de los 65 años, llegó a la conclusión de que los sujetos con una corta o larga duración del sueño eran más propensos a tener más edad y ser mujer, comparándolos con los sujetos de moderada duración del sueño (Ren Y et al, 2020).

En población italiana se observó una duración del sueño más larga en las mujeres que en los hombres, excepto en el grupo de edad de más de 55 años (Tonetti L et al, 2008). En un estudio realizado en Cataluña, también tuvieron las mujeres una duración del sueño más corta que los

hombres en todos los grupos de edad existentes a partir de los 45 años. En los grupos de edad de más de 65 años la duración del sueño, tanto en los hombres como en las mujeres, fue superior a las 7 horas. Si bien la duración fue evaluada por la última semana y no diferenciaba entre los días laborables y los del fin de semana (Dalmases M et al, 2018).

No obstante, precedentes investigaciones también han obtenido resultados dispares. Algunas al no observar diferencias por sexo respecto a la duración del sueño (Jasani F et al, 2020) y la mayoría hallando una mayor duración del sueño en las mujeres (Bailey M & Silver R, 2014; Brychta RJ et al, 2016; Polo-Kantola P et al, 2016; Carrier J et al, 2017; Suh S et al, 2018; Kim HJ et al, 2021). Este hecho se ha relacionado con que las mujeres tienen una sincronización más temprana del sistema de cronometraje circadiano, por lo que tendrían un cronotipo más matutino que ellos y tendrían una fase más temprana en los ritmos circadianos de la expresión de los genes reloj en la corteza frontal, secreción de melatonina, temperatura corporal central, somnolencia y propensión al sueño. Además, se ha informado un periodo más corto (duración de la fluctuación circadiana) de los ritmos de salida del sistema de sincronización circadiana en las mujeres que en los hombres (Carrier J et al, 2017).

También se ha demostrado que las mujeres poseen una mejor calidad del sueño objetiva que los hombres. Este hallazgo constata que las mujeres, objetivamente, duermen mejor que los hombres, lo cual es contradictorio con los resultados obtenidos en la mayoría de estudios sobre una duración del sueño más corta y una mayor prevalencia de insomnio en las mujeres. Se ha visto que el riesgo de esta patología, además, aumenta conforme avanza la edad. Se desconocen las razones precisas de esta discrepancia. Sin embargo, en un estudio que comparó la actividad EEG entre pacientes con insomnio y controles sanos, observaron que el EEG de los hombres no difería mucho entre los que padecían insomnio y los

controles sanos. Por el contrario, en las mujeres sí se observaban mayores diferencias en el EEG a través de todas las fases del sueño NREM entre un grupo y otro. Este hallazgo podría estar relacionado con el aumento de la incidencia de insomnio entre las mujeres. También se ha atribuido este mayor riesgo de insomnio a las hormonas esteroides y los ritmos circadianos, los cuales se ha propuesto que pueden influir en las diferencias sexuales del insomnio en los ancianos (Bailey M & Silver R, 2014; Suh S et al, 2018). Por otro lado, mediante las diferencias sexuales detectadas objetivamente en el sueño, se ha observado que los efectos del envejecimiento en el sueño son más prominentes en los hombres (Carrier J et al, 2017).

Se ha asociado tanto una corta como una larga duración del sueño en adultos mayores con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas (Cappuccio FP et al, 2010; da Silva AA et al, 2016). Además, se ha asociado la larga duración del sueño con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (da Silva AA et al, 2016). Dos revisiones sistemáticas que analizaron la asociación de la corta y la larga duración del sueño con patologías, hallaron asociación entre ambas con la diabetes mellitus, ECV, obesidad y enfermedades coronarias (Itani O et al, 2017; Jike M et al, 2018). También observaron una asociación de la primera con la HTA (Itani O et al, 2017) y de la segunda con ataque cerebral (Jike M et al, 2018).

El motivo de estas asociaciones se puede relacionar con la importante función de regulación que desempeña el sueño respecto a funciones fisiológicas relacionadas con el metabolismo. La corta duración del sueño se ha asociado con la obesidad y la diabetes a través de múltiples factores fisiológicos, como la disminución de la leptina y el aumento de la grelina, resistencia a la insulina, citoquinas inflamatorias; y factores conductuales como una mayor ingesta calórica y la toma de decisiones alimentarias incorrectas. Aunque tanto las mujeres como los hombres se

ven afectados por los efectos negativos de la corta duración del sueño sobre la diabetes, éstos son más pronunciados en los últimos (Grandner MA et al, 2016). No obstante, con los resultados obtenidos en nuestro estudio, las mujeres podrían tener un mayor riesgo de padecer estas consecuencias relativas a la corta duración del sueño en comparación con los hombres.

En cuanto al cronotipo, los resultados en este estudio reflejan un cronotipo más matutino en los hombres que en las mujeres, con diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con los de varias investigaciones realizadas previamente. En un estudio realizado en EEUU, en el cual analizaron la influencia de la edad y el sexo en el tipo de cronotipo, observaron que hasta los 40 años el cronotipo matutino era más prevalente en el sexo femenino, mientras que esta tendencia se invertía a partir de dicha edad, siendo en edades más avanzadas el cronotipo matutino más habitual en los hombres que en las mujeres (Fischer D et al, 2017). Estos hallazgos confirman los obtenidos en un meta-análisis en el cual observaron que el cronotipo matutino es más frecuente en las mujeres jóvenes, mientras que las diferencias por sexo, conforme avanza la edad, se atenúan (Randler C, 2007; Randler C & Engelke J, 2019). En otro estudio también obtuvieron similares resultados, ya que observaron que las mujeres poseían un cronotipo más matutino que los hombres hasta llegar a los 30 años de edad. En el intervalo de edad de 30 a 45 años las diferencias en el cronotipo según el género eran casi imperceptibles y, a partir de ahí, las mujeres tenían un cronotipo más vespertino que los hombres. Estos resultados sugieren que el desarrollo ontogénico del sistema de cronometraje circadiano es más plástico en los hombres, como lo representa la mayor amplitud de los cambios de cronotipo a lo largo de su proceso de envejecimiento. El retraso de la fase de la adolescencia y el avance de la fase del anciano parecen ser fenómenos que están más marcadamente presentes en los hombres que en las mujeres. Estos datos brindan un apoyo

que se opone a la visión de que existe un único camino hacia un cronotipo matutino en función de la edad, independientemente del género (Duarte LL et al, 2014).

Otros estudios han detectado también que las diferencias en el cronotipo según el género son más relevantes en los grupos de jóvenes y adultos, mientras que no existen estas diferencias a partir de los 50 años (Randler C et al, 2016). En población italiana, se observó que la matutinidad aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres, pero ellas presentan una fase del sueño avanzada, con diferencias significativas respecto a los hombres, solamente mientras las hormonas sexuales están activadas (Tonetti L et al, 2008), lo cual podría ser una explicación de por qué cuando se llega a edades más avanzadas las diferencias por género se atenúan, llegando incluso los hombres a tener un cronotipo más matutino que las mujeres.

En un estudio en población finlandesa, observaron una mayor prevalencia del cronotipo vespertino en las mujeres que en los hombres, y el cronotipo matutino fue siendo más notable que el vespertino conforme se avanzaba en los grupos de edad (Merikanto I et al, 2012), lo que coincide con otros resultados observados en los cuales una edad más avanzada se relaciona con un cronotipo más matutino (Schuster M et al, 2019; Druiven SJM et al, 2021; Mito N et al, 2021).

Sin embargo, otras investigaciones arrojan resultados discrepantes con los del estudio que nos ocupa. En un estudio en el que se evaluó el cronotipo según el género en tres poblaciones procedentes de Alemania, Irán y España; se observaron diferencias por género, siendo las mujeres las que tuvieron un cronotipo más matutino que los hombres en las poblaciones alemana y española, mientras que en la población iraní este tipo de cronotipo fue más prevalente entre los hombres (Rahafar A et al, 2017;

Zhang Z et al, 2019); y en otro estudio realizado en adultos mayores coreanos mayores de 70 años, las mujeres obtuvieron una media de la puntuación total del cuestionario de Horne y Östberg mayor que la de los hombres, por lo que ellas tendrían un cronotipo más matutino que los hombres (Thapa N et al, 2020).

Por otro lado, existen estudios en los cuales no se ha reportado una diferencia en el cronotipo entre hombres y mujeres (Wittmann M et al, 2006). Por ejemplo, en un estudio realizado en personal de enfermería español no observaron diferencias en la distribución de los diferentes tipos de cronotipo por sexo (Debbia F et al, 2021).

Los cambios que se dan en el tipo de cronotipo con la edad, junto con las diferencias significativas que se dan en la pubertad y en la menopausia, indican que directa o indirectamente, existen factores endocrinos involucrados en estos cambios en el cronotipo dependientes de la edad (Roenneberg T et al, 2007).

La tipología circadiana vespertina se ha asociado con múltiples complicaciones para la salud, como un aumento del IMC (Roenneberg T et al, 2012) y del riesgo cardiometabólico (Baldanzi G et al, 2021), una menor AF, peores hábitos dietéticos, consumo de tabaco y DMT2, entre otros (Almoosawi S et al, 2019). Por lo tanto, los resultados hallados en este estudio indican que las mujeres podrían tener, en general, una mayor predisposición a estos malos hábitos y patologías que se han asociado con un cronotipo más vespertino.

El cronotipo y la duración del sueño han sido estudiados en diferentes cohortes de grupos de edad y de patologías. Sin embargo, existen pocas investigaciones a nivel nacional que hayan utilizado medidas objetivas del sueño en sus respectivos estudios (Urbanek JK et al, 2018). Además, la aplicabilidad de las diferentes metodologías utilizadas para

evaluar el cronotipo sigue sin establecerse. Hasta la fecha, es común el uso de cuestionarios subjetivos para evaluar el cronotipo en estudios epidemiológicos. Tanto el cuestionario de Horne y Östberg como el de Munich son muy habituales en este tipo de estudios, y se ha informado de sus ventajas y desventajas prácticamente a partes iguales. En un futuro idealizado, se tendría que complementar estas pruebas subjetivas con otras objetivas que midan la fase circadiana interna. En este sentido, investigaciones existentes sobre metabolómica y transcriptómica, o el uso de métodos no invasivos para medir la fase circadiana, justifica una mayor investigación sobre este tema (Almoosawi S et al, 2019). Por último, y como se ha mencionado a lo largo de este trabajo, la corta o larga duración del sueño y un cronotipo más vespertino están siendo vinculados a determinadas patologías. Por este motivo, es de vital importancia comprender los cambios que ocurren a nivel poblacional en el sueño y las frecuencias de cronotipos, con el objetivo de evaluar el estado de salud prospectivo de la sociedad y los futuros desafíos en materia de cuidado de la salud a nivel nacional (Merikanto I & Partonen T, 2020).

#### **5.2.4 Discusión del análisis genético de polimorfismos en genes circadianos y su relación con IMC, duración del sueño y cronotipo**

Tal y como se ha indicado en el primer apartado de este trabajo, la identificación de las causas genéticas de las enfermedades generó un cambio de paradigma espectacular en el proceso del estudio de la fisiopatología de las enfermedades (Shi G et al, 2017). Debido a que se ha observado una vinculación del sistema circadiano con la regulación del metabolismo, estudios recientes se han centrado en descifrar si los

polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de genes de este sistema están asociados con la salud metabólica en los adultos (Potter GDM et al, 2016b).

Este conjunto básico de genes funciona como un reloj en cada célula, formando un circuito de retroalimentación de la transcripción y traducción de genes, proporcionando un medio para que los ritmos circadianos persistan de forma independiente en cada célula (Vitaterna MH et al, 2019). Como se ha mencionado anteriormente, el mecanismo celular del reloj circadiano consiste principalmente en dos bucles de retroalimentación transcripcional-traduccionales, uno principal y otro auxiliar. El primero está compuesto por los componentes positivos (ARNTL o BMAL1 y NPAS2 o CLOCK) y los negativos (CRY1, CRY2, PER1, PER2 y PER3). Los primeros forman heterodímeros que se unen a elementos de la caja E, activando la transcripción de los elementos negativos CRY y PER durante el día. Al final de la tarde, los niveles de PER y CRY alcanzan una concentración crítica por la cual forman complejos ellos mismos y se trasladan al núcleo. Allí, interactúan con los elementos positivos y, al reprimir su propia transcripción, forman un bucle de retroalimentación negativa. La degradación progresiva de los reguladores negativos hacia el final de la noche da pie a un nuevo inicio del ciclo mediante la reactivación de la transcripción de PER y CRY. Por otro lado, los circuitos auxiliares los conforman NR1D1 y NR1D2, por un lado, y RORA, RORB y RORC por otro. El complejo CLOCK-BMAL1 activa la transcripción de ellos. NR1D1 y NR1D2 reprimen la transcripción de BMAL1; y RORA, RORB y RORC, por el contrario, activan esta transcripción. El complejo CLOCK-BMAL1 también impulsa la expresión de BHLHE40 y BHLHE41, que reprimen la transactivación de CLOCK-BMAL1 en los promotores de los genes reloj. Además, NFIL3 es un regulador negativo controlado por el reloj de las cajas D en las regiones promotoras de los genes reloj. TIMELESS también puede funcionar en el

reloj al asociarse con PER/CRY e inhibir la transcripción de PER estimulada por CLOCK-BMAL1. Además del control transcripcional, las modificaciones postraduccionales también juegan un papel crítico en el ajuste de la velocidad del reloj. CSNK1D y CSNK1E inciden en la rama negativa del circuito de retroalimentación mediante la fosforilación de PER, lo que da como resultado un aumento de la renovación de proteínas y la translocación nuclear, retrasando la entrada de PER al núcleo, que a su vez afecta a la transactivación de CLOCK-BMAL1 (Landgraf D et al, 2012; Zhang L et al, 2013; Brown LS & Doyle FJ, 2020; Vieira E et al, 2020).

Se ha apuntado a un papel muy central de los genes del reloj circadiano en la regulación de procesos bioquímicos, metabólicos y fisiológicos en muchos niveles de organización (Vitaterna MH et al, 2019), observándose que el reloj circadiano afecta a los ciclos metabólicos y existe un vínculo entre los genes circadianos y el SM (Kovanen L et al, 2015), relacionándose un aumento del riesgo de desarrollar SM asociado a los genes circadianos (Ribas-Latre A & Eckel-Mahan K, 2016; Lin E et al, 2017a). Por ejemplo, estudios en animales han mostrado que mutaciones en los genes CLOCK y ARNTL que llevan a una pérdida de la función de estos genes, pueden provocar anomalías metabólicas de la homeostasis de lípidos y glucosa, que son características del SM (Rudic RD et al, 2004; Turek FW et al, 2005; Lin E et al, 2017a). En humanos, se ha informado de una posible asociación del SM con los genes CLOCK y CRY2, entre otros (Gómez-Abellán P et al, 2008; Vieira E et al, 2014; Kovanen L et al, 2015; Lin E et al, 2017a), así como también otros genes reloj con algún componente de este síndrome, como la asociación de BMAL1 con la diabetes y la HTA; CLOCK con la ingesta energética, la diabetes, la obesidad y la dislipemia; y BMAL2, CRY1, CRY2, PER2 y PER3 con la diabetes (Zhang L et al, 2013; Valenzuela FJ et al, 2016). Sin embargo, los mecanismos que

vinculan a los ritmos circadianos y el metabolismo siguen siendo poco conocidos (Cal-Kayitmazbatir S et al, 2021).

Comprender los efectos de las variaciones genéticas en los individuos es un problema desafiante en biología. Las tecnologías de secuenciación avanzadas permiten a los investigadores con un conjunto de datos encontrar y caracterizar la variación genética, y analizar las relaciones potenciales entre el genotipo y el fenotipo (Azizzadeh-Roodpish S et al, 2021).

En vistas de los resultados obtenidos en algunos estudios que han comparado variaciones genéticas en genes circadianos en diferentes etnias, obteniendo diferencias notables entre ellas, se ha llegado a la conclusión de que, por un lado, las variaciones étnicas pueden tener implicaciones para la interpretación de los resultados en los estudios de asociación del ritmo circadiano y, por otro, se puede plantear la pregunta acerca de qué condiciones evolutivas moldearon estas variaciones del reloj genético (Barbosa AA et al, 2010).

Se han demostrado asociaciones de las variaciones genéticas en genes circadianos con efectos fenotípicos en diversos procesos biológicos, como la preferencia diurna, el sueño, el metabolismo y la regulación del estado de ánimo, entre otros (Zhang L et al, 2013). En las siguientes líneas se describen algunas asociaciones observadas entre variantes en los genes circadianos y su asociación con el SM, para luego enumerar algunas funciones principales de estos genes y, por último, desarrollar las investigaciones halladas que han relacionado polimorfismos en este tipo de genes con el IMC, la duración del sueño y el cronotipo, así como describir los hallazgos en investigaciones previas que han observado una asociación con alguna característica relevante y los SNPs de genes circadianos que, en

este estudio que nos ocupa, han tenido una asociación con el IMC, la duración del sueño y el cronotipo.

Entre los hallazgos que han vinculado algunos genes circadianos con el aumento del riesgo de SM, se encuentran el gen NPAS2 y el PER2. El primero se ha asociado con HTA, los portadores del alelo T en el polimorfismo rs11541353 de este gen poseían una protección frente a la HTA. El segundo se ha relacionado con una alta glucemia en ayunas. En los portadores del alelo G de la variante 10870 de este gen se observó una reducción del riesgo de tener una glucemia elevada (Englund A et al, 2009). También se han observado algunas asociaciones entre SNPs de los genes CRY1, CRY2 y PRKCDBP con el SM y alguno de sus componentes, como TG elevados o una presión sanguínea alta (Kovanen L et al, 2015). En un estudio en el que realizaron un análisis extenso de la asociación de genes reloj con el SM, así como de interacciones gen\*gen y gen\*ambiente de los genes reloj con el SM y sus componentes individuales en población taiwanesa, observaron que los genes ARNTL, GSK3B, PER3, RORA y RORB pueden afectar la prevalencia de SM de forma independiente y/o a través de interacciones complejas gen\*gen y gen\*ambiente. No obstante, mostraron hincapié en la necesidad de estudios de replicación con una muestra más grande, con el objetivo de lograr conocimientos más amplios sobre esta asociación (Lin E et al, 2017a).

Por otro lado, el cáncer probablemente sea la patología de la cual se han realizado más investigaciones de su relación con los genes circadianos. Son muchas las variantes en estos genes (como ARNTL, CLOCK, CRY1, CRY2, CSNK1E, NPAS2, PER1, PER2, PER3, RORA y TIMELESS) que se han visto asociadas (de manera que aumenten o disminuyan el riesgo) con cánceres de mama, próstata, ovario y páncreas, entre otros (Mocellin S et al, 2018; Morales-Santana S et al, 2019).

Entre los genes circadianos se pueden mencionar el gen ARNTL (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like*) y su parálogo ARNTL2 (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like 2*), el gen CLOCK (*circadian locomotor output cycles kaput*), y su parálogo NPAS2 (*neuronal PAS domain protein 2*), los criptocromos CRY1 (*cryptochrome circadian clock 1*), y CRY2 (*cryptochrome circadian clock 2*), los genes *Period*, PER1 (*period circadian clock 1*), PER2 (*period circadian clock 2*) y PER3 (*period circadian clock 3*), BHLHE40 (*basic helix-loop-helix family member e40*), BHLHE41 (*basic helix-loop-helix family member e41*), (CSNK1D (*casein kinase 1 delta*), CSNK1E (*casein kinase 1 epsilon*), NFIL3 (*nuclear factor interleukin 3 regulated*), NR1D1 (*nuclear receptor subfamily 1 group D member 1*), NR1D2 (*nuclear receptor subfamily 1 group D member 2*), RORA (*RAR related orphan receptor A*), RORB (*RAR related orphan receptor B*), RORC (*RAR related orphan receptor C*) y TIMELESS (*timeless circadian clock*), entre otros. Cabe destacar que la lista sigue creciendo debido a los descubrimientos en este campo (Lin E et al, 2017a; Vitaterna MH et al, 2019; Park M et al, 2020).

El gen BMAL1, también conocido como MOP3, y ARNTL en humanos (Patke A et al, 2017; Ray S et al, 2020), se cree que es indispensable para el desarrollo de tejidos, incluidos huesos, cartílagos y dientes (Chen G et al, 2020). Este gen es uno de los “elementos positivos”, junto con el gen CLOCK, del sistema de retroalimentación de transcripción-traducción que forma el reloj circadiano central (Vitaterna MH et al, 2019). Como tal, es un elemento indispensable del sistema circadiano, actuando como factor de transcripción que heterodimeriza con el gen CLOCK para activar la expresión génica circadiana. La supresión o alteración de BMAL1 en mamíferos conduce a una variedad de anomalías fisiológicas, incluyendo la abolición del comportamiento circadiano, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, función anormal de la retina, neurodegeneración y una vida más

corta (Ray S et al, 2020). BMAL1 funciona también como un punto de control metabólico que integra el metabolismo mitocondrial de macrófagos, la homeostasis redox y funciones efectoras (Alexander RK et al, 2020).

El heterodímero formado por ARNTL y CLOCK impulsa la transcripción de los elementos “negativos” PER y CRY, que a su vez retroalimentan para inhibir el complejo CLOCK-ARNTL (Vitaterna MH et al, 2019). Se ha observado que las variantes de BMAL1 pueden jugar un papel causativo en la DMT2 y la HTA, dados los resultados de diferentes investigaciones. Además, uno de estos SNPs asociados a la DMT2, también se ha visto asociado significativamente con susceptibilidad a padecer cáncer de próstata. También se ha observado la implicación de este gen en la patogénesis del trastorno afectivo estacional. Por otro lado, se ha visto una posible implicación en la fertilidad y, por último, se ha observado una variante intrónica de este gen asociada con el consumo de alcohol en bebedores sociales, pero no en sujetos dependientes de esta sustancia (Zhang L et al, 2013; Vieira E, 2015). La supresión de BMAL1 altera las oscilaciones de los principales componentes del reloj (Ray S et al, 2020).

La delección del gen ARNTL induce un efecto global sobre el comportamiento y los biomarcadores del envejecimiento, así como una reducción del periodo de vigilia, como lo demuestra tanto un aumento de las fases REM y NREM durante el sueño en ratones. Esto sugiere que la activación de BMAL1 es necesaria para el estado de vigilia. A pesar de la falta de evidencia con respecto al mecanismo por el cual BMAL1 regula los ciclos de sueño-vigilia, uno de los primeros estudios ha presentado evidencia de que las neuronas del NSQ se proyectan a las áreas involucradas en la regulación del ciclo sueño-vigilia, entre las que están incluidas las neuronas de orexina en el hipotálamo lateral. La evidencia actual indica que las neuronas de orexina o la orexina tienen actividad que promueve la vigilia o inhibe el sueño. En el estudio de Akladios A et al,

observaron que la regulación a la baja de BMAL1 produjo una reducción de la actividad, aumentó la inmovilidad y redujo drásticamente el tiempo de vigilia (Akladios A et al, 2018).

Otros estudios realizados en ratones con el gen BMAL1, muestran un aumento del tiempo total de sueño y una alteración de la arquitectura de éste, lo que demuestra un papel importante de este gen en la homeostasis del ciclo sueño-vigilia (Laposky A et al, 2005). También se han encontrado hallazgos que demostraban que la expresión de BMAL1 en el músculo esquelético es necesaria y suficiente para regular la cantidad total de sueño, y revelan que los componentes críticos de la regulación normal del sueño ocurren en el músculo (Ehlen JC et al, 2017). Sin embargo, en un estudio en el que quisieron determinar si la función de BMAL1 es necesaria para las oscilaciones moleculares diarias en fibroblastos de piel y cortes de hígado de ratones con el gen BMAL1 suprimido, inesperadamente, observaron que ambos tejidos exhibieron oscilaciones de 24 horas del transcriptoma, proteoma y fosfoproteoma en un periodo de 2-3 días y en ausencia de impulsores exógenos como la luz o la temperatura (Ray S et al, 2020).

Al igual que BMAL1, su parálogo BMAL2 o ARNTL2 se dimeriza con CLOCK para activar la transcripción dependiente de la caja E, pero el papel de BMAL2 en el mecanismo circadiano todavía no está esclarecido (Sasaki M et al, 2009). Se encuentra en la región 12p12.2-p11.2 (Yamaguchi M et al, 2015). Se expresa fuertemente en el cerebro y puede jugar un papel en la regulación de los genes circadianos principales (Wang Y et al, 2020). Se ha visto por estudios en ratones, que puede que BMAL2 posea más funciones de las que en un principio se le pudieron adjudicar. Se observó en ratones con supresión de BMAL1, que BMAL2 podría suplir sus funciones, ya que no se observaron las características típicas que conlleva la supresión de BMAL1, como una alteración de la actividad

locomotora, por ejemplo. Por lo tanto, BMAL2 podría “sustituir” a BMAL1 y poseer más funciones dentro del reloj circadiano de lo que en un principio se podría pensar (Shi S et al, 2010).

Se ha propuesto que BMAL1 y BMAL2 se generaron por duplicación de genes, probablemente en una etapa de un ancestro común de los vertebrados. BMAL2 está regulado por BMAL1 en ratones, sin embargo, todavía es difícil saber si BMAL2 está sujeto a la misma regulación en humanos. En un estudio con pacientes de enfermedad de Parkinson en el que evaluaron la expresión de ARNTL y ARNTL2 en leucocitos totales durante 12 horas, se observó que la expresión de ARNTL y ARNTL2 estaba disminuida, y no así la de CLOCK y BHLHE40. Con estos resultados, es posible que BMAL2 esté bajo el control de BMAL1 en humanos, y la expresión disminuida de BMAL1 de como resultado de la represión de BMAL2. Sin embargo, los niveles de expresión de BMAL1 y BMAL2 no siempre se correlacionan entre sí, lo que indica que las regulaciones de transcripción de estos dos genes no son idénticas (Ding H et al, 2011). En un estudio se ha observado que CRY2 inhibe la transactivación mediada por BMAL1-CLOCK con más fuerza que BMAL2-CLOCK. Por el contrario, PER2 mostró un efecto inhibitor más fuerte sobre BMAL2-CLOCK. Estos resultados indican una asociación funcional entre BMAL2 y PER2 y la enfatización del papel negativo de PER2 en la transcripción circadiana (Sasaki M et al, 2009).

Entre los polimorfismos del gen ARNTL, el rs2306074 se ha asociado con la susceptibilidad al trastorno de déficit de atención/hiperactividad (Wang Y et al, 2020), la variante rs2306074 C>T con el alzhéimer (Xiu LQ et al, 2014), y varios SNPs de este gen se han relacionado con trastornos psiquiátricos, pero no con el SM o alguno de sus componentes en Europa (Yamaguchi M et al, 2015) y su expresión se ha visto aumentada en el cáncer de colorrectal (Mazzoccoli G et al, 2012a).

El gen NPAS2 es el gen circadiano más grande (176,68 kb) y está ubicado en el cromosoma 2 (2q11.2). Es un miembro de los factores de transcripción de la familia (b HLH)-PAS (*basic helix-loop-helix*) que se expresa en el prosencéfalo de mamíferos y en varios tejidos periféricos. La creciente evidencia sugiere que el gen NPAS2 y otros genes circadianos están involucrados en la tumorigénesis y el crecimiento tumoral, posiblemente a través de las vías metabólicas relacionadas con el cáncer. Es un componente esencial del circuito de retroalimentación. En ciertos tejidos, NPAS funciona como un análogo de CLOCK, se dimeriza con ARNTL, y se une a las secuencias de ADN para activar la transcripción de genes. El heterodímero NPAS2/ARNTL controla la transcripción de otros dos genes circadianos, PER y CRY, que son necesarios para mantener los ritmos biológicos en muchos organismos (Yi C et al, 2010; Zhang L et al, 2013; Peng L et al, 2021).

Como parálogo de CLOCK, gen que codifica un factor de transcripción central del reloj circadiano molecular que influye en diversas vías metabólicas, incluida la homeostasis de glucosa y lípidos (Garaulet M et al, 2010b; Riestra P et al, 2017), a NPAS2 también se le ha implicado con los ritmos circadianos y el sueño (desempeña una función fundamental en la homeostasis de éste), así como con la regulación del estado de ánimo, la fertilidad o el riesgo de padecer ciertos cánceres (Zhang L et al, 2013). Otras funciones fisiológicas o patofisiológicas que se han atribuido a este gen son los trastornos mentales, la inmunidad, la regulación del ciclo celular y la recompensa alimentaria. Ha recibido atención por sus complejas funciones en las células y los diversos papeles que desempeña en la progresión de patologías, especialmente del cáncer. Son varios los polimorfismos de este gen que se han relacionado con diferentes patologías, sobre todo con el cáncer, así como también con la depresión, el autismo y los trastornos del sueño, entre otros (Peng L et al, 2021). Una variante del

gen NPAS2 se ha asociado con la reducción del riesgo de padecer cáncer de próstata, pero también con el incremento del riesgo de padecer cáncer de mama (Zhang L et al, 2013).

La privación del sueño interrumpe la unión del ADN por NPAS2. Numerosos estudios en animales sugieren que la falta de NPAS2 puede causar disminución de la oscilación de otros genes circadianos y defectos de muchos aspectos del sistema circadiano, como el sueño y el comportamiento. NPAS2 desempeña un papel importante en la homeostasis del sueño: cuando la necesidad de dormir aumenta, NPAS2 puede promover el sueño al permitir que el sueño se produzca, aunque no sea el momento de dormir. La reducción de la expresión de NPAS2 reduce la recuperación del sueño y duración del tiempo de sueño en ratones (Peng L et al, 2021).

Respecto al metabolismo de la glucosa, se ha visto que NPAS2 aumenta el efecto “*Warburg*” en las células cancerosas del carcinoma hepatocelular mediante el aumento de la expresión de los genes glucolíticos con el objetivo de acelerar la glucólisis y debilitar la función mitocondrial (Peng L et al, 2021).

El gen CLOCK fue descubierto en 1994 (Pan X et al, 2020) por Martha Vitaterna en el laboratorio de Joseph Takahashi (Landgraf D et al, 2012). Es uno de los principales genes reloj, ya que como se ha mencionado, forma un heterodímero con el gen ARNTL y constituyen los elementos positivos del sistema de retroalimentación de transcripción-traducción (Vitaterna MH et al, 2019). Entre las múltiples investigaciones realizadas sobre este gen y sus variantes genéticas, destacan las asociaciones encontradas en relación a la diabetes mellitus (Corella D et al, 2016; Valenzuela FJ et al, 2016), el cáncer (Zhang L et al, 2013), el IMC y la ingesta energética (Zhang L et al, 2013; Espinosa-Salinas I et al, 2020), la duración del sueño (Dmitrzak-Weglarz et al, 2016), infertilidad y

trastorno bipolar (Valenzuela FJ et al, 2016) e HTA (Zhang L et al, 2013), entre otras.

Los criptocromos son fotopigmentos de flavoproteínas sensibles a la luz azul relacionados con las fotoaliasas, llamados así porque su función era críptica cuando se identificaron por primera vez. En los mamíferos se han identificado dos genes de criptocromo, CRY1 y CRY2, y se ha visto que se expresan en gran medida en las células ganglionares y la capa nuclear interna de la retina, así como también en el SNC. Al igual que los genes PER en los mamíferos, los genes del criptocromo parecen tener funciones distintas (dados sus efectos opuestos sobre el periodo circadiano) y compensatorias (dado que cualquiera de los genes puede mantener la ritmicidad en ausencia del otro). Otra evidencia de una función de reloj central es el hallazgo de que los criptocromos parecen compartir una serie de características reguladoras con los genes “*Period*”. Por estudios llevados a cabo en ratones, se ha sugerido que los criptocromos son inducidos por la transactivación de CLOCK-BMAL1. Tanto los CRY como los PER son capaces de una función de retroalimentación negativa, inhibiendo la transcripción inducida por CLOCK-BMAL1. (Vitaterna MH et al, 2019).

Los criptocromos tienen un papel importante en la regulación del reloj circadiano (Yoshiuchi I, 2021) y también del estado de ánimo, el colesterol, los TG (Kovanen L et al, 2016), la homeostasis del sueño (Wisor JP et al, 2002) y el metabolismo de la glucosa (Kovanen L et al, 2016); y parecen relevantes para la patogenia del SM porque participan en la regulación glucocorticoide de la gluconeogénesis e inhiben la gluconeogénesis inducida por ayuno en el hígado (Mikulska AA et al, 2021).

Respecto al gen CRY1, se han asociado variables de este gen con mayor riesgo de cáncer de próstata y cáncer de mama (Zhang L et al, 2013)

y también se le ha relacionado con el trastorno de la fase de sueño tardío, una forma común de insomnio donde los episodios de sueño se trasladan a tiempos posteriores desalineados con la norma social. Este trastorno presenta una forma hereditaria asociada con una variación de codificación dominante en el gen CRY1, que crea un inhibidor de la transcripción con mayor afinidad por las proteínas activadoras circadianas CLOCK y BMAL1 (Patke A et al, 2017).

En un estudio observaron que la sobreexpresión de CRY1 inhibía la inflamación vascular inducida por la privación del sueño. Se ha propuesto que la alteración del reloj circadiano por la falta de sueño está implicada en la regulación de la inflamación. Sin embargo, el mecanismo subyacente de los componentes del oscilador circadiano en la regulación del proceso proinflamatorio durante la privación del sueño sigue siendo poco conocido. Utilizando un modelo de ratón de privación del sueño, se mostró que la privación del sueño aumentó la expresión de citocina proinflamatorias y disminuyó la expresión del CRY1 en las células endoteliales vasculares (Qin B & Deng Y, 2015).

Este gen o sus polimorfismos se han asociado en investigaciones previas con el trabajo por turnos (Reszka E et al, 2013), el tiempo medio de sueño y una hora de despertar tardía (Smieszek SP et al, 2021), HTA (Mikulska AA et al, 2021) y niveles de glucosa (Kovanen L et al, 2016).

En cuanto a CRY2, varios estudios han sugerido que este gen actúa como modulador del desarrollo del cáncer y se ha visto su mayor implicación en los mismos tipos de cáncer que CRY1. Juega un papel en la regulación del ciclo celular, proliferación celular, puntos de control del daño del ADN y reparación del ADN (Mao Y et al, 2015). Por otro lado, un GWAS identificó un SNP intrónico en CRY2 que fue asociado significativamente con los niveles de glucosa en ayunas en adultos sin

diabetes (Zhang L et al, 2013) y se han observado polimorfismos en CRY2 relacionados con DMT2 y alteración de la glucemia en ayunas (Vieira E, 2015). Otros tres SNPs en CRY2 han sido asociados con el trastorno afectivo estacional (Zhang L et al, 2013) y cuatro variantes genéticas (rs10838524, rs7121611, rs7945565 y rs1401419) de CRY2 se han asociado con distimia (Kovanen L et al, 2013).

El primer gen componente del reloj circadiano identificado fue el gen *Period* (denotado PER), descubierto en el año 1971 en *Drosophila* mediante un enfoque de “genética directa”. Es el gen central en el que se basó el concepto de bucle de retroalimentación transcripcional-traducciona. Inicialmente, se identificaron tres alelos del gen PER mediante el proceso de mutagenésis y cribado. Las moscas que portaban estos alelos no tenían un ritmo aparente en la eclosión o locomoción, o tenían periodos largos o cortos para los ritmos de eclosión y actividad locomotora. La confirmación de la importancia del gen PER como un componente central del reloj circadiano fue posible tras su identificación molecular, por lo que el Premio Nobel de 2017 fue otorgado a Hall, Rosbach y Young. La función del gen se demostró mediante el rescate del fenotipo mutante arrítmico después de la introducción del alelo de tipo salvaje del gen PER en moscas mutantes. Se demostró que el nivel de transcripción del ARNm codificado por el gen PER oscilaba de forma circadiana como resultado de la regulación transcripcional, y se demostró que los niveles de la proteína PER estaban a la zaga de los niveles de ARNm de PER. De hecho, los cambios en la fase circadiana pueden ser provocados por la inducción de la proteína PER bajo el control de un promotor no circadiano. Por lo tanto, muchas líneas de evidencia indican que el gen PER codifica una proteína que es un componente del reloj. Se han identificado tres ortólogos del gen PER: PER1, PER2 y PER3 en mamíferos y también

se ha demostrado que los niveles de su ARNm oscilan con un periodo circadiano (Chang AM et al, 2019; Vitaterna MH et al, 2019).

Los genes PER1 y PER2, además de participar en el control del ritmo circadiano a nivel molecular, también actúan como genes supresores de tumores, debido a que inhiben la proliferación y estimulan la apoptosis (Hernández-Rosas F & Santiago-García J, 2010). Por su parte, al gen PER3 se le ha involucrado en la respuesta inflamatoria mediante el incremento de la secreción de citoquinas proinflamatorias (White MJ et al, 2015).

PER1 puede estar involucrado en el tiempo circadiano en humanos, como por ejemplo en fenotipos circadianos o el cronotipo. Un polimorfismo silencioso en PER1, 2434 T/C, localizado en el exón 18, se ha asociado con una preferencia diurna extrema. El alelo C es más frecuente en individuos con un cronotipo matutino extremo que en sujetos con un cronotipo vespertino extremo. También se cree que PER1 regula el consumo de alcohol bajo estrés psicosocial. Por último, también se han asociado variantes del gen PER1 con la susceptibilidad al cáncer de próstata (Zhang L et al, 2013; Chang AM et al, 2019) y con la susceptibilidad al trastorno de déficit de atención/hiperactividad (Wang Y et al, 2020).

El gen PER2 posee una implicación en la regulación y homeostasis del sueño, ya que resultados obtenidos en estudios en los cuales se han identificado variaciones genéticas asociadas al polisomnograma obtenido mediante EEG en condiciones de laboratorio controladas, así lo demuestran. Es portador de una mutación que interrumpe la fosforilación de CSNK1E y causa el trastorno o síndrome familiar de la fase avanzada del sueño, un raro trastorno mendeliano del sueño. De manera consistente, los estudios de asociación también han vinculado a este gen con la preferencia diurna. El SNP 2229 G/A se ha correlacionado con la duración del sueño en enfermeras que trabajan por el día, pero no así en las que

trabajaban por la noche (Evans DS et al, 2013; Zhang L et al, 2013; Chang AM et al, 2016; Ashbrook LH et al, 2020). Otro SNP, el 111 G/C, se correlaciona con fenotipos metabólicos y relacionados con la conducta alimentaria. Los portadores del alelo G tienen concentraciones plasmáticas de lípidos más altas (Zhang L et al, 2013). Otros polimorfismos de PER2 se han asociado con altos niveles de glucosa en ayunas y obesidad abdominal (Vieira E, 2015). PER2 también participa en la modulación del consumo de alcohol, de manera similar a la que lo hace PER1, y también se han visto variables de PER2 vinculadas con el riesgo de cáncer. Una variante intrónica de este gen se ha visto asociada con la susceptibilidad a cáncer de próstata, y otra variable se ha correlacionado con el riesgo de cáncer de mama en combinación con otro SNP del gen CLOCK (Zhang L et al, 2013).

Varios polimorfismos del gen PER3 han sido sugeridos como contribuyentes a la determinación de una preferencia diurna. Otras funciones a las que se ha vinculado este gen son la homeostasis del sueño y procesos metabólicos, ya que se han observado polimorfismos involucrados en la duración del sueño y el IMC. También se le ha vinculado con el riesgo de cáncer (se ha observado una variante intrónica asociada con la susceptibilidad a desarrollar cáncer de próstata) (Zhang L et al, 2013; Chang AM et al, 2019) y con la disfunción diurna (Dmitrzak-Weglarz et al, 2016) y el síndrome de la fase tardía del sueño (Utge SJ et al, 2010). Diferencias en la estructura sueño-vigilia, propensión al sueño y rendimiento cognitivo durante la pérdida de sueño entre individuos han sido predichas por ciertos polimorfismos de PER3 (Utge SJ et al, 2010).

Al igual que otros genes circadianos, BHLHE40 y BHLHE41 (también denominados Dec1/Stra13/Sharp2 y Dec2/Sharp1), son factores de transcripción básicos de hélice-bucle-hélice (“*basic helix-loop-helix transcription factors*”) que se unen a las cajas E. Se ha visto que BHLHE40

y BHLHE41 inhiben la transactivación de PER a través de CLOCK y BMAL1 y que ambos forman dímeros. La inhibición de la transactivación de CLOCK y BMAL1 puede estar relacionada con las interacciones con BMAL1, pero también pueden ser atribuidas a la unión (y, por lo tanto, posiblemente a la competición por) las cajas E (Ozaki N et al, 2012; Vitaterna MH et al, 2019). El factor de transcripción CLOCK-BMAL1 controla la fluctuación circadiana de la expresión de BHLHE40 y BHLHE41 a través de la caja E, y estos últimos a su vez suprimen su función, lo que sugiere que BHLHE40 y BHLHE41 podrían estar involucrados en la rama negativa del ciclo de retroalimentación del reloj circadiano. Sin embargo, BHLHE41 muestra un mayor efecto supresor que BHLHE40 en contra de CLOCK-BMAL1. Estos hechos indican que BHLHE41 contribuye a los ritmos circadianos en mamíferos (Kusunose N et al, 2018).

BHLHE40 y BHLHE41, similar al gen NR1D1 o Rev-erba, son transactivados por el dímero CLOCK-BMAL1 mediante los elementos de la caja E en sus promotores. Sin embargo, de manera diferente a NR1D1, el cual inhibe su propia expresión mediante la represión de la transcripción de uno de sus activadores, BMAL1, BHLHE40 y BHLHE41 reprimen su propia transcripción por unión directa a BMAL1 y/o por competitividad con el dímero CLOCK-BMAL1 por ocupación de las secuencias de la caja E en sus promotores. Como represores de la transactivación inducida por CLOCK-BMAL1, BHLHE40 y BHLHE41 inhiben la transcripción de otros genes reloj, como por ejemplo PER1 (Sato F et al, 2018).

Se ha informado en varios estudios realizados en células de cultivo que la depleción de glucosa disminuye los niveles de BHLHE40 y BHLHE41. Estos resultados coinciden con los hallados en estudios *in vivo* en los cuales se ha observado que el ayuno disminuye la expresión de BHLHE40 en el hígado de ratones mientras que la realimentación aumenta

los niveles de expresión. Varios estudios también han visto en células de cultivo que la insulina aumenta los niveles de expresión de PER1, PER2, BHLHE40 y BHLHE41. Esta expresión aumentada por la insulina en estos dos últimos genes podría estar inhibida por la proteína quinasa C (Sato F et al, 2018).

Están involucrados en varios fenómenos biológicos, como diferenciación celular, el metabolismo (Ozaki N et al, 2012; Vitaterna MH et al, 2019), la inhibición de la lipogénesis en el hígado (Sato F et al, 2018) y tienen un 52% de semejanza en sus proteínas totales (Wang X et al, 2021).

El gen BHLHE41, también llamado DEC2 o SHARP-1 o BHLHB3 (Nagata T et al, 2021), tiene aproximadamente 5000 pares de bases, contiene 5 exones (Prakansamut N & Phupong V, 2019) y se expresa a niveles altos en el cerebro y músculo esquelético, a niveles moderados en el páncreas y en el corazón, a bajos niveles en los pulmones y la placenta y es raramente detectado en riñones e hígado (Zhou ZH et al, 2016).

A BHLHE41 se le ha involucrado en varios tipos de cáncer (Zhou ZH et al, 2016; Shen Z et al, 2019; Nagata T et al, 2021), por ejemplo, regulando la invasión de las células tumorales y la apoptosis (Sato F et al, 2016). Juega un papel fundamental en la adaptación a las señales ambientales, especialmente a las concentraciones de oxígeno (Prakansamut N & Phupong V, 2019), regula negativamente la adipogénesis (Gulbagci NT et al, 2009), tiene un papel importante en la diferenciación celular, los ritmos circadianos y la regulación de la respuesta de células inmunes y a la hipoxia (Shen Z et al, 2019; Pascual A et al, 2020; Wang X et al, 2021), y está estrechamente relacionado con la inducción de corta duración del sueño (Yook JH et al, 2021).

Está involucrado en la regulación circadiana de la cantidad del sueño (Sato F et al, 2016; Casale CE & Goel N, 2021; Nagata T et al, 2021).

Una variante alélica humana en BHLHE41 se ha relacionado con el tiempo total de sueño (Vitaterna MH et al, 2019) y previamente se ha observado una mutación sin sentido en el gen BHLHE41 que conduce al rasgo conductual familiar de sueño corto natural. Su papel en la regulación del sueño no ha sido aclarado (Hirano A et al, 2018), aunque sí se ha demostrado que el gen BHLHE41 influye en la homeostasis del sueño (Ashbrook LH et al, 2020). Se ha cuestionado si podría haber otras variantes de BHLHE41 en poblaciones humanas que afectan a la duración del sueño y respuesta a la privación del sueño. El efecto de estas variantes sobre la duración del sueño en humanos está asociado con su efecto sobre la supresión de la activación de CLOCK y BMAL1 (Pellegrino R et al, 2014).

Las proteínas quinasas que expresan los genes CSNK1D y CSNK1E están implicadas en la fosforilación de las proteínas principales del reloj, incluyendo PER, CRY y BMAL1 (Yang Y et al, 2017). Los miembros de la familia CK1 pleiotrópica altamente conservada de quinasas específicas de serina/treonina están estrechamente regulados en la célula y desempeñan funciones reguladoras cruciales en múltiples procesos celulares (Xu P et al, 2019), como el control de la replicación y reparación del ADN, la apoptosis, y los ritmos circadianos; y ha sido asociada con la regulación de la proteína supresora de tumores p53 (Bozack AK et al, 2020).

CK1 $\delta$ , un miembro de la familia CK1 (anteriormente llamada caseína quinasa 1), fue aislada por primera vez por Graves y sus colegas a principios de la década de 1990. El gen humano que codifica CK1 $\delta$  (el gen CSNK1D) se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17 (17q25.3) (Xu P et al, 2019), regula el ritmo del reloj circadiano (Lane JM et al, 2016) y una variante de éste se ha asociado con el síndrome familiar de la fase avanzada del sueño (Evans DS et al, 2013). En las últimas décadas, los roles de CK1 $\delta$  se han caracterizado cada vez más, tanto en condiciones

fisiológicas como patológicas. De hecho, se ha observado una desregulación de la expresión y actividad de CK1 $\delta$  en diferentes tipos de cánceres, así como en diferentes trastornos neurológicos, como el Alzheimer o el Parkinson, patologías metabólicas y la esclerosis lateral amiotrófica (Xu P et al, 2019).

Una vez en el núcleo, CSNK1D parece mejorar la inhibición de la transcripción circadiana, mediante la reducción de la afinidad de unión de CLOCK-BMAL1 al ADN. También parece jugar un papel importante en el balance de los ritmos circadianos. De hecho, la regulación de la degradación de PER es mayormente influenciada por el control de la fosforilación reversible por las enzimas quinasas y fosfatasas. CSNK1D parece tener un papel más importante y esencial en el reloj circadiano en comparación con CSNK1E. Cuando CSNK1D es alterada o inactivada, una elongación en el reloj circadiano en el reloj circadiano ha sido observada, mientras que su sobreexpresión lleva a un acortamiento de los ritmos circadianos. En estudios en ratones, se ha observado que la inhibición de CSNK1D lleva a efectos inhibidores de la expresión de genes reloj como BMAL1, PER1, PER2 y NR1D1. También se ha asociado esta quinasa con papeles importantes sobre la progresión del ciclo celular, la mitosis y la meiosis (Xu P et al, 2019). Por otro lado, el gen CSNK1E se ha asociado con el síndrome de la fase retardada del sueño (Utge SJ et al, 2010).

El gen NFIL3, también denominado E4BP4, es un factor de transcripción básico de cremallera de leucina (*bZIP*) que regula una serie de procesos inmunes y se expresa en una variedad de células de este sistema (Yu X et al, 2013; Wang Y et al, 2017). El factor de transcripción represivo NFIL3 se ha demostrado que controla la función invariante de las células asesinas naturales T, y se induce durante la polarización de macrófagos M1 y M2. NFIL3 tiene un papel importante en la regulación de la función de las células asesinas naturales T en el tejido adiposo (Karunakaran D et al,

2020) y también coordina las entradas de múltiples vías reguladoras, incluido el reloj circadiano, y sus polimorfismos están asociados con enfermedad inflamatoria intestinal en humanos (Yu X et al, 2013; Wang Y et al, 2017). Se ha visto implicado en diversos procesos biológicos como los ritmos circadianos, el cáncer, el sistema inmune, metabolismo, envejecimiento y la viabilidad celular (Keniry M et al, 2014). Se expresa de forma ubicua en varios tejidos, y es particularmente abundante en hígado, bazo y tejido adiposo (Yang M et al, 2020).

Los receptores nucleares REV-ERB $\alpha$  y REV-ERB $\beta$  son factores transcripcionales que regulan la función de genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, y también forman un vínculo entre los ritmos circadianos y el metabolismo. Se ha visto que variaciones en estos dos genes pueden afectar al metabolismo en la DMT2 y que sus efectos pueden variar según el sexo y la presencia o no de obesidad (Tokat B et al, 2020).

El receptor nuclear REV-ERB $\alpha$  (también conocido como NR1D1) es un componente integral de la maquinaria del reloj circadiano y se ha sugerido que puede jugar un papel importante en la determinación de la correcta fase de los genes diana BMAL1-CLOCK (Ruano EG et al, 2014). Este gen es considerado el nexo molecular entre el elemento positivo del reloj, que aumenta su actividad, constituido por dímero CLOCK-BMAL1 y el elemento negativo que enlentece el funcionamiento del reloj (PER-CRY) (Garulet Aza M & Gómez Abellán P, 2016; Vitaterna MH et al, 2019). BMAL1 activa la transcripción de NR1D1 y luego NR1D1 reprime la transcripción de BMAL1 (Nascimento Ferreira MV et al, 2018). Además de la regulación de la maquinaria del reloj, también se ha demostrado que NR1D1 vincula los ritmos circadianos con el metabolismo. Regula la inflamación, el metabolismo de la glucosa y la capacidad oxidativa del

músculo esquelético y juega un papel importante en la regulación de la adipogénesis (Ruano EG et al, 2014).

Por otro lado, éste regula negativamente (a la baja) la expresión en el hígado de la apolipoproteína C-III, la cual funciona como una bisagra que une los circuitos del reloj circadiano con las vías implicadas en el metabolismo de los lípidos hepáticos e impulsa ritmicidad circadiana en la síntesis de ácidos biliares. NR1D1 actúa en el metabolismo lipídico, reduciendo o aumentando la concentración de lípidos circulantes según su expresión. También puede influir en el metabolismo de los lípidos impulsando la ritmicidad circadiana a cambios epigenéticos, y también pudiendo expresar circadianamente genes metabólicos regulados por factores de transcripción a través de la remodelación de la cromatina o modificaciones de histonas (Mazzocchi G et al, 2012b).

Los SNPs rs2314339, rs2071427 y rs2071570 están asociados con la obesidad en jóvenes y adultos. En un estudio, se observó que estos dos últimos polimorfismos estaban asociados significativamente con el IMC (rs2071427, portadores del alelo menor A) y con la duración del sueño (rs2071570, portadores del alelo menor T) en adolescentes, pero únicamente en los varones. Además, observaron que el haplotipo TA fue asociado con una menor duración del sueño y un mayor IMC en comparación con el haplotipo común CC (Nascimento Ferreira MV et al, 2018). Por otro lado, cabe la posibilidad de su uso como diana farmacológica al reducir la adiposidad y mejorar la tolerancia a la glucosa en ratones con obesidad (Cunningham PS et al, 2016).

El gen NR1D2 (REV-ERB $\beta$ ) es el principal regulador de la transcripción rítmica de BMAL1 y se considera que es el vínculo molecular entre los elementos positivos del reloj (CLOCK y BMAL1) y los negativos (PER y CRY) (López-Minguez J et al, 2016). Anteriormente, NR1D2 se ha

asociado con una diferencia en el tiempo de expresión entre individuos con un cronotipo matutino extremo y vespertino extremo. El gen NR1D2 codifica a un represor en un circuito de retroalimentación adicional que controla la transcripción de ARNTL con receptores huérfanos del ácido retinoico (RORs) como activadores opuestos, donde NR1D2 y NR1D1 juegan un papel más prominente que los RORs en el mecanismo básico del reloj para controlar la transcripción rítmica de genes salida de reloj. Además, NR1D2 tiene un papel en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. En el hígado, NR1D2 regula el metabolismo de los lípidos hepáticos reprimiendo la expresión de la apolipoproteína C-III. En el músculo esquelético, NR1D2 controla los lípidos y la homeostasis energética reprimiendo varios genes, como por ejemplo CD36, FABP3, UCP3, SCD1 y MSTN, involucrados en el metabolismo lipídico, en la acumulación de grasa corporal, en la hipertrofia e hiperplasia del músculo y por inducción de la expresión de la IL-6 que regula el gasto energético y la inflamación (Maukonen M et al, 2020).

La caracterización de ratones deficientes en ROR, y el perfil de expresión génica en particular, han proporcionado una gran comprensión de las funciones críticas de los genes ROR en la regulación de una variedad de procesos fisiológicos. Estos estudios revelaron que ROR $\alpha$  (también conocido como RORA o NR1F1) juega un papel crítico en el desarrollo del cerebelo, que tanto ROR $\alpha$  como ROR $\beta$  (o RORB o NR1F2) son necesarios para la maduración de los fotorreceptores en la retina, y que ROR $\gamma$  (o RORC o NR1F3) es esencial para el desarrollo de varios tejidos linfoides secundarios, incluidos los ganglios linfáticos. Los ROR han sido también implicados en la regulación de las diversas vías metabólicas y en la homeostasis energética (Jetten AM, 2009), como el gen RORA, que juega un papel clave en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como en la expresión de insulina (Zhang Y et al, 2016). Además, regulan la expresión

de varios componentes del reloj circadiano. También tienen un papel potencial en varias patologías, como la osteoporosis, enfermedades autoinmunes, asma, cáncer y obesidad (Jetten AM, 2009).

El gen RORA se asigna al cromosoma humano 15q22.2 y abarca una región genómica relativamente grande (730kb) y está compuesto por 15 exones. El gen RORB se localiza en el cromosoma 9 (9q21.13) y el gen RORC en el 1 (1q21.3). Cubren aproximadamente 188 y 24 kb, respectivamente. Cada gen ROR genera varias isoformas que difieren solo en su extremo amino. Respecto al gen RORA, se han descrito 4 isoformas en humanos. El gen RORB por su parte parece tener solo una isoforma en la población humana y dos en ratones, mientras que el gen RORC tiene dos isoformas tanto en ratones como humanos. La mayoría de las isoformas exhiben un patrón distinto de expresión específica de tejido y están involucradas en la regulación de diferentes procesos fisiológicos y genes diana (Jetten AM, 2009).

El gen RORA es un receptor hormonal nuclear necesario para la consolidación de la actividad locomotora diaria y está regulado por el reloj central del NSQ (Etain B et al, 2014). Se ha sugerido un papel de éste en la homeostasis del colesterol y se ha visto que este puede controlar el metabolismo de los TG tanto en ratones como en humanos, regulando la expresión positiva de genes que codifican para la apolipoproteína C-III, un constituyente de las lipoproteínas de muy baja densidad (Mazzoccoli G et al, 2012b). RORA y RORC están implicados en la regulación de una variedad de vías metabólicas, incluidas el metabolismo de glucosa y lípidos, tal y como se ha observado en los fenotipos de mutaciones en diferentes estudios llevados a cabo en ratones (Zhang Y et al, 2015; Molinaro A et al, 2019).

La función biológica de TIMELESS es esencial para restablecer el reloj biológico. Interactúa directamente con las proteínas PER, y regula negativamente los complejos ARNTL-CLOCK y ARNTL-NPAS2, que inducen la transactivación de PER1. El gen TIMELESS también está involucrado en las respuestas de los puntos de control de daños en el ADN e interactúa con CRY2 y con la proteína del punto de control del ciclo celular CHK1 y con el complejo ATR-CHK1 (Utge SJ et al, 2010). Es esencial para el desarrollo embrionario temprano y juega un papel en la apoptosis y en el ciclo celular, ya que está implicado en la replicación del ADN y en la integridad cromosómica (Mazzocchi G et al, 2016). Su función circadiana aún no se ha determinado, pero se sabe que modula los ritmos de disparo neuronal en el NSQ (Hida A et al, 2014; Kurien P et al, 2019). Está implicado en procesos patológicos como el cáncer, trastorno bipolar, suicidio y depresión, y se asocia con alteraciones del sueño (Zhang L et al, 2013; Mazzocchi G et al, 2016; Xing X et al, 2021).

#### **5.2.4.1 Discusión de las asociaciones entre polimorfismos de genes circadianos y el IMC**

La obesidad es una enfermedad multifactorial causada por la interacción de factores genéticos y ambientales relacionados con aspectos del estilo de vida. Se ha demostrado que una reducción del sueño está asociada con un aumento del IMC (Valladares M et al, 2015). Además, el éxito de la terapia de la obesidad depende de los antecedentes genéticos del paciente (Garaulet M et al, 2010b), ya que la susceptibilidad a la obesidad está mediada, en parte, por diferencias genéticas. De hecho, varios genes de la familia de los genes circadianos ya se ha demostrado que están asociados con la obesidad en diversos grupos étnicos (Riestra P et al, 2017; Guimarães de Azevedo P et al, 2021; Salazar P et al, 2021).

Considerables avances recientes en el esclarecimiento de la arquitectura genética de los rasgos del sueño y los trastornos del sueño pueden proporcionar información sobre la relación entre el sueño y la obesidad. A pesar de la considerable participación del reloj circadiano en el sueño y el metabolismo, pocos genes compartidos, incluyendo el gen FTO, estuvieron implicados en los GWASs del sueño y la obesidad. Se observan correlaciones genéticas modestas en todo el genoma entre muchos rasgos del sueño y la obesidad, y existen este tipo de correlaciones positivas en forma de U con el IMC para duraciones del sueño, tanto cortas como largas. Hallazgos de la aleatorización mendeliana sugieren fuertes efectos causales del insomnio con un IMC más alto y, a la inversa, de un mayor IMC en las personas que sufren ronquidos y somnolencia diurna. Los limitados estudios de interacciones gen\*sueño sugieren que, logrando un sueño favorable, como parte de un estilo de vida saludable, se podría atenuar la predisposición genética a la obesidad, pero si estas mejoras producirían reducciones clínicamente significativas en el riesgo de obesidad, sigue estando poco claro. Además, las investigaciones del vínculo genético entre el sueño y la obesidad para los trastornos del sueño distintos del insomnio y en poblaciones de ascendencia no europea son actualmente limitadas (Dashti HS & Ordovás JM, 2021).

Aproximadamente, entre un 40% y un 70% de la variación del IMC es atribuible a diferencias genéticas. Entre las variantes de los genes más asociados con el IMC, destacan las halladas en el gen FTO. Entre 2015 y 2020, importantes avances en análisis genéticos a gran escala, como son los GWASs, han permitido el descubrimiento de variantes genéticas comunes que contribuyen a rasgos complejos hereditarios y enfermedades relacionadas con el sueño y la obesidad (Dashti HS & Ordovás JM, 2021). En un estudio en el cual se realizó un meta-análisis de GWAS para el IMC en alrededor de 700000 individuos de ascendencia europea, se identificaron

941 SNPs asociados al IMC (Yengo L et al, 2018). No obstante, no destacó ninguna asociación del IMC con alguna variante de genes circadianos.

Entre los polimorfismos que han sido asociados significativamente con el IMC en nuestro estudio, existen investigaciones previas de los SNPs rs17691614, rs11144033 y rs12001830 del gen RORB; rs341382 y rs340002 del gen RORA y el rs3888170 del gen NPAS2 en relación con diferentes patologías. No existen investigaciones previas que hayan asociado estos polimorfismos concretos con el IMC u otros parámetros antropométricos. No obstante, más adelante se señalan investigaciones previas que sí han observado relación de estos genes con el IMC u otros parámetros que podrían explicar los hallazgos obtenidos en el presente trabajo.

El rs17691614 del gen RORB se ha asociado significativamente con el trastorno bipolar mediante el haplotipo AAA de este SNP junto con los polimorfismos rs7022435 y rs7032677 del mismo gen. El rs11144033 del mismo gen, también se asoció con este tipo de trastorno mediante el haplotipo GAT, junto con otros dos SNPs del gen RORB, rs3903529 y rs968357. Por último, el rs12001830 del gen RORB se ha asociado con la edad de inicio de este trastorno, pero no así con el fenotipo del trastorno bipolar, como sí se han identificado los anteriores citados polimorfismos del gen RORB (McGrath CL et al, 2009).

En un estudio en el que se investigó la influencia de varios genes en la respuesta a los tratamientos para los trastornos del estado de ánimo (como depresión o trastorno bipolar), no se observó asociación respecto al SNP rs341382 del gen RORA sobre esta cuestión (Calabro M et al, 2018). Por otro lado, en un estudio realizado en adultos de China con y sin DMT2, no se observó una asociación de la variante genética rs340002 del gen RORA con esta patología (Zhang Y et al, 2016), y en otro estudio realizado

también en China, tampoco observaron una asociación de este SNP del gen RORA con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Yuan Y et al, 2014).

Finalmente, el SNP rs3888170 del gen NPAS2 se ha asociado previamente con el fenotipo no *dipper* en 372 jóvenes con HTA (Leu HB et al, 2015; Zhao Q et al, 2019).

De este modo, se puede observar que son cuatro los genes (NPAS2, RORA, RORB y NFIL3) cuyas variantes genéticas se han hallado asociadas significativamente con el IMC en el presente estudio. Todas las asociaciones tienen valores beta superiores a 0,5 o a -0,5; lo que indica que las correlaciones son fuertes con el IMC. Los polimorfismos de los genes NPAS2, RORA y RORB tienen asociaciones tanto positivas como negativas con el IMC, mientras que el gen NFIL3 tiene todas sus asociaciones entre sus polimorfismos y el IMC positivas.

Los SNPs de NFIL3 poseen valores beta superiores a 0,6; indicando una correlación positiva entre estas variantes y el IMC, lo que significa que la presencia de estos polimorfismos podría incrementar este valor. Estos hallazgos podrían explicarse por la implicación de este gen en la regulación de la composición corporal por parte de la microbiota (Wang Y et al, 2017), en la gluconeogénesis hepática y homeostasis de la glucosa (Kang G et al, 2017), en la influencia de la alimentación y el papel de la insulina y, por tanto, en la diabetes (Keniry M et al, 2014) y en el metabolismo de los lípidos hepáticos (Yang M et al, 2020), así como por su papel en el efecto de polimorfismos en la proteína quinasa 1 serina/treonina (RIPK1) (Karunakaran D et al, 2020).

En el estudio de Wang Y et al, mostraron que la microbiota regula la composición corporal a través de NFIL3. Éste controla la expresión de un programa metabólico de lípidos circadianos y regula la absorción y

exportación de lípidos en las células epiteliales intestinales. Estos hallazgos proporcionan una visión mecanicista de cómo la microbiota intestinal regula la composición corporal, y establecen NFIL3 como un vínculo molecular esencial entre la microbiota, el reloj circadiano y el metabolismo del huésped. La expresión de NFIL3 es directamente regulada por el represor transcripcional del reloj circadiano central NR1D1 o REV-ERB $\alpha$ . La microbiota eleva la expresión de NFIL3 reprimiendo la de NR1D1. Para la identificación de las funciones fisiológicas del primero en las células epiteliales intestinales, generaron ratones que carecían de la expresión de NFIL3 en esta investigación. Observaron que estos ratones pesaban menos, poseían una grasa corporal reducida y una masa magra corporal aumentada en relación a los ratones que sí tenían NFIL3 expresado (Wang Y et al, 2017; Rijo-Ferreira F & Takahashi JS, 2019; Yang M et al, 2020).

Por otro lado, la expresión de NFIL3 está regulada por señales nutricionales en el hígado. En el estudio de Kang G et al observaron que NFIL3 redujo la producción de glucosa en los hepatocitos al reducir la expresión de la transcripción de los genes gluconeogénicos. Los niveles de NFIL3 hepático disminuyeron en los modelos de ratón de obesidad y resistencia a la insulina inducidos por la dieta y la genética, y la expresión ectópica de NFIL3 en el hígado de ratones resistentes a la insulina mejoró la hiperglucemia e intolerancia a la glucosa, con reducción concomitante en la expresión de genes hepáticos gluconeogénicos. En los hígados de ratones normales alimentados con pienso, la caída de NFIL3 promovió elevaciones en los niveles de glucosa y en la expresión de genes gluconeogénicos hepáticos. De esta manera, demostraron que NFIL3 funciona como un importante regulador de la homeostasis de la glucosa en el hígado, al limitar la gluconeogénesis hepática mediada por CREB. Por lo tanto, la mejora de la actividad hepática de NFIL3 en un estado resistente a la insulina podría

ser potencialmente beneficiosa para aliviar los síntomas glucémicos en las enfermedades metabólicas (Kang G et al, 2017; Yang M et al, 2020).

La insulina y la alimentación son señales ambientales adicionales que inducen la expresión de NFIL3. Se ha observado en ratones que la alimentación induce poderosamente la expresión de este gen en el hígado, mientras que el ayuno tiene el efecto opuesto. La insulina induce la expresión de NFIL3 en las células hepáticas Hepa1C1C-7 de una manera dependiente de PI3K. Uno de estos genes reprimidos en el hígado por NFIL3 es Fgf21, el cual codifica una potente hormona antidiabética y que hace disminuir los TG. Durante el ayuno, Fgf21 es crítico para la lipólisis, gluconeogénesis y cetogénesis. Mecánicamente, NFIL3 se asocia físicamente con los elementos de la caja D en el promotor de Fgf21 en los hepatocitos para reprimir la transcripción en una manera dependiente de la histona metiltransferasa G9a. En resumen, bajo condiciones de alimentación, la expresión de NFIL3 es inducida, y lleva a la represión de unos genes (Fgf21 y Usp2-45) para cambiar los procesos metabólicos. En conjunto, la capacidad de NFIL3 para regular el metabolismo se está volviendo cada vez más evidente y sugiere que NFIL3 puede tener un papel en la diabetes (Keniry M et al, 2014).

A pesar de los hallazgos en estas diferentes investigaciones, la implicación de NFIL3 en el metabolismo de los lípidos permanece en gran parte sin explorar. No obstante, se ha informado que la inducción de NFIL3 por la insulina contribuye a la lipogénesis *de novo* postprandial y que los hepatocitos deficientes en NFIL3 exhiben una reducción significativa en la lipogénesis *de novo*, en el contenido de TG, y en la expresión de enzimas lipogénicas. Por lo tanto, estos hallazgos apoyan un papel fisiológico de NFIL3 en la regulación del metabolismo de los lípidos hepáticos (Yang M et al, 2020).

Por último, en el estudio con ratones de Karunakaran D et al, observaron que las variantes genéticas cerca del locus de la proteína quinasa 1 serina/treonina (RIPK1) se asociaron con un aumento de la expresión del gen RIPK1 y con la obesidad. Uno de estos polimorfismos está dentro de un sitio de unión para NFIL3, y aumenta la actividad del promotor de RIPK1 y la expresión del gen RIPK1 en el tejido adiposo. Se comprobó que el silenciamiento terapéutico de RIPK1 *in vivo* en un modelo de ratón con obesidad inducida por la dieta, reduce drásticamente la masa grasa, el peso corporal total y mejora la sensibilidad a la insulina. Estos hallazgos apoyan la teoría de que reducir la expresión de RIPK1 podría ser un enfoque terapéutico potencial para atacar la obesidad (Karunakaran D et al, 2020).

Respecto al gen NPAS2, se han visto en este estudio SNPs que se asocian con un menor IMC (con valores beta de -1,239, -1,022, -0,5505 y -0,5649) y con un mayor IMC (con valores beta de 0,8399, 0,8475 y 0,5254). Entre las funciones fisiológicas y patofisiológicas que se le atribuyen se encuentran la recompensa alimentaria, el sueño (Peng L et al, 2021) y la homeostasis hepática de lípidos (Lee SM et al, 2015).

La privación del sueño interrumpe la unión del ADN por NPAS2. Numerosos estudios en animales sugieren que la falta de NPAS2 puede causar disminución de la oscilación de otros genes circadianos y defectos de muchos aspectos del sistema circadiano, como el sueño y el comportamiento. NPAS2 desempeña un papel importante en la homeostasis del sueño: cuando la necesidad de dormir aumenta, NPAS2 puede promover el sueño al permitir que el sueño se produzca, aunque no sea el momento de dormir. La reducción de la expresión de NPAS2 reduce la recuperación del sueño y duración del tiempo de sueño en ratones (Peng L et al, 2021).

Este papel de NPAS2 en el sueño podría ser una explicación a las asociaciones halladas en este estudio con el IMC, mediante la asociación

descrita entre el sueño y la obesidad (Ogilvie RP & Patel SR, 2017). Por otro lado, al ser NPAS parálogo de CLOCK (NPAS2 se expresa más en el cerebro mientras que CLOCK en tejidos periféricos), se ha supuesto un efecto potencial complementario entre ambos, por lo que las asociaciones entre variantes genéticas del gen CLOCK y la obesidad que se expondrán en las siguientes líneas pueden suponer un parecido rol para NPAS2. No obstante, los efectos metabólicos de la supresión de uno y otro gen en ratones conllevan diferentes efectos y los estudios sobre polimorfismos del gen NPAS2 en relación a la obesidad son escasos (Guan D & Lazar MA, 2021).

Respecto al gen RORA, éste se ha visto implicado en el control de la homeostasis energética y en la regulación del metabolismo de lípidos y de la glucosa (Guan D & Lazar MA, 2021). Una de las asociaciones por las que se podrían explicar los polimorfismos asociados con el IMC en este estudio es la asociación del polimorfismo rs340029 de este gen con los niveles de la proteína reactiva C. Esta proteína es un marcador general de inflamación sistémica, y altos niveles de ésta están asociados con un mayor riesgo de mortalidad y con patologías como la diabetes mellitus, HTA, ECV (Dehghan A et al, 2011) y obesidad, la cual conlleva un estado de inflamación crónica debido a la activación continua de vías de señalización proinflamatorias que llevan a dicho estado de inflamación (Izaola O et al, 2015; Vieira E et al, 2020). Otro motivo para explicar los hallazgos de nuestro estudio en relación al gen RORA, y también al gen RORB, lo podría constituir el hallazgo de Lin E et al. En su estudio en población taiwanesa, detectaron varios polimorfismos en el gen RORA (rs8034880, rs17237367, rs58469372, rs12591650, rs12594188, rs17270446, rs11630062, rs8029848 y rs72752802, entre otros) y el SNP rs972902 del gen RORB, que podrían contribuir al riesgo de SM. Además, la variante genética correspondiente al gen RORB está en desequilibrio de ligamentos con tres variantes genéticas

asociadas en nuestro estudio al IMC (rs17691614, rs10512036 y rs17613014) y de los SNPs del gen RORA que obtienen asociados con el SM, los polimorfismos rs58469372 y rs12591650 están en desequilibrio de ligamentos con el SNP rs12437690; éste último y el rs4775292 también están en desequilibrio de ligamentos con el rs12594188 hallado en la población taiwanesa; y, finalmente el rs17270446 que se ha asociado con el SM está en desequilibrio de ligamentos con los SNPs rs341382, rs12437690, rs4775292 y rs341378; y el rs11630062 con el SNP rs17204573 asociado con el IMC en este estudio (Lin E et al, 2017a).

Entre las asociaciones observadas entre variantes de los genes circadianos y el IMC destacan algunas halladas en el gen CLOCK. La variante rs1801260 se ha visto asociada con el IMC, además de con los niveles de grelina, el éxito en la pérdida de peso y otros rasgos relacionados con la adiposidad. También se ha observado en un estudio en individuos con obesidad, una interacción significativa entre este polimorfismo y el cronotipo para el peso corporal. Los portadores del alelo C tenían un cronotipo más vespertino que se asociaba con un mayor peso corporal en comparación con los que poseían una preferencia matutina (Dashti HS & Ordovás JM, 2021).

En un estudio llevado a cabo en 500 sujetos con sobrepeso u obesidad, de edades comprendidas entre los 20 y los 65 años, en el cual se llevó a cabo un programa para la reducción de peso basado en la DM, observaron que el rs1801260 se asoció con la obesidad al inicio del estudio y también afectó a la pérdida de peso. Los participantes con el alelo G perdieron significativamente menos peso en comparación con el resto de genotipos. Se encontraron asociaciones significativas con el peso y el IMC para los SNPs rs3749474 y rs1801260 y con la cintura para el rs3749474. Se encontró una tendencia similar para el polimorfismo rs4580704, aunque no alcanzó la significación estadística. Para el SNP rs3749474, los

portadores del alelo menor T tenían un peso, un IMC y una cintura significativamente más altos que los sujetos con el genotipo CC. Se encontraron resultados similares para rs1801260, en el que los portadores de alelos menores también mostraron valores de IMC más altos. Estas diferencias siguieron siendo estadísticamente significativas después de un ajuste adicional por sexo, edad, centro de tratamiento e IMC inicial. Para el rs4580704, la tendencia fue la opuesta, los sujetos homocigotos para el alelo menor mostraron valores más bajos de peso, cintura e índice cintura-cadera que los no portadores. También se asoció la variante rs1801260 con diferencias en la reducción del peso corporal. Los pacientes con el alelo menor tuvieron menos éxito en la pérdida de peso después de ajustar el IMC inicial. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los restantes SNPs del gen CLOCK analizados. Sin embargo, se encontraron asociaciones significativas entre los polimorfismos del gen CLOCK y los cambios en el colesterol total plasmático, incluso para aquellos SNPs que no mostraron asociaciones estadísticas con la pérdida de peso, como rs374947 y rs4580704 (Garaulet M et al, 2010b).

El polimorfismo rs1801260 (3111T/C) del gen CLOCK también se analizó en el estudio SUN con población adulta mayor española, de similar media de edad al estudio que aquí nos ocupa. Observaron que las mujeres portadoras del alelo C en este gen tenían menor riesgo de sobrepeso y obesidad que las que poseían el alelo TT (Galbete C et al, 2012).

En contraste con individuos con sobrepeso u obesidad, los pacientes con anorexia o bulimia que portan el alelo G en el polimorfismo rs1801260 tienen un peso corporal de por vida significativamente más bajo que los homocigotos AA, lo que implica un mecanismo bastante complejo de cómo interactúa esta variante rs1801260 con el metabolismo. Además, los portadores del alelo G del rs1801260, exhiben unos niveles de lipoproteína de baja densidad significativamente menores, en comparación

con los homocigotos AA (Zhang L et al, 2013). Sin embargo, la variante rs1801260 no se ha asociado con el sobrepeso ni con la duración del sueño en niños (Valladares M et al, 2015).

Otros polimorfismos del gen CLOCK que se han asociado con sobrepeso y obesidad son el rs1554483, rs6843722, rs6850524 y rs4864548 (Sookoian S et al, 2008; Valladares M et al, 2015). De ellos, los haplotipos rs1554483G y rs4864548A han sido asociados con un 1,8 más riesgo de padecer sobrepeso u obesidad (Sookoian S et al, 2008; Ribas-Latre A & Eckel-Mahan K, 2016) y el rs6850524 (genotipo CC frente a GG) se ha asociado negativamente frente al riesgo de obesidad abdominal en población adulta china, así como ocurrió lo mismo con los polimorfismos rs10002541 (genotipo CC frente a TT) y con la variante rs10861688 (genotipo TT frente a CC) (Ye D et al, 2016). En población afroamericana, se han asociado los polimorfismos rs6820823 y rs3792603 del gen CLOCK con un menor nivel de IMC y el polimorfismo rs11726609 del mismo gen con un mayor IMC (Riestra P et al, 2017).

En un estudio transversal llevado a cabo en adultos de edades comprendidas entre los 18 y los 69 años, analizaron el polimorfismo rs3749474. Tuvieron como objetivo evaluar la distribución de la ingesta energética y el consumo de macronutrientes a lo largo del día, y cómo su efecto sobre el estado nutricional podría ser modulado por la presencia de este polimorfismo del gen CLOCK. Observaron una interacción significativa entre la presencia del SNP rs3749474 y la ingesta nocturna de hidratos de carbono, cuando predijeron el IMC. Los participantes portadores del genotipo TT o CT mostraron una asociación positiva entre la ingesta nocturna de carbohidratos e IMC, mientras que el alelo de tipo salvaje CC mostró una asociación negativa (Cambler Murube M et al, 2020).

En otro estudio realizado en 179 participantes en un programa de restricción calórica durante 12 semanas, se analizaron SNPs en los genes CLOCK y FTO. Las variaciones en los genotipos de estos genes no tuvieron influencia significativa en los cambios de las variables asociadas a la obesidad. La interacción del genotipo con el porcentaje de la ingesta dietética de grasas tuvo una influencia significativa en el IMC. Los individuos portadores del genotipo TT y CT del polimorfismo rs3749474 del gen CLOCK mostraron una asociación positiva entre el cambio en el porcentaje de la ingesta dietética de grasas y el cambio en el IMC, mientras que los sujetos homocigotos CC mostraron una asociación negativa, aunque la asociación no fue significativa (Loria-Kohen V et al, 2016).

Las variantes rs1554483, localizada en el intrón 12 y rs4864548, en la región promotora del gen CLOCK, forman un haplotipo asociado con el IMC, mientras que otras dos (rs1801260 y rs3749474) están asociadas individualmente con el IMC (Zhang L et al, 2013).

En los genes circadianos NR1D1 y NR1D2 también se han observado variantes asociadas con el IMC. El primero se ha asociado con el IMC en adolescentes varones. También su polimorfismo rs2071427 (en presencia de su alelo menor T) se ha asociado con un mayor IMC (Ribas-Latre A & Eckel-Mahan K, 2016) y se ha visto que modula la grasa corporal tanto en adultos como en jóvenes. Otro polimorfismo de este gen, el SNP rs939347, ubicado en su región promotora, fue asociado con la obesidad solo en población masculina, lo que indica un papel específico del género en la variación genética de este gen en el desarrollo de la obesidad. Estos resultados apoyan el papel relevante de este gen en la obesidad humana y proporciona más evidencia de dimorfismos sexuales en la interacción del reloj circadiano (Ruano EG et al, 2014). Respecto al gen NR1D2, el polimorfismo rs2314339 se asoció con la obesidad en dos cohortes, una de

población mediterránea y otra de sujetos norteamericanos (Ruano EG et al, 2014; López-Minguez J et al, 2016).

Otros genes en los que se han hallado variantes genéticas asociadas al IMC son el gen MTNR1B, en su polimorfismo rs1387153 se han visto evidencias nominales de la interacción gen\*sueño entre este polimorfismo y la duración del sueño para el IMC (Dashti HS & Ordovás JM, 2021); y los polimorfismos rs2304672C>G y rs4663302C>T del gen PER2, que se han asociado con obesidad abdominal (Garaulet M et al, 2010a; López-Minguez J et al, 2016; Ribas-Latre A & Eckel-Mahan K, 2016) y el polimorfismo rs228729 del gen PER3, el cual se ha asociado con obesidad extrema en adultos brasileños, aunque se necesitan más estudios para verificar esta asociación (Guimarães de Azevedo P et al, 2021).

Finalmente, en un estudio en niños, se observó evidencia para interacciones gen\*sueño no corregidas en los polimorfismos rs4864548 del gen CLOCK, 936108 del gen PEMT y en el rs696217 del gen GHRELIN en relación con las puntuaciones z del IMC, lo que podría indicar que los niños pueden tener diferente susceptibilidad genética a los efectos de la duración del sueño sobre la obesidad. Se requieren más estudios confirmatorios en otras cohortes de población de diferentes grupos de edad (Krishnan M et al, 2017).

#### **5.2.4.2 Discusión de las asociaciones entre polimorfismos de genes circadianos y la duración del sueño**

El sueño es una función humana esencial, pero su regulación y base genética es poco conocida (Spada J et al, 2016; Jones SE et al, 2019). Aunque muchos aspectos del sueño son hereditarios (se han fijado valores de heredabilidad de un 11,5% para el insomnio, 34-37% para la puntuación global del PSQI y 10,3% para la duración del sueño autoinformada), la

comprensión de los factores genéticos implicados en su fisiología sigue siendo limitada (Khoury S et al, 2021).

La duración del sueño es un rasgo cuantitativo con una notable variación individual (Olilla HM et al, 2014). Se considera un fenómeno complejo que puede verse influenciado por varios factores extrínsecos, como el uso de medicamentos y otras sustancias, o una variedad de condiciones médicas y ambientales, con una variabilidad sustancial individual a lo largo de todas las edades. Esta variabilidad individual en la duración del sueño podría deberse a un componente genético subyacente (Marinelli M et al, 2016). Varios estudios han investigado el componente hereditario del insomnio y de otros trastornos del sueño usando GWASs. El uso de este tipo de estudios, centrados en la duración del sueño, empezaron siendo de los menos comunes (Scheinfeldt LB et al, 2015), hasta ser la dimensión del sueño más estudiada entre los estudios genéticos sobre el sueño realizados hasta el día de hoy (Dashti HS & Ordovás JM, 2021). A la duración del sueño se la ha correlacionado con la morbilidad psiquiátrica, la enfermedad cardiometabólica y la mortalidad (Gottlieb DJ et al, 2015).

La estimación de la heredabilidad de la duración del sueño varía en diferentes poblaciones (Olilla HM et al, 2014). Según los estudios que se han hecho basados en familiares y en gemelos, varía entre un 31% y un 55% (Dashti HS & Ordovás JM, 2021), aunque se han mostrado otros rangos de variabilidad en otros estudios, como entre un 17% y un 34% (Lane JM et al, 2013), y según datos emergentes de GWASs esta dimensión del sueño mostraría un rango de heredabilidad de entre el 10% y el 21%, con varios genes circadianos implicados (Ashbrook LH et al, 2020).

Aunque se sabe mucho sobre los procesos moleculares que impulsan el reloj circadiano (Lane JM et al, 2013) y, como se acaba de mencionar, la duración del sueño es el componente de éste que más estudios

genéticos contempla (Dashti HS & Ordovás JM, 2021), los componentes moleculares de la duración del sueño humano permanecen escurridizos (Lane JM et al, 2013) y la base genética de la duración del sueño está pobremente definida (Cade BE et al, 2016). Aunque ésta está genéticamente regulada, las variantes genéticas que contribuyen a ella son, en gran medida, desconocidas (Ollila HM et al, 2014; Gottlieb DJ et al, 2015).

Quizás la evidencia más convincente del papel de los genes reloj para determinar la duración del sueño y la cantidad de sueño para la recuperación tras una privación del sueño (homeostasis del sueño) es la demostración de que los individuos con una mutación en el exón 5 del gen *BHLHE41* tienen una corta duración del sueño. Esta mutación se encuentra en la posición del aminoácido 384, con una mutación sin sentido, donde la prolina se reemplaza por una arginina. El resultado de esta mutación en *Drosophila* o en ratones da como resultado un sueño más corto y una menor recuperación del sueño tras una privación de éste (Pellegrino R et al, 2014).

En general, estamos en el comienzo de nuestra comprensión de la arquitectura genotípica de fenotipos del sueño, y existe una necesidad insatisfecha de realizar GWASs del sueño utilizando metodología validada. Basándonos en la heredabilidad general del sueño en poblaciones humanas, predeciríamos pequeños efectos de múltiples variantes genéticas (Khoury S et al, 2021).

Respecto a la duración del sueño, solo variantes de los genes *PAX8* y *VRK2* se han replicado en GWASs (Nishiyama T et al, 2019). En el GWAS más amplio realizado hasta la fecha, con casi 450000 individuos de ascendencia europea, se observaron varios polimorfismos de los genes *PAX8*, *FTO*, *KSR2* y *FADS2*, entre otros, relacionados con la duración del sueño. Se observó una asociación entre el alelo menor de un SNP del gen *PAX8* y una mayor duración del sueño. En el estudio de replicación que se

realizó con otros estudios independientes, en este caso concreto con la cohorte CHARGE, se evidenciaron asociaciones con los genes PAX8, VRK2 y FBXL12/UBL5/PIN1 (Dashti HS et al, 2019). La replicación realizada en población afroamericana arrojó que la asociación combinada más fuerte se encontró en la variante rs1823125 del gen PAX8, con cada copia del alelo menor asociada con una duración del sueño de 3,1 minutos más por noche (Gottlieb DJ et al, 2015).

No obstante, se han realizado diferentes GWASs buscando SNPs relacionados con la duración del sueño. En uno realizado en población finlandesa, se observaron las variantes genéticas rs10914351 cerca del gen PTPRU, rs1037079 en el gen PCDH7-CENTD1 y rs2031573 cerca del gen KLF6 asociadas con la duración del sueño (Ollila HM et al, 2014). Otro llevado a cabo en gemelos australianos, observó la asociación más significativa con el polimorfismo rs4780805, localizado en el cromosoma 16 cerca del gen TMC5 (Byrne EM et al, 2013); y en otro realizado en casi 100000 participantes del Biobanco de Reino Unido, no se encontró evidencia de dimorfismo sexual en la heredabilidad de la duración del sueño y halló 8 loci asociados con la duración del sueño. Estos fueron los polimorfismos rs2416963 del gen MAPKAP1 y el rs2006810 del gen AUTS2 (ambos nuevos loci identificados, no hallados previamente) y los SNPs rs72828533 del gen LOC101928519, rs7502280 del gen MAPK8IP1P2, rs2303100 del gen OLFM2, rs75641275 del gen DPYD, rs62158170 del gen PAX8-AS1 y rs113851554 del gen MEIS1 (Doherty A et al, 2018). Estos dos últimos polimorfismos fueron asociados previamente por primera vez con la duración del sueño en otro GWAS anterior a éste, que identificó diez variantes relacionadas con esta característica, entre las que se encuentran estos dos polimorfismos y las variantes rs2660302 del gen DPYD, rs17400325 del gen PDE11A, rs72828540 del gen LOC101928519, rs9369062 del gen BTBD9a, rs2975734 del gen MSRA,

rs13282541 del gen ANK1, rs2880370 del gen LRP12/ZFPM2, rs800165 del gen CAND1 y rs10138240 del gen KCNH5 (Jones SE et al, 2019). En el GWAS llevado a cabo por Zhu D et al identificaron 11 SNPs de 6 genes asociados con la duración habitual del sueño en los días de entre semana. Estas variantes fueron rs8539 del gen HSPD1; rs2076472 del gen APOBEC2; rs13213957 del gen SLC17A1; rs2243682 y rs2615542 del gen CENPE; rs9808377, rs1001238, rs2042995, rs3829746 y rs2042996 del gen TTN; y el polimorfismo rs3775728 del gen GRSF1, el cual también tuvo asociación con la hora habitual de acostarse en los días laborables, junto con las variables rs10517616 del gen MT-ND5 y los SNPs rs7671281 y rs3796704 del gen ENAM (Zhu D et al, 2018). Finalmente, en un GWAS realizado en 2007, se mostró que el polimorfismo rs324981 del gen NPSR1 estaba asociado con irse a la cama 15 minutos más tarde para cada alelo presente (Gottlieb DJ et al, 2007).

Otros genes que se han visto vinculados con la duración del sueño son el PROK2 y CSNK2A2 (Hou SJ et al, 2020), el SNP rs464049 del gen DAT1 (transportador de dopamina 1) y la variante rs17601612 del gen DRD2 (receptor de la dopamina 2) (Rhodes JA et al, 2019). Esta última, además, observada en una muestra multiétnica de más de 25000 personas de ascendencia africana, asiática, europea e hispanoamericana (Cade BE et al, 2016). Otros genes en los que también se ha hallado una relación con la duración del sueño son los receptores del ácido gamma-aminobutírico tipo A (GABAA), ya que en población taiwanesa se ha visto que el polimorfismo rs189790076 en el gen GABRA5 y las interacciones gen\*gen entre GABRB3, GABRA5 y GABRG3 pueden contribuir a ésta (Hou SJ et al, 2021); el gen GRIA3, localizado en el cromosoma X, ya que se ha visto asociado significativamente el SNP rs687577 con la duración del sueño en mujeres finlandesas (Utge S et al, 2011); y los genes MYRIP (Lane JM et al, 2013), TSHZ2, ABCC9, FBXO15, SORCS1 y ELOVL2 (Scheinfeldt

LB et al, 2015). El rs5443 en el gen GN $\beta$ 3 también se ha visto asociado con esta dimensión del sueño, siendo los portadores TT los que mostraban una mayor duración del sueño en comparación con los portadores del genotipo CC o CT (Parsons MJ et al, 2014). El polimorfismo rs4753426 del gen MTNR1B se ha correlacionado con más tiempo en la cama los días de fin de semana (Ashbrook LH et al, 2020) y las variantes rs182052 del gen ADIPOQ, rs10244329 y rs3828942 del gen LEP, rs135551 y rs4253655 del gen PPARA y rs709151 del gen PPARG se han asociado con el tiempo total de sueño o con el número de despertares por noche en personas con VIH o sida (Aouizerat BE et al, 2021).

En estudios realizados en niños, se ha observado una asociación de los polimorfismos rs7799039 del gen que codifica la leptina y el rs2241766 del gen que codifica la adiponectina con la duración del sueño (Kroll C et al, 2020), así como del polimorfismo rs74506765, situado en una región intrónica del gen ARAP1. La presencia del alelo menor C se asoció con un aumento de la duración del sueño. Este hallazgo sin embargo no fue replicado en estudios independientes (Marinelli M et al, 2016).

También se podrían mencionar brevemente algunas asociaciones observadas con otras dimensiones del sueño, como son la calidad y la eficiencia de éste. Respecto a la calidad del sueño, se han visto variantes cerca de los genes NPY/MPP6 y ATOH8 asociadas con ella. La puntuación global del PSQI se asoció con el polimorfismo rs11976703 y el rs73284230 en el cromosoma 7, estando los genes NPY/MPP6 más cercanos a este loci. También se observó en el cromosoma 2, en la variante rs60869707, siendo el gen ATOH8 el gen más cercano. El alelo del efecto (el alelo principal) en cada uno de estos tres SNPs fue asociado con puntuaciones en el PSQI más altas, es decir, con una peor calidad del sueño. Los alelos principales de cada polimorfismo fueron el C para el rs11976703 y el G para los dos restantes. Respecto al análisis estratificado por sexo, no se identificó ningún

SNP significativo en las mujeres, mientras que para los hombres se observó una asociación con el PSQI en la variante rs28483449 cerca del gen ZNF710, en el cromosoma 15 (Khoury S et al, 2021). El polimorfismo rs5443 en GN $\beta$ 3, como se ha mencionado anteriormente relacionado también con la duración del sueño, muestra también una asociación con la calidad de éste, siendo los portadores TT los que poseen una puntuación total del PSQI más baja en comparación con los sujetos CC o CT (Parsons MJ et al, 2014). En referencia a los genes circadianos, se han asociado el polimorfismo rs11932595 del gen CLOCK y la variante rs2304672 del gen PER2 con esta dimensión del sueño, siendo en esta última los sujetos GG los que gozaban de una mejor calidad del sueño, en comparación con los individuos CC o CG (Parsons MJ et al, 2014; Goel N, 2017). En cuanto a la eficiencia del sueño, en un estudio realizado en adultos de mediana y avanzada edad, se observó la asociación más significativa entre el gen UFL1 y la eficiencia del sueño en los días de entre semana (Spada J et al, 2016).

En la última década, los GWASs han permitido el descubrimiento y caracterización de numerosas variantes comunes asociadas con la duración del sueño objetiva y autoinformada. Por este motivo, los conocimientos sobre la genética de la duración del sueño son actualmente más amplios que los del año 2007, año en el que se realizó el primer GWAS sobre duración del sueño. Los descubrimientos en esta área ahora incluyen además varios artículos sobre causalidad entre la duración del sueño y resultados relevantes de salud. Sin embargo, todavía quedan preguntas abiertas y, sin duda, importantes limitaciones. Entre ellas, la posibilidad de que las asociaciones halladas entre la duración del sueño y algunos resultados de salud puedan no ser lineales y, por lo tanto, es imprescindible que a la hora de investigar la causalidad esto también se considere. En segundo lugar, los grupos étnicamente más diversos deben ser estudiados

en mayor número. En tercer lugar, tener en cuenta a la población pediátrica y de adolescentes, ya que pueden ser un factor importante a la hora de la replicación de estudios y, además, algunos rasgos complejos de la heredabilidad pueden diferir según la edad. En cuarto lugar, la diferencia entre los estudios que utilizan la duración del sueño de manera subjetiva y objetiva, siendo esta última prevalente sobre la primera. Métodos como la polisomnografía serían ideales, no obstante, el uso de ésta es prácticamente inviable en la mayoría de ocasiones (Garfield V, 2021).

Entre los genes que se han visto más asociados con la duración del sueño hasta la fecha, como por ejemplo PAX8, FTO, FADS1, FADS2, FOXP2, KSR2, SLC39A8, ARAP1, MEIS1, KCNH5 y DBYD (Dashti HS & Ordovás JM, 2021), no se encuentra ningún gen circadiano. Sin embargo, la literatura sugiere una conexión entre los genes circadianos y la duración del sueño, observándose en alguno de ellos una asociación con esta dimensión del sueño. La mayoría de los estudios previos sobre la duración del sueño se han estudiado en poblaciones con ascendencia europea. No obstante, es fundamental investigar rasgos comunes, como la duración del sueño, en diversas poblaciones de todo el mundo para descubrir nuevos hallazgos (Hou SJ et al, 2020).

Respecto a las variantes genéticas de genes circadianos que se han observado en este trabajo asociadas con la duración del sueño, tanto en los días de entre semana como en los días de fin de semana, se han hallado diversas investigaciones previas que han observado una asociación de éstas con diversas patologías, entre las que destacan el cáncer y trastornos de la mente, así como también concurre alguna asociación previa de estos SNPs con componentes del sueño o los ritmos circadianos. A continuación, se describen los resultados en investigaciones previas sobre los SNPs que en este trabajo han sido asociados con la duración del sueño en los días

laborables, para después realizar la misma operación sobre la misma característica, pero en los días de fin de semana.

En cuanto a los polimorfismos asociados con la duración del sueño en los días laborables, el SNP rs5757037 del gen CSNK1E ha sido previamente asociado con un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres noruegas (Zienolddiny S et al, 2013) y con un mayor riesgo de cáncer colorrectal tanto en los análisis sin ajustar como en los ajustados (Hildebrandt MAT et al, 2016), mientras que no se le ha asociado con el cáncer de próstata (Zhu Y et al, 2009). También se ha asociado este polimorfismo con la dependencia a la heroína en afroamericanos (Levrán O et al, 2015; Goldberg LR et al, 2017), y no se ha asociado con la disrupción del sueño en individuos con Alzheimer (Yesavage JA et al, 2011). Por otro lado, respecto a otro polimorfismo de este mismo gen, el rs1997644, existen varias investigaciones previas en las cuales no se encontró una asociación de este SNP con determinadas características, como un mayor riesgo de cáncer oral (Lin SH et al, 2019) y de cáncer de próstata (Zhu Y et al, 2009), niveles de agresividad (Banlaki Z et al, 2015), dependencia por la heroína (Wang Y et al, 2014) y disrupción del sueño en enfermos de Alzheimer (Yesavage JA et al, 2011). Sí se observó una asociación de este SNP con el trastorno bipolar de tipo 1 (Mansour HA et al, 2009).

Respecto al SNP rs7540530 del gen RORC, en un estudio cuyo objetivo era evaluar las diferencias en las características fenotípicas y genotípicas en mujeres que habían desarrollado linfedema y en mujeres que no lo habían desarrollado, después de un tratamiento de cáncer de mama, no se observó una asociación de este polimorfismo, junto con otros más que se estudiaron. Una posible razón puede ser su involucración principalmente durante la embriogénesis en el desarrollo del sistema linfático y no se les

implica en los mecanismos que subyacen al desarrollo del linfedema secundario (Miaskowski C et al, 2013).

Otro de los polimorfismos asociados con la duración del sueño los días de entre semana, el rs228682 del gen PER3, en un meta-análisis cuyos sujetos eran adultos mayores procedentes de dos cohortes distintas, se asoció con la categoría de “algunos síntomas depresivos”, dentro de una escala de depresión geriátrica que reportaba “ningún síntoma o pocos síntomas depresivos”, “algunos síntomas depresivos” y “muchos síntomas depresivos” (Maglione JE et al, 2015; Jagannath A et al, 2017). También se ha asociado esta variante de PER3 en una muestra de varones con trastorno bipolar, con el abuso y dependencia al alcohol y con antecedentes familiares de trastornos afectivos (Banach E et al, 2018). En otro estudio, no se observó una asociación de este polimorfismo en el gen PER3 como predictor de la incidencia de cáncer epitelial de ovario (Jim HSL et al, 2015) y en otro realizado en adultos con VIH, se observó una asociación de este SNP tanto con la hora de despertar por la mañana medida por actigrafía (esta asociación se observó en el análisis bivariado y en el ajustado), como con la hora habitual de despertar (Lee KA et al, 2015). No se asoció este SNP con la disrupción del sueño en personas con Alzheimer (Yesavage JA et al, 2011). También se ha informado una posible asociación de este SNP y otros del gen PER3 con rasgos clínicos relacionados con la resistencia a la insulina (Sáez ME et al, 2011).

El rs10462021 del gen PER3 es otro SNP de este gen el cual se ha asociado también con la duración del sueño. En investigaciones previas, se ha asociado en 274 adultos mayores caucásicos con la regularidad del estilo de vida, medida con la “*Social Rhythm Metric*” (Mansour HA et al, 2017) y con los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), un modulador del sistema fibrinolítico, que es un importante factor en la susceptibilidad y severidad de la enfermedad cardiovascular, en población

de Ghana (White MJ et al, 2015). Este SNP también ha sido asociado con una mayor duración del sueño diaria en una población del sur de la región de Tirol (Allebrandt KV et al, 2010; Gamble KL et al, 2011), con el trastorno psicoafectivo y esquizofrenia (Mansour HA et al, 2009; Jagannath A et al, 2017) y un haplotipo de PER3 definido por el alelo C de este SNP se ha asociado previamente con el síndrome de la fase de sueño tardía (Ebisawa T et al, 2001; Hida A et al, 2014). Por otro lado, en un estudio en el cual se buscó la identificación de marcadores pronósticos y susceptibles de la leucemia mieloide crónica, no se encontró la suficiente evidencia para el rs10462021 del gen PER3 (Shokeen Y et al, 2018). Tampoco se ha asociado este SNP con la disrupción del sueño en personas con Alzheimer (Yesavage JA et al, 2011). Por último, en un estudio realizado en diferentes etnias, en el que observaron que las mayores diferencias alélicas y genotípicas se encontraron en la comparación de la población de americanos europeos y población procedente de Ghana, se observó que la variante más común de los SNPs analizados siempre se encontró en la población americana europea, excepto para el SNP rs10462021, cuya variante más común fue más frecuente entre la población del país africano (Ciarleglio CM et al, 2008).

Entre los SNPs del gen RORA asociados a la duración del sueño, encontramos cuatro que han sido relacionados con diferentes características anteriormente. Uno de ellos, el SNP rs10519096, se ha asociado previamente con el fenotipo no *dipper* en 372 jóvenes con HTA (Leu HB et al, 2015; Zhao Q et al, 2019), al igual que se observó para el rs3888170 del gen NPAS, asociado en este trabajo con el IMC, tal y como se ha descrito anteriormente. Otro SNP del gen RORA, el rs9806453, fue asociado significativamente con el cáncer de mama en pacientes con tratamiento quimioterapéutico (Wu L et al, 2015) y no fue asociado significativamente con la respuesta, remisión o resistencia a tratamiento

antidepresivo en los trastornos mentales unipolares, así como tampoco con la respuesta o remisión en pacientes bipolares con tratamiento de estabilizadores mentales (Calabro M et al, 2018). El rs8034880 del gen RORA se ha asociado en estudios previos con el riesgo de SM. En el estudio de Lin E et al, el análisis “*odds ratio*” mostró genotipos de riesgo de esta variante después de ajustar por covariables. Hubo una indicación de mayor riesgo de SM, en los sujetos con esta variante tanto que padeciesen ya el SM como no (Lin E et al, 2017a). Finalmente, el rs4775319 del gen RORA se ha sugerido que tenga una asociación con la presencia de dolor neuropático en pacientes que sufren cáncer de cabeza o cuello (Reyes-Gibby CC et al, 2018; Lee E et al, 2019).

El rs11931061 del gen CLOCK se analizó en una muestra de 259 niños con trastorno de déficit de atención con hiperactividad, los cuales normalmente suelen tener una corta duración del sueño, trastornos de éste y un cronotipo vespertino. Tras el análisis realizado se mostró un efecto de riesgo de haplotipo G en este polimorfismo en referencia a este trastorno (Carpena MX et al, 2019). Por el contrario, no se observaron asociaciones con la disrupción del sueño en personas con alzhéimer (Yesavage JA et al, 2011).

En un estudio en población egipcia, se observó una asociación sugestiva entre el SNP rs10832027 del gen ARNTL con la psoriasis, aunque ésta no permaneció con significancia estadística tras realizar los ajustes por múltiples correcciones (Bejaoui Y et al, 2019). También se ha asociado con los niveles de lípidos sanguíneos (Qi G & Chatterjee N, 2018) y con TG específicamente y la proteína C reactiva, en un estudio que realizó un GWAS bivariado, en el cual no se observó esta asociación con estos dos parámetros en el GWAS original (Ligthart S et al, 2016). No se observó asociación de esta variante con el cáncer epitelial de ovario (Jim HSL et al,

2015) ni con la disrupción del sueño en personas con alzhéimer (Yesavage JA et al, 2011).

El rs11048980 del gen ARNTL2 ha sido correlacionado significativamente con la variación del fotoperiodo (Forni D et al, 2014). Otro SNP del gen ARNTL2, el rs7304939, no tuvo asociación con la duración del sueño en un estudio realizado en mujeres finlandesas (Utge S et al, 2011) ni con trastornos depresivos y la puntuación global de estacionalidad en hombres del mismo país (Utge SJ et al, 2010).

En cuanto a los polimorfismos que se han hallado en este trabajo asociados significativamente con la duración de las horas de sueño en los días de fin de semana, la mitad de ellos se encuentran también asociados con la duración del sueño en los días de entre semana (rs10462021 y rs228682 del gen PER3; rs5757037 del gen CSNK1E; rs10519096, rs8034880, rs1482049, rs1482050, rs2607582 y rs10220727 del gen RORA; rs10832027 del gen ARNTL; rs11048980 del gen ARNTL2; rs7540530 del gen RORC; rs7865407 del gen RORB; y rs13132420 y rs1056547 del gen CLOCK). Además de éstos, se han asociado otros SNPs de los genes ARNTL, NPAS2, CRY1 y PER1 únicamente con la duración del sueño en los días de fin de semana, de los cuales se han encontrado investigaciones previas que los incluyen, las cuales se detallan a continuación.

El rs1562438 del gen ARNTL se ha asociado con desórdenes mentales, concretamente con los trastornos unipolar y bipolar. Los portadores del genotipo TT de este polimorfismo muestran mayores dificultades para conciliar el sueño (Dmitrzak-Weglarz MP et al, 2015). También se ha asociado este SNP con un mayor riesgo de cáncer epitelial de ovario (Jim HSL et al, 2015).

El rs10165970 del gen NPAS2 se ha asociado con cáncer de mama y otros tipos de cánceres en trabajadores por turnos en una revisión sistemática y meta-análisis (Benna C et al, 2017; Mocellin S et al, 2018).

El rs1056560 del gen CRY1 se ha asociado significativamente con el promedio de supervivencia en pacientes con cáncer de estómago. Se observó un efecto protector conferido por la quimioterapia adyuvante en estos pacientes con los genotipos TG o GG, pero no en aquellos con genotipo salvaje homocigoto TT (Qu F et al, 2016). También se ha asociado el genotipo GT de este SNP con un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas (Dai H et al, 2011; Valenzuela FJ et al, 2016; Lesicka M et al, 2017; Morales-Santana S et al, 2019). Otro SNP de este gen, el rs10778528, no se asoció con la distimia en un estudio en el que analizaron SNPs de los genes CRY1 y CRY2 con este tipo de depresión (Kovanen L et al, 2013). Tampoco observaron asociación de este SNP con la disrupción del sueño en sujetos con la enfermedad del Alzheimer (Yesavage JA et al, 2011) ni con el riesgo de cáncer de próstata (Zhu Y et al, 2009).

El rs2735611 del gen PER1 se ha asociado previamente con el cáncer de mama. En un estudio, se mostró una relación entre un mayor riesgo de este tipo de cáncer bajo el modelo genético recesivo de la citada variante en PER1. Las personas que tuvieran al menos uno o más alelos de riesgo de esta variante fueron asociados significativamente con un incremento en el riesgo de cáncer de mama (Lesicka M et al, 2019), aunque se ha informado que esta asociación con este tipo de cáncer posee un nivel de evidencia bajo (Benna C et al, 2017). Se ha indicado que este SNP posee asociaciones también con un con un mayor riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson (Gu Z et al, 2015; Jagannath A et al, 2017), con una posible involucración en la etiología del trastorno autista (Nicholas B et al, 2007) y con la disrupción y la duración del sueño en adultos con VIH, aunque esta

asociación no permaneció tras los análisis ajustados (Lee KA et al, 2015). También se ha asociado este SNP con la preferencia diurna, observándose una mayor frecuencia del alelo C en los cronotipos matutinos extremos, en comparación con los vespertinos extremos (Carpen JD et al, 2006; Lee KA et al, 2015), aunque la fase no fuera medida directamente, sino que la preferencia por una tipología diurna o nocturna fue auto reportada (Lim ASP et al, 2012). Sin embargo, en otro estudio que analizó varios SNPs de genes circadianos y su asociación con la tipología circadiana y componentes del sueño, como la duración y la calidad, no se observó una asociación de este SNP con ningún parámetro analizado (Parsons MJ et al, 2014). No se observó asociación de este polimorfismo con la disrupción del sueño en personas con alzhéimer (Yesavage JA et al, 2011) ni con la depresión en un estudio realizado en finlandeses (Utge SJ et al, 2010), así como tampoco se le ha asociado con un posible mayor riesgo de padecer cáncer de próstata (Zhu Y et al, 2009). Finalmente, en un estudio realizado en gemelos para analizar la heredabilidad y factores asociados de la parálisis del sueño, no se encontró una asociación de este polimorfismo con este fenómeno (Denis D et al, 2015) y en otro estudio realizado en dos grupos de enfermeras, uno que trabajaba por turnos nocturnos y otro que trabajaba en horario diurno, no se observó una diferencia entre ambos grupos en la distribución genotípica de este polimorfismo del gen PER1 (Reszka E et al, 2013; Zienolddiny S et al, 2013).

De las asociaciones obtenidas de estos polimorfismos con la duración del sueño, cabe destacar que los coeficientes beta son bajos en comparación con los hallados para el IMC y el cronotipo, por lo que las asociaciones de estas variantes con la duración del sueño serán menos fuertes en comparación con las obtenidas con el IMC y la tipología circadiana.

Entre los genes que en este estudio han tenido una asociación significativa con la duración del sueño (RORC, RORA, PER3, CSNK1E, CLOCK, ARNTL, ARNTL2, NPAS2, CRY1 y PER1) algunos tienen antecedentes en investigaciones previas con este mismo componente y otros del sueño. A continuación, se detallan estos hallazgos previos y su comparación con nuestros resultados.

El gen CLOCK es uno de los genes circadianos en los que sí se ha hallado relación con la duración del sueño (Valladares M et al, 2015) y el cual se ve afectado por los efectos de la privación del sueño (Möller-Levet CS et al, 2013). Colectivamente, hay una ausencia de estudios que midan la asociación entre variantes del gen CLOCK y duración del sueño en diferentes poblaciones, especialmente utilizando una evaluación objetiva del sueño, como la actigrafía. Además, sería relevante investigar la frecuencia de las variantes del gen CLOCK en diferentes poblaciones y asociar estas frecuencias con la cantidad de sueño en condiciones de vida libre. El SNP del gen CLOCK más estudiado en diversas poblaciones ha sido el rs1801260, y la mayoría de las poblaciones en las que se ha estudiado este polimorfismo han sido europeas (Valladares M et al, 2015).

En población japonesa, se observó que los sujetos que poseían el polimorfismo 3111C/C tenían una duración del sueño más corta y mayor somnolencia diurna, en comparación con los individuos de genotipo TT o TC. Sin embargo, la influencia de este polimorfismo en población caucásica sigue siendo controvertida (Mishima K et al, 2015).

En un estudio llevado a cabo en individuos con desórdenes mentales, quisieron investigar la asociación de variaciones genéticas en genes circadianos con variables del sueño como su calidad o duración. Observaron una asociación entre la duración del sueño y el SNP rs3805148 del gen CLOCK. Además, se encontraron interacciones epistáticas

significativas entre el polimorfismo rs2640909 del gen PER3 y el polimorfismo rs11932595 del gen CLOCK y la duración del sueño, eficiencia habitual del sueño y la calidad subjetiva de éste (Dmitrzak-Weglarz M et al, 2016). Este último polimorfismo también ha sido asociado con la duración del sueño en personas con VIH (Lee KA et al, 2015).

En un estudio llevado a cabo en más de 14000 individuos europeos procedentes de nueve cohortes de diversos estudios, quisieron examinar las asociaciones entre la duración habitual de sueño, el IMC y la ingesta de macronutrientes, y evaluar cómo las variantes del gen CLOCK podrían modificar esas asociaciones. Observaron una asociación significativa entre la duración del sueño y menor IMC en la muestra general. Sin embargo, las asociaciones entre la duración del sueño y la ingesta relativa de macronutrientes fueron evidentes solo en los análisis estratificados por edad y sexo. Observaron una asociación significativa entre la duración del sueño y una menor ingesta de ácidos grasos saturados en los más jóvenes (individuos de 20 a 64 años), y con menor ingesta de hidratos de carbono, mayor ingesta de grasas y mayor ingesta de ácidos grasos poliinsaturados en las mujeres de edad más avanzada (65-80 años). Además, se observaron dos interacciones nominalmente significativas: entre la duración del sueño y el SNP rs12649507 del gen CLOCK en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados; y entre la duración del sueño y el polimorfismo rs6858749 en la ingesta proteica (Dashti HS et al, 2015a; Valladares M et al, 2015). Los individuos portadores del alelo A en el SNP rs12649507 del gen CLOCK tienen una duración del sueño más corta. Los portadores del alelo A tenían una mayor duración del sueño con una mayor ingesta de este tipo de ácidos grasos. Los portadores del alelo menor G tuvieron una duración del sueño más corta. Adicionalmente, la duración del sueño y el SNP rs6858749 estaban relacionados con la ingesta proteica, con los portadores del alelo menor T informando una menor ingesta de este macronutriente

con cada hora adicional de sueño. Ambos estudios sugirieron que una cantidad mayor de horas de sueño podría actuar como un factor protector contra la predisposición genética (causada por los SNPs en el gen CLOCK) a desarrollar obesidad (Valladares M et al, 2015).

En otro estudio de Garaulet M et al observaron también asociaciones de variaciones genéticas en el gen CLOCK con la ingesta total de energía, que fue particularmente relevante para el SNP rs3749474. Vieron que estas asociaciones podrían estar mediadas por la alteración de los niveles de citocinas que pueden influir en la energía, el patrón de la ingesta y el sueño (Garaulet M et al, 2010c). En otro estudio de Garaulet M et al también, tuvieron como objetivo investigar el comportamiento (duración del sueño, patrones de alimentación y características cronobiológicas) y factores hormonales (concentraciones plasmáticas de grelina y leptina) que podrían explicar la asociación previamente reportada entre el SNP 3111T/C del gen CLOCK y la pérdida de peso. Se detectó una asociación entre este polimorfismo y la pérdida de peso, que fue particularmente evidente después de 12-14 semanas de tratamiento. Los portadores del alelo menor C fueron más resistentes a la pérdida de peso que los individuos TT. Los portadores del alelo menor C también poseían menor duración del sueño, concentraciones de grelina plasmática más altas, mayor retraso en la hora del desayuno, un cronotipo más vespertino y un menor cumplimiento del patrón de DM, en comparación con los homocigotos TT (Garaulet M et al, 2011). Por otro lado, cuando se examinaron las posibles asociaciones entre la duración del sueño y los SNPs de CLOCK, se encontró una tendencia para el rs1801260. Los sujetos portadores del alelo menor tenían 2,10 veces más probabilidades de dormir 6 horas o menos por día que los no portadores. Además, la frecuencia de los que duermen poco tiempo (6 horas o menos al día) fue mayor en los portadores de alelos menores que en sujetos homocigotos para el alelo

mayor (59% vs. 41%), mientras que lo contrario fue cierto para aquellos que durmieron más de 6 horas al día, 41% en portadores de alelos menores frente al 69% en no portadores (Garaulet M et al, 2010b).

En un estudio realizado en población americana de origen africano, observaron una asociación entre el polimorfismo rs2070062 y la duración del sueño. Los individuos portadores del alelo T poseían una menor duración del sueño en comparación con la reflejada en los no portadores, tras el ajuste por proporciones individuales de ascendencia europea, nivel socioeconómico, IMC y consumo de alcohol y tabaco, alcanzando el umbral de significación después de la corrección por pruebas múltiples. También se asoció el polimorfismo rs6853192 del gen CLOCK con una mayor duración del sueño (Riestra P et al, 2017). Otras variantes que se han relacionado con la duración del sueño son rs12649507 y rs11932595 en dos poblaciones caucásicas procedentes de Estonia y de la región del Tirol. Los portadores homocigóticos AA para el SNP rs11932595 mostraban una reducción de la duración del sueño (Allebrandt KV et al, 2010; Evans DS et al, 2013; Dashti HS et al, 2015a; Valladares M et al, 2015).

Sin embargo, un estudio tuvo como objetivo replicar estas asociaciones halladas en los polimorfismos rs12649507 y rs11932595 del gen CLOCK en las dos poblaciones originarias de Estonia y Tirol, en grandes muestras de ascendencia europea, utilizando medidas objetivas para cuantificar el sueño. Los sujetos eran participantes de ascendencia europea del *Sleep Heart Healthy Study*, un estudio prospectivo diseñado para evaluar el impacto de los trastornos del sueño en las ECV. Las edades iban desde los 29 hasta los 100 años. La duración del sueño se contabilizó tomando tanto la duración del sueño entre semana como en fin de semana, no se diferenció entre ellas. En este caso no observaron asociación entre los polimorfismos rs11932595 y rs6843722 del gen CLOCK con la duración del sueño, teniendo este estudio tres cohortes independientes, y un tamaño

muestral tres veces mayor que el reportado anteriormente por Allebrandt KV et al (Lane JM et al, 2013; Valladares M et al, 2015).

En otro estudio realizado, de todas las variantes genéticas analizadas de genes circadianos, no se obtuvo evidencia de asociación de ninguna variante analizada con la duración del sueño (utilizando un umbral de  $p < 0,01$ ). El SNP rs12649507 en el gen CLOCK, del cual previamente se había notificado asociación con la duración del sueño, se observó en este estudio un efecto estimado menor (de 0,9 minutos menos de sueño por noche) por copia del alelo menor ( $p = 0,03$ ) (Gottlieb DJ et al, 2015).

Cabe señalar que entre todos estos SNPs del gen CLOCK que se han asociado en diferentes estudios con la duración del sueño, todos ellos están en desequilibrio de ligamentos con los tres polimorfismos que se han hallado en el estudio que nos ocupa asociados con la duración del sueño (rs11931061, solo asociado con la duración del sueño en los días de entre semana, rs13132420 y rs1056547). El único SNP que no está en desequilibrio de ligamentos es el rs6858749 con el rs11931061. No obstante, aunque la asociación entre el rs6858749 del gen CLOCK con la duración del sueño fue observada en una gran cohorte procedente de distintos estudios de sujetos con ascendencia europea, solo fue una asociación nominal y teniendo en cuenta la ingesta proteica. La asociación no fue significativa cuando se realizó la corrección para pruebas múltiples (Dashti HS et al, 2015a).

No obstante, aunque nuestros hallazgos se respalden con los reportados en las investigaciones detalladas anteriormente, los estudios explicados anteriormente que no han podido replicar ciertos resultados obtenidos, reflejan la necesidad de mayores investigaciones sobre esta asociación. Hasta la fecha, diversas variantes genéticas humanas muestran una asociación con la duración del sueño, no obstante, no se ha reproducido

de manera convincente ninguna de ellas (Lane JM et al, 2013; Valladares M et al, 2015).

Respecto al gen PER3, éste puede ejercer efectos sobre la homeostasis del sueño (Zhang L et al, 2013) y se ha visto que es afectado por la privación del sueño (Möller-Levet CS et al, 2013). Se ha sugerido que varios polimorfismos en este gen contribuyen a la determinación de la preferencia diurna y el síndrome de la fase retardada del sueño (Hamet P & Tremblay J, 2006; Zhang L et al, 2013; Parsons MJ et al, 2014). De ellos, el polimorfismo mejor estudiado es una región de repetición polimórfica con cuatro (alelo PER3<sup>4</sup>) o cinco (alelo PER3<sup>5</sup>) copias de una secuencia repetitiva de 54 pares de bases en el exón 18 (rs57875989). No obstante, esta asociación por la matutinidad o vespertinidad se atenúa con la edad. Los protocolos de privación y restricción del sueño han arrojado evidencia para una acumulación de presión de sueño más rápida en homocigotos portadores del alelo más largo (PER3<sup>5/5</sup>) en comparación con los portadores del alelo más corto (PER3<sup>4/4</sup>), expresando principalmente por un sueño más profundo y mayor actividad de SWS. En el estudio de Maire M et al corroboraron estos datos, observando un impacto mayor por la privación del sueño en los portadores PER3<sup>5/5</sup> en comparación con los portadores PER3<sup>4/4</sup> (Zhang L et al, 2013; Maire M et al, 2014).

Los SNPs rs228727, rs228642 y el rs10864315 del gen PER3 se han visto asociados previamente con la disfunción diurna, y tal y como se ha comentado en los párrafos anteriores que han abarcado los SNPs del gen CLOCK, se encontraron interacciones epistáticas significativas entre el polimorfismo rs2640909 del gen PER3 y el polimorfismo rs11932595 del gen CLOCK y la duración del sueño, eficiencia habitual del sueño y la calidad subjetiva de éste (Dmitrzak-Weglarz M et al, 2016). Otro SNP del gen PER3 que se ha visto asociado también con la interrupción del sueño es el rs2640908 (Lee KA et al, 2015), y el rs10462020 del mismo gen se ha

asociado con la preferencia diurna (Parsons MJ et al, 2014). Por último, el rs1012477 se ha asociado previamente con la latencia del sueño y el rs228642, asociado con la interrupción del sueño en el estudio de Dmitrzak-Weglarz M et al, como se acaba de mencionar, se asoció con el tiempo total de sueño en otro estudio (Mansour HA et al, 2017). Este último polimorfismo además está en desequilibrio de ligamentos con los SNPs rs10462021 y rs228682, asociados significativamente con la duración del sueño (tanto los días laborables como los de fin de semana) en nuestro estudio.

Respecto a RORA, hasta el estudio de Hou SJ et al no existían investigaciones previas que abordasen el impacto de este gen en la duración del sueño en humanos (Hou SJ et al, 2020), si bien un SNP del gen RORA, el rs11071547, se había asociado con la latencia del sueño (Kripke DF et al, 2015), y los genotipos GA y AA del rs782931 con una pobre calidad del sueño (Gutiérrez Carvalho F et al, 2020), por lo que el gen RORA podría ser un potencial candidato para la duración del sueño, ya que este gen puede jugar un papel clave en la regulación de desórdenes del sueño. Se especula también que estos genes pueden estar vinculados a la duración del sueño porque los productos codificados de estos dos genes y NR1D1 juegan un papel central en la construcción de un circuito de retroalimentación adicional para el momento de la maquinaria del ritmo circadiano. En un reciente estudio en población taiwanesa, identificaron el SNP rs75981965 y su novedosa asociación con la duración del sueño. Este fue el primer estudio que reportaba una asociación entre el gen RORA y la duración del sueño. Además, también observaron interacciones entre este polimorfismo y factores como el consumo de té, café, alcohol o tabaco, así como interacciones entre RORA y NR1D1 y RORA y RORB (Hou SJ et al, 2020). No obstante, ninguna de las variantes genéticas asociadas con la duración

de sueño en nuestro estudio está en desequilibrio de ligamentos con este SNP.

El rs3828057 del gen RORC se ha asociado en un estudio previo inversamente con un sueño más tardío y con vespertinidad (Kripke DF et al, 2014). En el presente estudio el rs7540530 del gen RORC es el polimorfismo que presenta una mayor asociación estadísticamente significativa con la duración del sueño los días de entre semana, así como también es una de las variantes asociadas con la duración del sueño los días de fin de semana, siendo ambas asociaciones positivas (coeficientes beta de 0,1996 y 0,175, respectivamente). No obstante, el rs7540530 no está en desequilibrio de ligamentos con el rs3828057 del gen RORC.

Respecto al gen CRY1, una mutación en él (c.1657+3A>C) ha sido identificada y asociada posiblemente con el síndrome de la fase retardada del sueño (Patke A et al, 2017). El rs4964515 del gen CRY1 se asoció con la latencia del sueño y el tiempo que cuesta quedarse dormido en los días de entre semana (Kripke DF et al, 2015). Este SNP está en desequilibrio de ligamentos con todos los polimorfismos (rs7303842, rs1056560, rs3809235, rs10778528 y rs7138365) del gen CRY1 que hemos hallado en este estudio asociados con la duración del sueño, todos ellos asociados positivamente con ésta, obteniendo unos coeficientes beta de 0,4417; 0,1656; 0,1802; 0,179; y 0,1847, respectivamente.

Los SNPs rs10766071 y rs3816358 del gen ARNTL se han asociado significativamente con una disminución de la duración del sueño (con utilización de medidas objetivas del sueño como la polisomnografía) y con el hecho de acostarse y levantarse más tarde (Evans DS et al, 2013; Kripke DF et al, 2015). Por otro lado, el rs922270 del gen ARNTL2 ha sido asociado previamente con preferencia diurna, y la calidad y la latencia del sueño (Parsons MJ et al, 2014). Ninguno de estos polimorfismos está en

desequilibrio de ligamentos con los aquí hallados asociados con la duración del sueño.

Se ha descrito en ratones que el gen *CSNK1E* regula la cantidad de sueño REM, así como la arquitectura del sueño NREM (Zhou L et al, 2014). En un estudio en el que se observaron los efectos de la privación del sueño, el gen *CSNK1E* se vio afectado por ésta (Möller-Levet CS et al, 2013). No se han hallado estudios que asocien variantes genéticas del gen *CSNK1E* con algún componente del sueño.

En cuanto al gen *PER1*, en un estudio en el que se observaron los efectos de la privación del sueño, este gen se vio afectado por ésta (Möller-Levet CS et al, 2013). El rs2253820 del gen *PER1* ha sido asociado en nuestro estudio con la duración del sueño los días de fin de semana. Estudios previos también han hallado este SNP asociado con la duración del sueño y con la interrupción de éste (Lee KA et al, 2015). Además, el otro SNP del gen *PER1* asociado con la duración del sueño en nuestro estudio (rs2735611) está en desequilibrio de ligamentos con este SNP.

Finalmente, en nuestro estudio el único SNP del gen *NPAS2* asociado con la duración del sueño fue el rs10165970, y solo con la duración del sueño en los días de fin de semana. Como parálogo del gen *CLOCK*, *NPAS2* está implicado en el sueño. Así se ha mostrado por ejemplo en ratones deficiente de este gen, los cuales mostraban una reducción del sueño durante la fase activa y una mayor adaptabilidad a una fase avanzada de los horarios de luz-oscuridad (Zhang L et al, 2013). En el estudio de Evans DS et al analizaron SNP de genes circadianos en una muestra de hombres y mujeres de 65 o más años. Los rasgos del ritmo del sueño y de la actividad se midieron objetivamente mediante actigrafía de muñeca. Observaron una asociación del SNP rs3768984 del gen *NPAS2* con los horarios tardíos de irse a dormir y la duración del sueño. Los

portadores del alelo C tenían una menor duración del sueño y se acostaban más tarde (Evans DS et al, 2013). Esta variante no está en desequilibrio de ligamentos con el único SNP asociado con la duración del sueño en este estudio por parte de este gen.

Otros genes circadianos que se han asociado con la duración del sueño son el gen NR1D1, en adolescentes europeos varones (Hou SJ et al, 2020; Dashti HS & Ordovás JM, 2021), el gen PER2, que fue el primer gen el cual se encontró una mutación que causaba el síndrome de la fase avanzada del sueño (Hamet P & Tremblay J, 2006; Zhang L et al, 2013) y cuyo polimorfismo rs2304672 se ha sido asociado significativamente con la duración del sueño, siendo los sujetos con el genotipo raro GG los que poseían una mayor duración del sueño en comparación con los individuos de genotipo CC o CG (Parsons MJ et al, 2014; Goel N, 2017), el gen TIMELESS, ya que el rs2291739 de este gen se ha asociado con la duración del sueño (Dmitrzak-Weglarz M et al, 2016), el gen BHLHE41, cuya mutación se ha asociado con el síndrome de la fase retardada del sueño (Zhang L et al, 2013), y una variante, Y362H, se asoció con duración reducida del sueño y menor sueño de recuperación tras una privación del sueño. Además, esta variante redujo la capacidad de BHLHE41 para suprimir la transactivación de CLOCK/BMAL1 y NPAS2/BMAL1 in vitro (Pellegrino R et al, 2014) y el gen CSNK1D en el cual, al igual que se ha descrito en PER2, se ha observado una mutación que causa el síndrome de la fase avanzada del sueño (Hamet P & Tremblay J, 2006; Zhang L et al, 2013).

Por otro lado, en un estudio en el que quisieron observar si la dieta y el sueño podrían modificar las asociaciones entre las variantes relacionados con los genes circadianos, hallaron interacciones significativas nominales entre la duración del sueño y el rs11605924 del gen CRY2 para el c-HDL, con un incremento de 0,010 mmol/L de este tipo

de colesterol por cada hora adicional de sueño en presencia del alelo A (Dashti HS et al, 2015b).

Entre las limitaciones del presente estudio sobre todo cabría destacar la ausencia de medidas objetivas del sueño, tal y como han indicado otros autores en investigaciones precedentes (Hou SJ et al, 2020), ya que éstas arrojan una mayor fiabilidad de los resultados obtenidos (Marino M et al, 2013; Jike M et al, 2018).

#### **5.2.4.3 Discusión entre polimorfismos de genes circadianos y el cronotipo**

El cronotipo es una manifestación conductual de nuestro sistema de horarios interno, el reloj circadiano. La variación individual dentro de nuestro reloj biológico nos conduce a preferencias diurnas o nocturnas, lo que nos convierte en “alondras matutinas” o “búhos nocturnos”. Está influenciado por muchos factores, incluidos la edad, el sexo y factores ambientales, entre otros y ha sido asociado con trastornos del sueño, rendimiento cognitivo y físico, enfermedades crónicas metabólicas y neurológicas, cáncer, y envejecimiento prematuro, en particular, cuando hay una desincronización entre el cronotipo interno y el ambiente externo, que hace aumentar el riesgo de patologías (Lane JM et al, 2016).

Muestra una distribución normal o casi normal en la población (von Schantz M, 2017; Park M et al, 2020) y un estudio reciente en gemelos ha indicado que los factores genéticos explican en un 52% la variabilidad del cronotipo (Jankowski KS & Dmitrzak-Weglarz M, 2017). Además, se ha demostrado que la heredabilidad del cronotipo oscila entre el 12 y el 52% (aunque su base genética aún no está bien definida), por lo que el cronotipo es presumiblemente un rasgo cuantitativo poligénico (Lane JM et al, 2016; von Schantz M, 2017; Park M et al, 2020).

A pesar de la importancia de los ritmos circadianos para la salud humana y su papel fundamental, demostrado en organismos modelo, poco se sabe sobre los mecanismos biológicos subyacentes a la variación interindividual en el cronotipo humano y cómo esto impacta en nuestra salud y fisiología (Lane JM et al, 2016).

Los genes reloj representan un fuerte grupo de genes candidatos para estudiar el trasfondo genético del cronotipo porque controlan los ritmos circadianos y también juegan un papel importante en la regulación de la homeostasis energética (Maukonen M et al, 2020), por ello, estos genes son los más relevantes para el cronotipo. Además de las funciones de los genes individuales, las interacciones gen\*gen de los genes circadianos contribuyen sustancialmente al cronotipo (Park M et al, 2020). Los polimorfismos de estos genes se han asociado con el cronotipo, el síndrome familiar de fase avanzada del sueño y también con el síndrome de la fase del sueño tardía (Hida A et al, 2014).

Los estudios previos de genes candidatos enfocados a la asociación de los genes circadianos con el cronotipo han sido estudios de pequeña escala y arrojaron resultados inconsistentes. Por otro lado, se han realizado cuatro GWAS del cronotipo, hallando 351 loci asociados con este parámetro, incluyendo variantes en genes reloj como CRY1, PER2 y PER3, además de otros muchos tipos de genes (Maukonen M et al, 2020).

Aunque los descubrimientos de estudios moleculares de genes candidatos han arrojado luz sobre su arquitectura genética, la contribución de la variación genética del cronotipo no ha sido clara, con pocas variantes relacionadas identificadas. Con el advenimiento de los GWASs a gran escala, se tiene la capacidad de descubrir nuevas variantes genéticas comunes asociadas con fenotipos complejos (Kalmbach DA et al, 2017). De esta manera, se necesitan en un futuro más GWAS a gran escala sobre

el cronotipo, usando como herramienta para ello cuestionarios validados para evaluar este parámetro cronobiológico (Maukonen M et al, 2020). Las variantes genéticas involucradas en el cronotipo pueden resultar útiles como biomarcadores para un envejecimiento saludable y proporcionar nuevos objetivos para la predicción, diagnóstico y tratamiento de los problemas del sueño en adultos mayores (Didikoglu A et al, 2020a).

A continuación, se enumeran diferentes investigaciones que han asociado polimorfismos o genes con el cronotipo. Entre los genes que se han visto más relacionados con el cronotipo destacan ARNTL, HCRTR2, PER1, PER2, PER3 y MADD (Dashti HS & Ordovás JM, 2021).

El primer GWAS para el cronotipo tuvo una muestra de casi 90000 personas procedentes de la base de datos del estudio 23andMe. Se observaron polimorfismos de los genes PER2 (rs55694368, rs35333999 y rs75804782) y PER3 (rs11121022) relacionados con esta variable cronobiológica. El segundo GWAS que analizó variables relacionadas con el cronotipo lo hizo en más de 100000 sujetos procedentes de la cohorte del Biobanco de Reino Unido, y se identificaron 12 variables con asociaciones con la tipología circadiana de los genes PER2, RGS16, FBXL13 y APH1A (Goel N, 2017). El análisis de correlación genética sugirió que el cronotipo comparte vías genéticas subyacentes con la esquizofrenia, el nivel educativo y posiblemente el IMC. Además, la aleatorización mendeliana sugirió que el cronotipo vespertino se relaciona con un mayor nivel educativo (Lane JM et al, 2016). El tercer GWAS realizado fue llevado a cabo en 128266 sujetos procedentes también de la cohorte del Biobanco de Reino Unido, y se encontraron 16 variantes con asociaciones para el cronotipo en los genes RGS16 y PER2, entre otros. Los autores replicaron sus resultados usando las muestras del biobanco y 23andMe, permaneciendo 13 asociaciones significativas, con 11 en la misma dirección que en la de 23andMe (Goel N, 2017). En estos 3 GWAS, se

observó una gran coherencia entre ellos, con 9 genes identificados en 2 de los 3 GWAS. Varios genes que previamente se desconocía su influencia en el cronotipo fueron identificados. Los GWAS son una herramienta importante para identificar variantes comunes asociadas con el fenotipo complejo del cronotipo, y sus hallazgos pueden complementar y orientar a la ciencia molecular. Los 3 GWAS apoyaron de forma independiente asociaciones con el cronotipo para los genes PER2 (rs55694368, rs35333999 y rs75804782), RGS16, FBXL13 y AK5 basándose en los SNPs significativos cercanos. De estos genes identificados, PER2 y RGS16 son conocidos por su papel en la regulación circadiana. Otros cinco genes adicionales fueron asociados con el cronotipo en 2 de los 3 GWAS. A pesar de algunas diferencias en el fenotipado y en el enfoque analítico, hubo una gran coherencia entre los 3 GWAS. Sin embargo, al 2 GWAS utilizar la misma cohorte (Biobanco de Reino Unido) es probable que esto ayude a la similitud de los análisis. Al analizar, se pueden obtener varias lecciones importantes, como la importancia de un fenotipado riguroso y consistente, y también de un enfoque analítico similar (Kalmbach DA et al, 2017). Un metaanálisis de estos tres GWAS identificó 351 loci asociados con el cronotipo, de los cuales 327 loci eran nuevos y 24 loci se habían informado en otros GWAS (Park M et al, 2020). Los genes con más loci asociados a esta variable han sido los genes PER2, PER3 y CRY1. Muchos de estos loci sin embargo no se han podido replicar en cohortes independientes. Esto sugiere complejidad genética y también puede estar relacionado con sesgos sistemáticos en función de las herramientas utilizadas para definir el cronotipo (Ashbrook LH et al, 2020).

Los GWAS realizados para el cronotipo a menudo han tenido reproducibilidad limitada, con pequeños tamaños de muestra, heterogeneidad en la evaluación del cronotipo e inadecuada corrección de la estructura de la población (Lane JM et al, 2016). En un GWAS (Gottlieb

DJ et al, 2007) se encontró una asociación entre los horarios autorreportados de sueño y una variante en el gen NPSR1, pero de nuevo no se ha informado más tarde de una replicación robusta del hallazgo. No obstante, estos estudios sugieren que se pueden hallar nuevos loci genéticos para el cronotipo, así como también para otros rasgos, a través del uso de GWASs siempre que se utilicen cohortes suficientemente grandes (Lane JM et al, 2016). Se espera que futuros GWAS que pretendan ver las principales variables genéticas asociadas con el cronotipo, se basen en cuestionarios validados que analicen el cronotipo y parámetros medidos con mayor precisión mediante actigrafía (von Schantz M, 2017).

Entre los polimorfismos de genes circadianos que se han visto asociados en este estudio con el cronotipo, destacan los SNPs rs13025524, rs12712085, rs2305160, rs1542178 y rs3768984 del gen NPAS2; rs11144020, rs7032677, rs12001830 y rs17691614 del gen RORB; el rs774045 del gen TIMELESS y el rs7950226 del gen ARNTL con investigaciones anteriores en las que se ha observado alguna relación de éstos con algún parámetro o característica. De todos ellos, destaca sobre todo la variante rs2305160 del gen NPAS2, ya que se la ha citado en varios estudios relacionada con diversas características. En las siguientes líneas se describen los principales hallazgos previos de estas variantes.

En un estudio observaron que la variante rs13025524 del gen NPAS2 se relacionó con el trastorno bipolar y la esquizofrenia mediante una asociación significativa nominal. Sin embargo, esta asociación significativa se perdió tras las correcciones para comparaciones múltiples (Mansour HA et al, 2009). El SNP rs12712085 del mismo gen ha sido asociado con depresión y fatiga en hombres finlandeses (Utge SJ et al, 2010) y con un mayor riesgo de cáncer de mama, pero con un nivel de evidencia bajo (Benna C et al, 2017). Otro de los polimorfismos del gen NPAS2, el SNP rs1542178, se asoció con la cognición en adultos mayores

taiwaneses mediante la administración del examen Mini-Mental, ya que se relacionaron las puntuaciones obtenidas en este cuestionario con la cognición (Lin E et al, 2017b). En otro estudio se observó una asociación de este SNP con el cáncer en general, y con el cáncer de mama en particular también, pero con un nivel de evidencia bajo (Benna C et al, 2017), así como también se observó una asociación con el cáncer de próstata en otro estudio (Gu F et al, 2017). El rs3768984 del mismo gen se ha asociado previamente con irse a dormir más tarde y levantarse por la mañana más tarde en una muestra compuesta por hombres adultos mayores con una edad media de 77 años, sin embargo, no se observó la misma asociación en una muestra de mujeres adultas mayores también con una edad media de 84 años (Evans DS et al, 2013). Estos resultados coincidirían con los obtenidos en este trabajo, ya que el coeficiente beta de este SNP en esta muestra es de -1,545, lo que indicaría una correlación fuerte de la presencia de este polimorfismo con un cronotipo más vespertino.

El SNP del gen NPAS2 más estudiado, el rs2305160, ha sido relacionado con el riesgo de cáncer con resultados conflictivos en diferentes estudios (Benna C et al, 2017). Se ha identificado este SNP del gen NPAS2 como un locus susceptible al cáncer de mama (Wang F et al, 2011; Chen Y et al, 2019), ya que se observó que el genotipo Ala/Thr se asociaba con una disminución del riesgo de cáncer de mama (Zhu Y et al, 2008). También se observó el efecto protector de este SNP frente al cáncer de mama en un estudio llevado a cabo en mujeres que llevaban menos de dos años trabajando de turno de noche (Monsees GM et al, 2012). No obstante, este mismo hallazgo no se ha podido replicar en posteriores estudios (Zienolddiny S et al, 2013). En un meta-análisis se asoció significativamente con una posible reducción del riesgo de padecer cáncer, especialmente el cáncer de mama (A vs. G; AA + GA vs. GG; AG vs. GG) (Wang B et al, 2015). En otro estudio, el genotipo Ala/Thr tuvo una

asociación significativa con una disminución del riesgo de cáncer de mama en comparación con el genotipo Ala/Ala, más frecuente. No obstante, considerando el estado menopáusico, ambos grupos, pacientes pre y posmenopáusicas, tenían una relación significativa entre el genotipo heterocigoto y el riesgo de cáncer de mama, pero una asociación más fuerte se observó entre mujeres premenopáusicas que en mujeres posmenopáusicas (Lesicka M et al, 2019). El genotipo Ala/Thr del rs2305160 del gen NPAS2 también se ha asociado con una disminución del riesgo de cáncer de próstata (Chu LW et al, 2008b; Yi C et al, 2010). En el estudio de Chu LW et al en varones chinos observaron que, entre los hombres con menos resistencia a la insulina, el alelo A de esta variante del gen NPAS2 se asoció con una disminución del riesgo de cáncer de próstata, en comparación con los individuos con genotipo GG (Chu LW et al, 2008b). No obstante, en un meta-análisis realizado en 2015 no se vio ninguna asociación significativa entre ningún modelo genético de este SNP y el riesgo de cáncer de próstata (Wang B et al, 2015). Este polimorfismo del gen NPAS2 también se ha asociado robustamente en un estudio con un menor riesgo de linfoma no Hodgkin. Los portadores AT o TT de este polimorfismo tendrían este menor riesgo de esta patología (Zhu Y et al, 2007). En otro estudio analizaron esta variante y la supervivencia general de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización transarterial. Observaron que los pacientes con genotipo WW tenían peor supervivencia general que aquellos con genotipo VV o WV (Yuan P et al, 2014). Por último, en un estudio no se observó que la variante Ala394Thr del gen NPAS2 (rs2305160: G>A) tuviera asociación con un mayor riesgo de leucemia linfocítica crónica (Rana S et al, 2014). Otra de las posibles asociaciones con las que se ha vinculado este SNP del gen NPAS2 es con una posible influencia de esta variante con el trastorno afectivo estacional, a través de factores metabólicos como el peso corporal (Kim HI et al, 2015). Otra característica con la que se ha

relacionado este polimorfismo es la puntuación global de estacionalidad en población finlandesa. Los portadores del alelo A de esta variante tuvieron en un estudio puntuaciones globales de estacionalidad más bajas. Esta puntuación se rige por seis elementos, que son la variación estacional de la duración del sueño, la actividad social, el estado de ánimo, el peso, el apetito y el nivel de energía. Esto indica una menor variación estacional de estos elementos en esos sujetos (Kovanen L et al, 2010). En un estudio en el que quisieron observar la variante de este gen en sujetos que padecían esquizofrenia y el síndrome de piernas inquietas, se dividió a los sujetos en dos grupos, uno en el que los sujetos cumplían con todos los criterios de este síndrome y otro grupo formado por los que no cumplían todos los criterios. No observaron diferencias en las distribuciones alélicas, genotípicas y haplotípicas de esta variante (Jung JS et al, 2014). En otro estudio, examinaron la relación de esta variante con niveles séricos de esteroides sexuales y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF)-I y la proteína de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina IGF3 (IGFBP3) en hombres chinos adultos mayores, con una edad media de 71,5 años. El alelo A de la variante se asoció con una testosterona libre y biodisponible más baja en comparación con los hombres de genotipo GG (Chu LW et al, 2008a). En otro estudio en el que analizaron SNPs de genes circadianos no observaron una vinculación de este SNP en sujetos con abuso o dependencia al alcohol o con síntomas depresivos (Sjöholm LK et al, 2010).

Entre las variantes genéticas del gen RORB, los SNPs rs17691614 (también con asociación significativa con el IMC en este estudio, tal y como se ha descrito anteriormente) y rs7032677 del gen RORB se han asociado con el trastorno bipolar en un estudio mediante el haplotipo AAA de estos SNPs junto con el rs7022435 de este mismo gen, así como también el rs11144020 mediante el haplotipo CGCCCAG, con otros seis SNPs más

del gen RORB. Otro de los polimorfismos de este gen, rs12001830 (al igual que el SNP rs17691614, asociado significativamente con el IMC en este estudio) ha sido asociado con la edad de inicio del trastorno bipolar, tal y como se ha comentado anteriormente en el apartado dedicado a este parámetro de la composición corporal (McGrath CL et al, 2009).

Por último, los genotipos AG y GG de la variante rs774045 del gen TIMELESS se han asociado previamente con una tipología lánquida, que se asocia con sentimientos más letárgicos después de un sueño corto, más dificultades para superar la somnolencia y una mayor necesidad de dormir; y con una tipología circadiana vespertina en sujetos con trastorno bipolar (Etain B et al, 2014), por lo que esta última asociación coincidiría con la asociación observada en esta población mediterránea, ya que se correlaciona este SNP con un cronotipo vespertino con un coeficiente beta de -1,846. Estos hallazgos podrían indicar una posible involucración de variantes genéticas del gen TIMELESS en el cronotipo, ya que, aunque la población de ambos estudios difiere (una compuesta por personas con trastorno bipolar y la del presente trabajo adultos mayores con SM), ambas son de origen europeo.

Otro de los SNPs asociados significativamente con el cronotipo en este trabajo es el rs7950226 del gen ARNTL. La presencia del alelo menor A en esta variante se ha asociado previamente con diabetes mellitus gestacional en mujeres de Grecia (Pappa KI et al, 2013). Esta misma variante también se ha asociado significativamente con una susceptibilidad a padecer cáncer de próstata (Zhu Y et al, 2009; Kiss Z et al, 2016; Morales-Santana S et al, 2019) y con DMT2 en ratas (Woon PY et al, 2007). En otros estudios se analizó la posible asociación de esta variante con la enfermedad de Parkinson, con el glioma, la DMT2, y la disrupción del sueño en personas con alzhéimer, sin resultados concluyentes (Yesavage

JA et al, 2011; Kelly MA et al, 2012; Madden MH et al, 2014; Gu Z et al, 2015).

En nuestro estudio se han hallado asociaciones significativas entre polimorfismos de los genes NPAS2, RORB, RORA, ARNTL y TIMELESS y el cronotipo. Respecto al primero, únicamente se ha encontrado un estudio que relacione alguna variante genética de este gen con el cronotipo, el cual es el SNP rs3768984. Este, además, también se ha obtenido en este estudio, como se ha citado anteriormente. Este polimorfismo se asoció con una hora de acostarse y levantarse más tardía en adultos mayores de EEUU, pero únicamente en los hombres y no en las mujeres. En el presente trabajo esta variante se asoció fuertemente con un cronotipo vespertino con un coeficiente beta de -1,545, por lo que estos hallazgos podrían implicar una vinculación de esta variante del gen NPAS2 con el cronotipo, al haberse hallado esta relación además en poblaciones de diferente procedencia (Evans DS et al, 2013). En cuanto al gen RORB, hasta donde llega nuestro conocimiento, no se han encontrado investigaciones previas que asocien algún SNP de este gen con la tipología circadiana. Este hecho llama la atención, ya que en este trabajo este gen es el que más polimorfismos posee asociados con el cronotipo. No obstante, constituye, al ser un gen reloj, un gen candidato para estudiar el trasfondo genético del cronotipo ya que controla los ritmos circadianos (Maukonen M et al, 2020), formando parte y jugando un papel clave en el bucle de retroalimentación adicional de la maquinaria de los ritmos circadianos (Hou SJ et al, 2020). Respecto al gen RORA, en un estudio que evaluó fenotipos circadianos en sujetos con trastorno bipolar se observó que los genotipos GG y AG del SNP rs782931 se asociaron con una menor adaptabilidad a los ritmos circadianos (tipo circadiano rígido), que se asocia con una mayor necesidad de dormir, mayores dificultades para acostarse temprano y dormir a horas inusuales (Etain B et al, 2014). No obstante, este polimorfismo no está en

desequilibrio de ligamentos con ninguno de los SNPs del gen RORA asociados significativamente con el cronotipo en este trabajo. En referencia al gen TIMELESS, como se ha mencionado en los párrafos anteriores, el hallazgo de la asociación entre el rs774045 con el cronotipo en nuestro trabajo, coincide con los resultados hallados en investigaciones previas (Etain B et al, 2014). Otro SNP de este gen, el rs2291738, se ha asociado con el cronotipo (Jankowski KS & Dmitrzak-Weglarz M, 2017) y en un estudio en población coreana, observaron asociaciones significativas entre las interacciones gen\*gen del SNP rs4630333 del gen TIMELESS con otros SNPs de los genes NR1D1 y PER3 y el cronotipo (Park M et al, 2020). Sin embargo, ni el rs2291738 ni el rs4630333 del gen TIMELESS están en desequilibrio de ligamentos con ninguno de los dos (rs774045 y rs774049) SNPs de este gen asociados con el cronotipo en nuestro trabajo. En otro estudio realizado en ratones, identificaron una mutación en este gen que produciría el síndrome de la fase avanzada del sueño (Kurien P et al, 2019), hecho que indica un motivo más para esclarecer la función circadiana de este gen. No obstante, una variante genética que implica la sustitución de glutamina por arginina (Q831R, A2634G) en este gen, no se asoció con el cronotipo (Pedrazzoli M et al, 2000). El papel crucial de TIMELESS en la regulación de los ritmos circadianos podría explicar por qué algunas variantes de este gen podrían estar relacionadas con una propensión a la desregulación del ritmo de 24 horas, que conduce a la preferencia por la noche y a la desalineación con señales externas (Etain B et al, 2014). Por último, en cuanto al gen ARNTL, el rs3816358 se ha asociado con acostarse y levantarse más tarde en hombres (Evans DS et al, 2013) y los SNPs rs11824092 y rs1481892 se han asociado con el cronotipo (Dmitrzak-Weglarz M et al, 2016). En un estudio con dos grupos (uno control y otro con pacientes con infarto de miocardio) observaron una asociación entre el polimorfismo rs12363415 del gen ARNTL y el cronotipo (Skrlec I et al, 2019). No obstante, ninguno de estos polimorfismos está en desequilibrio

de ligamentos con el rs7950226 del gen ARNTL que se ha asociado con el cronotipo en el presente trabajo. Estudios previos han reforzado la importancia de la asociación del cronotipo con el gen ARNTL, como un estudio realizado en ratones, en el cual analizaron el cronotipo en un grupo deficiente en BMAL1 y en otro salvaje, observando que los ratones deficientes en BMAL1 mostraban un cronotipo más vespertino (Pfeffer M et al, 2015). Además, este gen es uno de los más relevantes en cuanto a la asociación con la tipología circadiana (Dashti HS & Ordovás JM, 2021).

Otros polimorfismos en distintos genes reloj, como el gen CLOCK y los genes PER, son destacables en los estudios realizados hasta ahora sobre la asociación de estos con el cronotipo (Dashti HS & Ordovás JM, 2021). En el estudio de Allebrandt KV & Roenneberg T quisieron revisar los estudios de genética poblacional que hubieran utilizado un cuestionario para evaluar el cronotipo y hubieran observado asociaciones con polimorfismos en genes circadianos. Como se ha mencionado anteriormente, el síndrome de la fase avanzada del sueño se ha asociado con una mutación en el gen Per2. Sin embargo, no se ha asociado en todos los estudios realizados esta mutación en Per2 con este síndrome. Para este mismo síndrome, también se ha observado un polimorfismo en el gen Per3, en forma de número variable de repeticiones en tándem (VNTR). Por otro lado, el polimorfismo T3111C en el gen CLOCK se ha asociado a un cronotipo vespertino tanto en población europea como japonesa, pero esta asociación no fue reproducible en otros estudios (Allebrandt KV & Roenneberg T, 2008).

El primer polimorfismo identificado en genes reloj asociado con fenotipos humanos es el SNP rs1801260 A/G del gen CLOCK. Los sujetos portadores del alelo G tuvieron puntuaciones significativamente más bajas en el cuestionario de Horne y Östberg, lo que indica una preferencia hacia un cronotipo vespertino. Estos individuos mostraban un retraso de 10 a 44

minutos para los horarios idóneos para las fases activa y del sueño. Este hallazgo fue validado por más investigaciones independientes. Sin embargo, también hay varios estudios que no pudieron observar esta asociación entre los portadores del alelo G de este polimorfismo y una tipología circadiana vespertina, lo cual puede deberse a diferencias hereditarias respecto de la etnia o a vínculos con otros polimorfismos (Zhang L et al, 2013). La variante rs11824092 de este mismo gen también se ha asociado con el cronotipo (Goel N, 2017). El polimorfismo T3111C del gen CLOCK ha sido vinculado con un cronotipo vespertino. Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en adultos sanos italianos de edades comprendidas entre los 22 y los 56 años, no obtuvieron resultados en este polimorfismo que respaldase su papel en fenotipos circadianos (Choub A et al, 2011) En un estudio en población japonesa en el que analizaron el polimorfismo 3111T/C del gen CLOCK con el cronotipo, observaron que las puntuaciones en el cuestionario de Horne y Östberg eran más bajas en los individuos con la variante 3111C/C, en comparación con los individuos T/C o T/T, sugiriendo una preferencia vespertina en los individuos homocigóticos C/C para este polimorfismo (Mishima K et al, 2005; López-Minguez J et al, 2016; von Schantz M, 2017). Otra variante del gen CLOCK, rs1268271, ha sido asociada con el cronotipo en un estudio en individuos con desórdenes mentales (Dmitrzak-Weglarz M et al, 2016).

López-Minguez J et al informaron que el genotipo combinado de SIRT1 y CLOCK 3111T>C se asoció con un cronotipo vespertino y con resistencia a la pérdida de peso en un tratamiento conductual terapéutico para la obesidad. También con menor adherencia a la DM y con mayores niveles plasmáticos de grelina (Garaulet M et al, 2012; López-Minguez J et al, 2016). Otro SNP del gen CLOCK, el rs1268271, se ha asociado también con el cronotipo en investigaciones previas (Dmitrzak-Weglarz M et al, 2016).

En el estudio de Park M et al investigaron las asociaciones genéticas y las interacciones gen\*gen de los genes reloj BHLHB2, CLOCK, CSNK1E, NR1D1, PER1, PER2, PER3 y TIMELESS para el cronotipo en 1293 individuos coreanos sanos. Realizaron un análisis de regresión para encontrar asociaciones entre SNPs y el cronotipo. Ningún SNP o haplotipo individual mostró una asociación significativa con el cronotipo. Se identificaron los polimorfismos rs2314339 del gen NR1D1 y el rs4630333 del gen TIMELESS como los mejores pares de SNPs entre los modelos de interacción de dos locus asociados con el cronotipo. Sin embargo, concluyeron que debido a que las diferencias medias entre las combinaciones de genotipos fueron menores, es poco probable que las funciones clínicas de las interacciones de los genes circadianos sean críticas (Park M et al, 2020).

El polimorfismo T2434C del gen PER1 se ha asociado con cronotipo matutino (Goel N, 2017). Tanto los polimorfismos rs2735611 del gen PER1 y el rs2304672 del gen PER2 se han relacionado con el síndrome de fase del sueño avanzada. Por otro lado, el polimorfismo rs934945 del gen PER2 se ha asociado con el cronotipo, tanto en población coreana como japonesa (von Schantz M, 2017) y el polimorfismo C111G de este mismo gen ha sido asociado con un cronotipo matutino (Choub A et al, 2011). Una variante del gen PER2 (rs35333999), la cual es común en personas de ascendencia europea, pero rara en poblaciones africanas y de Asia oriental, se ha asociado recientemente con el cronotipo en un gran GWAS. En este estudio, observaron un cronotipo más vespertino en los portadores del alelo menor T que en aquellos con un genotipo que no incluía este alelo (CC) (Chang AM et al, 2019).

Respecto al gen PER3, destacan los polimorfismos rs57875989, que se ha asociado con un cronotipo más matutino y parece ser protector frente al síndrome de fase del sueño tardía (von Schantz M, 2017), aunque

no de manera tan consistente como las variantes rs228697, rs10462020 y rs2640909 (Goel N, 2017). La primera de ellas se ha asociado significativamente con preferencia diurna. El alelo menor G de este polimorfismo fue más prevalente en las personas de cronotipo vespertino que en las de cronotipo matutino (Hida A et al, 2014). La segunda se ha asociado también con preferencia diurna, siendo los portadores del genotipo GG los que tenían una mayor preferencia por el cronotipo matutino, en comparación con los individuos TT o TG (Parsons MJ et al, 2014). Por otro lado, el polimorfismo rs1012477 también se ha asociado con el cronotipo, así como un polimorfismo de repetición en tándem de número variable (VNTR) en el gen PER3 se ha asociado con el sueño hereditario y las variables circadianas, incluidos el cronotipo, variables polisomnográficas, el insomnio y trastornos circadianos del sueño y la vigilia (Mansour HA et al, 2017).

El estudio de Maukonen M et al es el primer estudio sobre las asociaciones genéticas del cronotipo con un cuestionario de cronotipo validado. En este estudio, encontraron una nueva asociación genética del cronotipo con el polimorfismo rs4131403 del gen NR1D2. Sin embargo, el análisis de GWAS del cronotipo no arrojó ninguna asociación significativa con el genoma y tampoco se pudo replicar ninguna de las asociaciones de SNPs individuales de GWAS anteriores. Las puntuaciones más altas de las puntuaciones de riesgo genético se asociaron con cronotipo vespertino en esta población estudiada. Algunos estudios han encontrado asociaciones entre un IMC alto u obesidad y el cronotipo, pero esas asociaciones no se han confirmado en el estudio de Maukonen M et al. Todos los SNPs de NR1D2 son variantes intrónicas, y su función es desconocida. Además, las frecuencias alélicas menores de estos SNPs fueron ligeramente menores en la población finlandesa en comparación con europeos no finlandeses y en

general en comparación con las frecuencias alélicas menores de todos los grupos étnicos (Maukonen M et al, 2020).

En un estudio con 338 estudiantes universitarios, observaron que la variante rs2291738 del gen TIM se asoció con el cronotipo. Específicamente, los individuos con genotipo CT mostraban un cronotipo más matutino que los participantes con el genotipo CC. Sin embargo, esta asociación no alcanzó los criterios de significación de Bonferroni (Jankowski KS & Dmitrzak-Weglarz M, 2017). En otro estudio con casi 900 sujetos observaron que la variante -1193C (rs4753426) del gen MTNR1B se asoció con preferencia diurna y negativamente con puntuaciones de *jetlag* social (Pereira E Silva AC et al, 2019).

Finalmente, los polimorfismos rs922270, rs11824092 y rs1481892 del gen ARNTL2 se han asociado con cronotipo (Dmitrzak-Weglarz M et al, 2016; Goel N, 2017; von Schantz M, 2017). En el primer polimorfismo citado, se ha observado que los portadores homocigotos CC son los que presentan una mayor preferencia diurna frente a las personas de genotipo TT o TC (Parsons MJ et al, 2014).

La falta de medidas objetivas del cronotipo podría ser una limitación de este estudio, tal y como han indicado autores en estudios previos (Etain B et al, 2014; Dmitrzak-Weglarz M et al, 2016).

### **5.2.5 Discusión del análisis epigenético en genes circadianos y su relación con la duración del sueño, cronotipo, IMC y diabetes**

Aunque existen muchos análisis genéticos sobre la influencia de polimorfismos en genes relacionados con la cronobiología y distintos fenotipos cronobiológicos y de la salud, el estudio epigenético es más

novedoso y todavía existen muy pocos resultados en distintas poblaciones. Es más, estos resultados son todavía más escasos en población mediterránea, por lo que podemos afirmar que los resultados presentados en esta Tesis son muy novedosos y nos aportan nueva información para comprender mejor la influencia de las variables cronobiológicas a nivel epigenético. De todas las modificaciones epigenéticas, nos hemos centrado en la metilación, y hemos estudiado la metilación de las citosinas del ADN obtenido de sangre periférica. Aunque los resultados epigenéticos pueden variar según el tipo celular, en general se aconseja generar resultados en sangre periférica, ya que es fácilmente accesible en todos los grandes estudios epidemiológicos y se puede comparar más fácilmente entre ellos. Además, algunos estudios que han estudiado metilación en distintos tejidos, observan que la metilación en leucocitos puede ser un buen indicador de lo que sucede en otros tejidos.

En este trabajo hemos encontrado tanto asociaciones significativas de la metilación en determinados lugares CpG con la duración del sueño y con el cronotipo, como asociaciones de varios de los lugares CpG con el IMC o la diabetes. El reloj circadiano es un elemento clave en la regulación homeostática, al controlar una gran variedad de genes implicados en el metabolismo celular (Orozco-Solis R & Sassone-Corsi P, 2014). Por lo tanto, el correcto funcionamiento del sistema circadiano es fundamental para la salud, ya que las alteraciones de éste pueden provocar ciertas patologías (Sato T & Greco CM, 2021). Actualmente, es evidente que los genes están modulados por un conjunto de reguladores, que se “encienden” o “apagan” alterando el fenotipo de la persona. El campo que se centra en el estudio de los reguladores de la expresión genética se denomina epigenética. La idea principal que subyace a este campo de estudio es la siguiente: la epigenética no cambia nuestro ADN (López-Minguez J et al, 2016); ya que los procesos epigenéticos son reacciones químicas que

modifican el ADN sin que haya alteración de la secuencia que se encuentra establecida (Cahuana-Berrocal J et al, 2019). Sin embargo, decide cuántos o qué genes se expresan en diferentes células de nuestro organismo (López-Minguez J et al, 2016).

La epigenética es capaz de regular y alterar la expresión génica por medio de varios procesos: metilación del ADN, remodelación de la cromatina, modificación de histonas y por silenciamiento génico postranscripcional mediado por ARN, entre otros (López-Minguez J et al, 2016; Cahuana-Berrocal J et al, 2019). De estos procesos, el mecanismo mejor caracterizado hasta la fecha es la metilación del ADN, que consiste en la adición de un grupo metilo a una citosina de ADN cuando se encuentra junto al nucleótido guanina (el dinucleótido CpG, abreviado como “-*C-phosphate-G*”) o citosina y guanina separada por un solo fosfato. En este sentido, se ha demostrado que la expresión de los genes circadianos puede ser regulada por mecanismos epigenéticos, los cuales cambian desde el desarrollo prenatal hasta la vejez. Metilaciones en citosina en ciertas regiones del gen llamadas CpG (regiones del ADN donde el nucleótido de citosina se encuentra próximo al de guanina unidos por un fosfato), dan lugar a una especie de “gorros químicos” que la mayoría de las veces impiden la expresión del gen (Garulet Aza M & Gómez Abellán P, 2016; López-Minguez J et al, 2016; Hudec M et al, 2020). Además, los niveles de metilación en los genes del reloj se han asociado con la obesidad y alteraciones metabólicas (López-Minguez J et al, 2016). Las islas CpG normalmente se ubican en las regiones promotoras del ADN, donde predominan dinucleótidos guanina y citosina enlazados por fosfatos (Cahuana-Berrocal J et al, 2019). Sin embargo, pueden estar también en regiones intragénicas y potenciadoras. Dependiendo de la localización de la metilación del ADN en la secuencia genómica, ésta puede tener varios efectos en la función del gen (represión o activación del gen). La metilación

del ADN no se suele dar en los promotores del gen o en las regiones intergénicas. No obstante, si la metilación ocurre en estas zonas, se produce el silenciamiento del gen. Generalmente, la hipometilación de islas CpG localizadas en regiones promotoras del gen se asocia con la activación transcripcional o el incremento de la expresión génica, mientras que la hipermetilación de las islas CpG se asocia con el silenciamiento transcripcional y una disminución de la expresión genética. Estas alteraciones en los patrones de metilación se relacionan con la aparición de enfermedades, debido a los cambios en la expresión génica (Milagro FI & Martínez JA, 2013; Bansal A & Pinney SE, 2017; Cahuana-Berrocal J et al, 2019; Parrillo L et al, 2019; Ahmed SAH et al, 2020).

Es importante destacar que existen vínculos íntimos entre la regulación epigenética y el reloj circadiano, y es probable que contribuyan de manera destacada a la plasticidad de la respuesta al medio ambiente (Orozco-Solis R & Sassone-Corsi P, 2014). Un hecho de importancia en relación con las marcas epigenéticas es que, al contrario que los polimorfismos genéticos, no son permanentes. Así, diversos factores ambientales modulan los cambios epigenéticos y contribuyen a su plasticidad a lo largo de la vida (Milagro FI & Martínez JA, 2013). Las modificaciones epigenéticas están influenciadas por el entorno externo y la mayoría de éstas se ven afectadas por nuestro propio estilo de vida (Hudec M et al, 2020), de tal manera que está demostrado que al cambiar nuestro comportamiento podemos incluso cambiar nuestro genoma (López-Minguez J et al, 2016). Estos procesos son heredables y habitualmente estables (Cahuana-Berrocal J et al, 2019).

Existe una amplia relación entre la desalineación circadiana y la epigenética, incluida la metilación del ADN (Sato T & Greco CM, 2021). El reloj circadiano central parece estar acoplado a una variedad de mecanismos epigenéticos. Estos mecanismos moleculares podrían estar

acoplados a cambios en el medio ambiente a través de diferentes vías de señalización. En este sentido, la histona desacetilasa SIRT1 dependiente de  $\text{NAD}^+$ , juega un papel fundamental, vinculando el reloj circadiano con el entorno energético intracelular y siendo un efector molecular del medio ambiente en la configuración del paisaje epigenético circadiano (Orozco-Solis R & Sassone-Corsi P, 2014).

Los factores genéticos indudablemente juegan un papel en la determinación de la susceptibilidad individual al aumento de peso y la obesidad, pero las variantes genéticas solo explican parte de la variación. Esto ha llevado a un creciente interés en comprender el potencial papel de la epigenética como mediador de las interacciones gen-ambiente subyacentes al desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades asociadas. La evidencia que respalda el papel de la epigenética en la obesidad y la DMT2 fue proporcionado principalmente por estudios en animales. Más recientemente, los avances en las metodologías epigenéticas y el coste reducido de los estudios de asociación de todo el epigenoma (EWAS) han dado lugar a una rápida expansión de los estudios en poblaciones humanas. En la revisión de van Dijk et al, se pueden observar diferentes estudios epigenéticos llevados a cabo en animales y humanos que asocian la epigenética con la obesidad y la DMT2 (van Dijk et al, 2015).

Entre los factores fisiológicos relacionados con la obesidad, la interrupción del ritmo circadiano puede jugar un papel clave en el desarrollo de la obesidad. Diferentes factores que ayudan a la cronodisrupción como la privación del sueño, trabajo por turnos, horarios inusuales para comer, entre otros, se han relacionado con la obesidad y la diabetes. Muchas funciones metabólicas, como la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos y los ciclos de ayuno/alimentación, están regulados por el sistema de reloj. En este contexto, varios estudios han descrito que diferentes valores nutricionales y factores ambientales, incluida la

obesidad, pueden afectar el patrón de metilación del ADN de los genes reloj que regulan el ritmo circadiano en el hipotálamo y tejidos periféricos (Samblas M et al, 2019).

La mayoría de las investigaciones que han analizado la metilación del ADN en relación con la patofisiología de la obesidad han sido estudios transversales. En la mayoría de los casos, es difícil descartar otros efectos como la influencia del estado nutricional o la genética. Además, en algunas de estas cohortes, se pierden importantes covariables. Aunque se puedan realizar hipótesis que vinculen la metilación del ADN con la obesidad, la mayoría de éstas son asociaciones que están lejos de la causalidad y solo pueden correlacionar la metilación del ADN con resultados fenotípicos. En este sentido, pocos estudios longitudinales han intentado investigar el efecto causal de la metilación del ADN con la obesidad en relación con estas medidas. Además, muchos de estos estudios longitudinales y prospectivos, se han focalizado en población pediátrica, donde la obesidad normalmente no está acompañada por otras comorbilidades, lo que podría dilucidar resultados confusos. No obstante, varios de estos estudios que incluyeron la etapa adulta, evidenciaron que estos cambios en el patrón de metilación del ADN fueron asociados con el riesgo posterior de desarrollar patologías metabólicas y de otra índole (Samblas M et al, 2019).

Considerando el control epigenético de la expresión de los genes en las actividades celulares, es probable que los cambios en la metilación del ADN contribuyan a la desregulación de importantes vías metabólicas y a un aumento de la susceptibilidad de desarrollar obesidad. A pesar de los numerosos análisis epigenéticos realizados en diferentes poblaciones y cohortes, todavía no se ha identificado los mecanismos por los cuales estos cambios en la metilación del ADN están relacionados con la enfermedad (Samblas M et al, 2019).

Existen estudios que han vinculado la metilación del ADN con la obesidad (Oelsner KT et al, 2017; Rzehak P et al, 2017; Wahl S et al, 2017; Yengo L et al, 2018; Ling C & Rönn T, 2019; Ouni M & Schürmann A, 2020; Silva Lima R et al, 2020), la cual suele asociarse con hipometilación (Sonne SB et al, 2017). No obstante, entre ellos no destacan por norma general los genes reloj. La metilación del ADN en éstos se ha asociado con múltiples patologías, entre las que se encuentran el trastorno bipolar (Hulme B et al, 2020), la enfermedad de Parkinson (Mao W et al, 2018), el alzhéimer (Cronin P et al, 2017), la demencia (Liu HC et al, 2008; Ji Y et al, 2010) y sobre todo el cáncer (Yang MY et al, 2006; Taniguchi H et al, 2009; Ji Y et al, 2010; Fu A et al, 2012; Mao Y et al, 2015; Salavaty A, 2015; Alexander M et al, 2017; Tang W et al, 2018; Hernández-Rosas F et al, 2020). También otros estudios han encontrado asociación de este hecho con otras características, como el envejecimiento y el deterioro cognitivo (Deibel SH et al, 2015), el trabajo por turnos (Zhu Y et al, 2011; Cedernaes J et al 2015; Erdem JS et al, 2017; White AJ et al, 2019) y el sueño (Cedernaes J et al 2015; Samblas M et al, 2019; Hulme B et al, 2020; Jansen EC et al, 2021).

A pesar de ello, investigaciones recientes han revelado una amplia interacción entre el sistema circadiano y el metabolismo. Alteraciones en estos ritmos podrían estar implicadas en el desarrollo de la obesidad como así se ha evidenciado en estudios de trabajo por turnos o en individuos con horarios inusuales de ingestas alimentarias. Estas condiciones resultan en la pérdida de los ritmos internos y provocan aumento de peso y alteraciones metabólicas. Estos ritmos están controlados por un conjunto de genes del reloj central entre los que se encuentran, entre otros, CLOCK, BMAL1, PER y CRY. Estos factores de transcripción impulsan la expresión de muchos genes implicados en la regulación del metabolismo de lípidos y glucosa. Por ejemplo, los niveles circulantes de lípidos y la actividad de las

enzimas implicadas en su metabolismo, sigue los ritmos circadianos en los mamíferos. CRY también controla la gluconeogénesis, y CLOCK impulsa la síntesis de glucógeno y PER cuando se activa inhibe el proceso adipogénico. BMAL, al contrario que PER, promueve la adipogénesis. Por lo tanto, la metilación anormal del ADN de los genes del reloj central podría alterar su oscilación y causar alteraciones metabólicas. Se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos moleculares por los cuales la metilación del ADN y la obesidad están relacionados, sin embargo, la regulación transcripcional de estos genes, que participan en vías cruciales involucradas en la fisiopatología de la obesidad y sus comorbilidades, es en parte mediada por la metilación del ADN. En este contexto, cambios en el patrón de metilación del ADN de los genes podría contribuir a modificar la expresión e interrumpir la función de importantes vías metabólicas (Samblas M et al, 2019).

Los estudios que han asociado la metilación del ADN en genes circadianos con el IMC y la obesidad son escasos. En 2012, se publicó un estudio (Milagro FI et al, 2012) que demostró asociaciones significativas entre los niveles de metilación de varias islas CpG ubicadas en el gen CLOCK con SM, pérdida de peso y obesidad. En este estudio realizado en 60 mujeres, se demostró que el grado de metilación en islas CpG del gen CLOCK, como las islas 1, 5, 6 y 8, se incrementaban con la obesidad. En concreto, los niveles de metilación en CpG 1 del gen CLOCK se incrementaban doce veces en las mujeres que comían bocadillos con frecuencia, nueve veces en las que comían rápido, tres veces en las que comían cuando estaban aburridas y diecinueve veces en las mujeres que ingerían mayores cantidades de comida. Por lo tanto, se asume a partir de estos datos que, a través de algunos cambios pequeños, pero estables en nuestra alimentación, podemos cambiar la estructura del ADN como una consecuencia de la expresión génica (López-Minguez J et al, 2016).

Más recientemente, la investigación ha demostrado que la intervención nutricional para la pérdida de peso modifica el patrón de metilación de los genes *BMAL1*, *CLOCK* y *NR1D1* en sangre total. Y más importante aún, estos cambios en los niveles de metilación en el gen *BMAL1* se han asociado con una reducción en los parámetros de riesgo metabólico como, por ejemplo, los niveles de lípidos en suero. Curiosamente, los individuos con un cronotipo vespertino presentaron mayores modificaciones epigenéticas causadas por la intervención nutricional para la pérdida de peso que los individuos de cronotipo matutino (López-Mínguez J et al, 2016; Samblas M et al, 2016).

En el estudio de Ramos-López O et al, observaron que los patrones de metilación del ADN de nueve sitios CpG en seis genes circadianos se correlacionaron fuertemente con el IMC. Estos fueron cg09578018 del gen *RORA*, cg20406576 del gen *PRKAG2*, cg10059324 del gen *PER3*, cg01180628 del gen *BHLHE40*, cg23871860 del gen *FBXL3*, cg16964728 del gen *RORA*, cg14129040 del gen *PROK402AG2* y cg14129040 del gen *PROK402AG2*. Curiosamente, los análisis de enriquecimiento de la red revelaron que los seis genes asociados al IMC contribuyeron estadísticamente a la regulación de la vía del ritmo circadiano. Además, también hubo correlaciones con la resistencia a la insulina y la PA media (cg09578018 del gen *RORA*, cg24061580 del gen *PRKAG2*, cg01180628 del gen *BHLHE40* y cg10059324 del gen *PER3*) y con la ingesta total de energía y carbohidratos (cg09578018 del gen *RORA* y cg01180628 del gen *BHLHE40*) (Ramos-López O et al, 2018). En un EWAS que analizó la metilación del ADN y la obesidad dentro del estudio REGICOR observaron que el cg04264638 del gen *CLOCK* fue asociado con el IMC (Sayols-Baixeras S et al, 2017).

En un estudio en niños, se asoció negativamente la metilación del ADN en el sitio cg10059324 del gen *PER3* con el IMC. Los resultados del

análisis de regresión lineal de ese estudio indicaron que los CpG situados en este gen explicaban el 58,2% de la variabilidad en las puntuaciones z del IMC (Samblas M et al, 2018).

En nuestro estudio, tras el análisis de la metilación del ADN en los genes reloj y su asociación con el IMC y la diabetes, hemos obtenido un total de 78 sitios CpG asociados significativamente con el IMC. De todos ellos, 33 corresponden al gen RORA y 10 al gen NPAS2. Los 35 restantes se corresponden con los genes ARNTL (6 sitios CpG); CSNK1D y CRY1 con 4 cada uno de ellos; 3 sitios CpG tienen los genes CLOCK, PER2 y RORB; 2 de ARNTL2, BHLHE40 y BHLHE41; y los genes CRY2, NFIL3, NR1D1, PER3, TIMELESS y RORC con un sitio cada uno de ellos.

Entre estas asociaciones reportadas, hay investigaciones previas que las han asociado con la dieta, el sueño y el cáncer. Los sitios cg25250717, cg13146107, cg18760360 y cg18730873 del gen RORA, asociados significativamente en este estudio con un menor IMC (valores  $\beta$  de -0,112, -0,101, -0,105 y -0,101, respectivamente), se han visto previamente asociados con diferentes características del sueño y patrones dietéticos en adolescentes mexicanos. El primero de ellos se asoció en ese estudio con el punto medio del sueño, el cg13146107 con el patrón dietético 1 basado en vegetales y proteínas magras, y los dos últimos con el patrón dietético 3 compuesto por huevos, leche y granos refinados (Jansen EC et al, 2021). La metilación en el sitio cg11903188 del gen PER2, asociada significativamente ( $p=0,032$ ) en este estudio con un menor IMC (con un valor  $\beta$  de -0,107), se ha hallado previamente asociada con la agresividad del carcinoma de plexus coraideo (Pienkowska M et al, 2019).

La diabetes es una patología crónica no transmisible que supone un importante gasto económico para el sistema sanitario público. Por este motivo es de vital importancia comprender sus causas y elaborar estrategias

más eficaces para su tratamiento. Como una de estas causas, se ha propuesto la alteración de los relojes circadianos, debido a los cambios que se han producido en la sociedad como fruto de la modernización de ésta en varios sentidos. Estos han repercutido en la modificación de los patrones del sueño, la existencia del trabajo por turnos y la exposición a la luz artificial en horas nocturnas, entre otros (Vieira E, 2015). El ritmo de las fluctuaciones diarias de la glucosa en sangre está estrictamente controlado por el ritmo circadiano (Peng H et al, 2019).

Varios estudios han hallado polimorfismos en diferentes genes asociados con la DMT2 mediante GWAS, así como también existen estudios que destacan la importancia de las variantes genéticas, sobre todo entre los genes CLOCK, BMAL1, PER y CRY, en el control circadiano del metabolismo de la glucosa (Kelly MA et al, 2012; Dashti HS et al, 2014; Karthikeyan R et al, 2014; Vieira E et al, 2014; Jha PK et al, 2015; Yamaguchi M et al, 2015; Corella D et al, 2016; Kwak SH & Park KS, 2016; Uemura H et al, 2016; Peng H et al, 2019).

No obstante, la variación de la secuencia del ADN solo explica una pequeña fracción de la variabilidad interindividual de la glucosa en sangre. Se estima que todos los factores de riesgo genéticos para la DMT2 identificados por los GWAS solo representan un 10% de la heredabilidad de esta patología. Factores epigenéticos como la metilación del ADN proporcionan una interfaz entre el genoma fijo y el ambiente dinámico, representando un mecanismo a través del cual nuestros cambios ambientales pueden afectar al metabolismo de la glucosa y la investigación centrada en este tipo de factores puede contribuir a explicar algo más la heredabilidad de esta enfermedad, entre otras características (Peng H et al, 2019; Ahmed SAH et al, 2020).

De esta manera, los factores ambientales tienen un papel crucial en el desarrollo de la DMT2 y hay evidencia de que los cambios epigenéticos, entre los que se encuentra la metilación del ADN, son importantes para el desarrollo de la DMT2 y sus complicaciones y pueden contribuir al aumento de su prevalencia (Kwak SH & Park KS, 2016; Bansal A & Pinney SE, 2017; Hao J et al, 2018). Sin embargo, se desconoce el papel preciso de la metilación de los genes circadianos en el metabolismo de la glucosa (Peng H et al, 2019) y los mecanismos exactos subyacentes a la involucración de la metilación del ADN en la patogénesis de la DMT2 permanecen sin aclarar todavía (Ahmed SAH et al, 2020). No obstante, el reloj circadiano está controlado epigenéticamente y la disrupción circadiana puede causar cambios en la metilación del ADN de los genes reloj (Peng H et al, 2019). Por ejemplo, la hipermetilación de los genes circadianos se ha vinculado con la resistencia a la insulina en humanos (Cedernaes J et al, 2015).

Diferentes estudios han investigado la asociación entre la metilación del ADN en diferentes genes y la DMT2 (Milagro FI & Martínez JA, 2013; Davehardh C et al, 2018; Ahmed SAH et al, 2020). Entre los estudios llevados a cabo que han investigado la metilación del ADN en genes reloj, se pueden citar el realizado por Milagro FI et al, en el cual reclutaron 60 mujeres con normopeso y obesidad para incluirlas en una intervención de pérdida de peso. Observaron que las variaciones en la metilación del ADN en regiones promotoras de los genes CLOCK, BMAL1 y PER2 eran asociadas con el IMC, la adiposidad, pérdida de peso y SM (Milagro FI et al, 2012; Peng H et al, 2019). Otro estudio (Ribel-Madsen R et al, 2012) realizó un EWAS en el tejido adiposo subcutáneo de cinco parejas de gemelos monocigóticos discordantes para la diabetes reveló un enriquecimiento significativo de las islas CpG en los genes involucrados en la vía circadiana, aunque ninguna metilación en un único sitio CpG fue

asociada individualmente con la diabetes (Peng H et al, 2019). En un estudio en sujetos con DMT2 y AOS en el cual durante 12 semanas se les proporcionó educación sobre estas patologías, observaron una menor metilación del ADN en el gen PER1, siendo los niveles de ésta más elevados en los hombres en comparación con las mujeres. No obstante, la muestra del estudio fue muy baja (Bigini EG et al, 2019). En el estudio de Peng H et al, en el cual utilizaron un enfoque de conjunto de genes en pares de gemelos monocigóticos también, examinaron el efecto conjunto de 77 sitios CpG en las regiones promotoras de cinco genes circadianos (CLOCK, BMAL1, PER1, PER2 y PER3). De los 77 CpG analizados, solo un sitio se asoció individualmente con resistencia a la insulina. Sin embargo, el efecto conjunto de la metilación del ADN en los cinco genes circadianos juntos mostró una asociación significativa con el metabolismo de la glucosa. El análisis incluyó 69 parejas de gemelos, todos hombres, con una edad media de 55 años. Todos caucásicos y libres de diabetes y ECV. De los 77 sitios CpG analizados en las regiones promotoras de los cinco genes circadianos, la variación de metilación en 6 sitios CpG (3 en el gen CLOCK, 2 en el gen BMAL1 y 1 en Per2) se asoció significativamente con la resistencia a la insulina. La metilación en 8 sitios CpG (4 en CLOCK, 2 en BMAL1 y 2 en Per2) se asoció con la glucosa en ayunas; y la metilación en 3 sitios CpG (2 en BMAL1 y 1 en Per2) se asoció con la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Todos ellos con diferencias estadísticamente significativas, después de la corrección por covariables. Después de un ajuste adicional para múltiples pruebas, solo se obtuvo una asociación estadísticamente significativa, hallada en el sitio cg13298892 del gen BMAL1, y en relación con la resistencia a la insulina. Este estudio fue el primero que testó sistemáticamente el efecto conjunto de múltiples sitios CpG en un gen candidato o la vía circadiana en el metabolismo de la glucosa. No obstante, una limitación del estudio es que no incluye todos los genes reloj (Peng H et al, 2019).

En nuestro estudio, la metilación del ADN en genes reloj fue asociada significativamente con la diabetes en el sitio cg21140419 del gen BHLHE41 ( $p=0,017$ ) y el sitio cg01984656 del gen CSNK1D ( $p=0,041$ ).

En cuanto a la asociación entre la metilación del ADN y la diabetes del gen BHLHE41, una posible explicación de este hecho sería la vinculación de este gen con la duración del sueño, tal y como se ha visto en investigaciones previas (He Y et al, 2009; Pellegrino R et al, 2014), ya que diversos estudios han observado una asociación de las alteraciones del sueño con esta patología, por ejemplo relacionando tanto una corta como una larga duración del sueño con un mayor riesgo de DMT2; observando en estudios en laboratorio como una restricción del sueño produce una menor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina; o hallando una mayor prevalencia de trastornos relacionados con el sueño en las personas con esta enfermedad (Knutson KL & Van Cauter E, 2008; Tan X et al, 2018; Tsuneki H et al, 2018; Ogilvie RP & Patel SR, 2019; Khalil M et al, 2020).

BHLHE41 es un componente negativo del reloj circadiano y está involucrado en la duración del sueño en mamíferos. Una mutación en este gen (hDEC2-P385R) se ha visto asociada con el fenotipo humano de duración corta del sueño (He Y et al, 2009). También se ha observado otra variante en este gen (Y362H) asociada a una corta duración del sueño y a una menor recuperación tras una privación de éste, así como a la habilidad de inhibir la transactivación del complejo CLOCK/NPAS2-BMAL1. De ahí el más que posible papel de BHLHE41 en la maquinaria del reloj y en los mecanismos homeostáticos del sueño (Pellegrino R et al, 2014).

BHLHE41 regula el ciclo sueño-vigilia a través de la orexina (Hirano A et al, 2018; Adeghate E et al, 2020), un neuropéptido que juega un papel importante en la regulación de la vigilia, la alimentación y la

homeostasis energética (Tsuneki H et al, 2010). Se sabe que la ausencia de orexina empeora la homeostasis energética y de la glucosa. Además, esta deficiencia induce narcolepsia y esto lleva a obesidad e intolerancia a la glucosa, tanto en animales como en humanos (Tsuneki H et al, 2018). BHLHE41 está altamente expresado por las neuronas del NSQ del hipotálamo. Las neuronas orexinérgicas que controlan el apetito no solo se han observado en el núcleo lateral hipotalámico, sino que también están presentes en las neuronas supraquiasmáticas. Esto implica una interacción biológica entre las neuronas laterales y las supraquiasmáticas y, por tanto, la coordinación del ciclo sueño-vigilia con el comportamiento alimentario (Adeghate E et al, 2020). Además, se ha observado que la orexina modula el peso corporal, el metabolismo de la glucosa y la insulina y tiene un papel en la regulación de la homeostasis de la glucosa (Tsuneki H et al, 2010; Adeghate E et al, 2020) ya que la literatura reporta un incremento de la secreción de insulina en páncreas de ratones por parte de la orexina, así como también una disminución de la concentración de glucosa y la resistencia a la insulina (Adeghate E et al, 2020). También se ha asociado este efecto en el sueño simultáneamente con la influencia en la ingesta energética, por lo que la orexina es un potencial candidato a unir ambos procesos (Landgraf D et al, 2012). BHLHE41 actúa como represor de la expresión de orexina en mamíferos al unirse específicamente a la región promotora del gen precursor de la orexina (Unadkat K & Whittall JB, 2020).

Las expresiones de los genes BHLHE41 y SIRT1 muestran una correlación negativa y el primero reprime la transcripción del segundo, involucrado éste último en la regulación del metabolismo hepático de la glucosa y en la homeostasis de ésta y la insulina (Asano K et al, 2020).

La metilación del ADN en el gen CSNK1D también se ha visto asociada significativamente a la diabetes. Investigaciones previas han

dilucidado la involucración de éste en la homeostasis de la glucosa. El coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 $\alpha$ ) coordina los ritmos metabólicos circadianos a través de la regulación de la expresión de genes metabólicos y genes reloj. Este coactivador se ha visto que interactúa físicamente y es fosforilado por CSNK1D. Éste reprime la función transcripcional de PGC-1 $\alpha$  en hepatocitos, que da como resultado una disminución de la expresión génica de la gluconeogénesis y de la secreción de glucosa. Tal efecto por parte de CSNK1D ha hecho que se especule con éste como un objeto farmacológico prometedor, ya que la administración diaria de un inhibidor específico de este gen podría mejorar la tolerancia a la glucosa. Esto se observó en ratones, tanto en un modelo de obesidad inducida por la dieta como en otro modelo en el que esta patología era inducida por la genética. Por otro lado, el tratamiento de una línea celular de adipocitos humanos con inhibidores específicos de CSNK1D resultó en una mayor captación de glucosa basal y estimulada por insulina (Li S et al, 2011; Xu P et al, 2015; Cunningham PS et al, 2016; Yang Y et al, 2017; Xu P et al, 2019).

Aunque cada vez hay más pruebas de un vínculo entre modificaciones epigenéticas y obesidad y las comorbilidades que acompañan a ésta, varios aspectos permanecen sin dilucidar claramente todavía. La causalidad sigue siendo el desafío más urgente porque es extremadamente difícil de establecer, debido a que la mayoría de los estudios en humanos solo informan correlaciones. Para responder a este problema, es necesario seguir grandes cohortes desde la concepción, para comparar sus marcas epigenéticas (en diferentes tipos de células) con las de sus padres, para registrar adecuadamente el estilo de vida y la influencia de patrones dietéticos, y así vincular los resultados obtenidos de la metilación del ADN con la expresión génica en las mismas células, y analizar las interacciones entre las marcas epigenéticas, la composición genética y el

medio ambiente. Actualmente, esta tarea es demasiado vasta y complicada. Muy pocos sitios CpG han aparecido repetidamente en los diversos estudios realizados en humanos asociados significativamente con la obesidad. Esta situación sugiere que probablemente no hay un único patrón epigenético asociado con la enfermedad, y que la genética y los factores fisiológicos y ambientales interactúan de una manera muy personal (Samblas M et al, 2019).

La metilación del ADN es específica de un determinado tejido o tipo celular. La mayoría de los estudios se han centrado en las células provenientes de sangre periférica, y muy pocos estudios han estudiado otras células provenientes de diferentes tejidos, los cuales son metabólicamente relevantes. No está claro en qué medida los resultados derivados de la sangre periférica podrían reflejar cambios de metilación en los órganos diana del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, la evidencia acumulada indica que las epimutaciones pueden no estar limitadas para el tejido en cuestión afectado, y podrían ser detectadas también a través de la sangre periférica (Peng H et al, 2019; Samblas M et al, 2019).

A pesar de estas limitaciones, en los últimos años se ha avanzado considerablemente en la identificación y caracterización de firmas epigenéticas novedosas relacionadas con la obesidad y la salud metabólica, que podrían ser relevantes como biomarcadores de riesgo y como factores causales. Sin embargo, muy pocos de ellos (si los hay) han sido validados en cohortes independientes. En este contexto, es necesario el uso de estudios poblacionales a gran escala para desenredar las complejas interacciones entre la epigenética y factores ambientales en el desarrollo de los orígenes de la obesidad y el SM. Para lograr este objetivo, se deben utilizar nuevos instrumentos para medir los valores nutricionales y ambientales, y las interacciones parentales con las modificaciones epigenéticas encontradas en los individuos, incluyendo nuevos indicadores

de marcas de exposición, nuevos sistemas para coleccionar y procesar datos nutricionales, y más control de las condiciones ambientales que pueden modificar el epigenoma (Samblas M et al, 2019).

## 6. Conclusiones

Este trabajo nos ha permitido llegar a las siguientes conclusiones:

1) El estudio descriptivo de las variables cronobiológicas indica que más de la mitad de la población mediterránea analizada duerme menos de 7 horas al día, por lo que no cumplen con las recomendaciones sobre una adecuada duración del sueño, existiendo también diferencias por sexo (los hombres se acuestan y se levantan más tarde en comparación con las mujeres, presentando las mujeres mayor somnolencia diurna). Esta mayor somnolencia diurna en las mujeres se detecta tanto en la población joven como en la de edad avanzada, por lo que hay que valorar mejor su impacto sobre la salud en la mujer. La calidad del sueño es otra variable relevante, y se ha encontrado que incluso en población joven existe un porcentaje importante de la misma que presenta mala calidad del sueño. Esta calidad del sueño está también directamente relacionada con la duración del mismo en esta población. El cronotipo y el *jetlag* social también son dos parámetros cronobiológicos muy relacionados entre sí, siendo los sujetos con un cronotipo vespertino los que presentan un mayor *jetlag* social en población joven. Tanto en la población joven como en la de edad avanzada, el cronotipo indefinido es el más predominante. Sin embargo, existen importantes diferencias en la prevalencia de los cronotipos vespertino y matutino en función de la población estudiada. En población joven, existe un mayor porcentaje de personas con cronotipo vespertino, sin embargo, en la población de edad avanzada la prevalencia de personas con cronotipo vespertino es menor, y aumenta la prevalencia del cronotipo matutino. Este hallazgo ha sido descrito previamente en otras poblaciones y lo asocian a los cambios circadianos y patologías del envejecimiento. Es más, esta transición cronotípica resulta interesante, ya que existen varios estudios que

asocian el cronotipo matutino con un estilo de vida más saludable y menor riesgo de determinadas enfermedades en comparación con el cronotipo vespertino.

2) En general, las variables cronobiológicas se han asociado con variables del estilo de vida y fenotipos cardiometabólicos en población joven. Son particularmente interesantes las asociaciones entre sueño y dieta. Las personas con mejor calidad del sueño tienen una mayor adherencia a la dieta mediterránea, influyendo también la duración del sueño en el mismo sentido. Igualmente, hemos encontrado una asociación entre el cronotipo matutino y una mayor adherencia a la dieta mediterránea en población joven, apoyando resultados previos que indican una alimentación más saludable en personas con cronotipo matutino en lugar de vespertino. Es más, al analizar los diferentes ítems de la dieta mediterránea, el cronotipo matutino se asocia con un mayor consumo de frutas, con un mayor consumo conjunto de frutas y verduras, y con el consumo de legumbres y de frutos secos. En presencia de un *jetlag* social de dos horas o más, la adherencia al patrón de alimentos saludables disminuye. Esta conclusión general a su vez tiene algunas diferencias por sexo y según la edad, que conviene seguir estudiando, y parece estar asociada con la menor calidad del sueño en mujeres.

3) En esta población mediterránea de edad avanzada también hemos podido observar una asociación entre dimensiones de la personalidad y cronotipo, tal como han sugerido otros autores, aunque podemos afirmar que existen pocos estudios que analicen dicha relación. Además, es importante considerar los análisis por sexo, ya que existen algunas diferencias. Así, por ejemplo, en las mujeres, el neuroticismo es la dimensión de la personalidad que más se asocia inversamente con el cronotipo matutino (o viceversa porque no podemos establecer la relación causa-efecto), mientras que en los hombres la asociación entre personalidad

y cronotipo es más significativa para el psicoticismo. Además de esta relación con el cronotipo, la personalidad ha mostrado otras asociaciones importantes con las variables estudiadas. En general, las mujeres difieren significativamente de los hombres en las dimensiones de psicoticismo y de sinceridad, pero la dimensión de la personalidad que más significativamente se asocia con la adherencia a dieta mediterránea es el neuroticismo. Puntuaciones elevadas de neuroticismo (indicadoras de una alta ansiedad, mientras que puntuaciones bajas representan estabilidad emocional), se asocian con menor adherencia a la dieta mediterránea, tanto en mujeres como en hombres. Todo ello contribuye a aportar evidencias de la elevada complejidad de la relación entre dieta y variables cardiometabólicas, que a su vez está mediada por el cronotipo y la personalidad con inter-dependencia entre ellos.

4) Tanto a nivel genético como epigenético nuestros resultados han sido muy relevantes, aportando información de la importante asociación entre variaciones genéticas en muchos genes cronobiológicos y variables de duración del sueño y cronotipo. Además, estas asociaciones se han presentado directamente con el IMC utilizando randomización mendeliana. Las variantes genéticas que se han visto más asociadas significativamente con el IMC, la duración del sueño de los días de entre semana y la de los días de fin de semana y el cronotipo han sido el rs11123853 del gen NPAS2, rs7540530 del gen RORC, rs11048980 del gen ARNTL2 y rs13025524 del gen NPAS2, respectivamente. A nivel epigenético, nuestro análisis de metilación investigando la asociación de la misma en genes circadianos con variables cronobiológicas y de fenotipos cardiometabólicos, ha sido pionero en población mediterránea. Nuestros novedosos resultados resaltan también la importante contribución epigenética en estas asociaciones, tanto a nivel de influencia de la metilación en la duración del sueño como en el cronotipo o en asociaciones con IMC y diabetes. Los sitios de metilación

que han presentado una mayor asociación significativa han sido el cg25801387-NPAS2 para el IMC y el cg21140419-BHLHE41 para la diabetes.

## 7. Bibliografía

En este capítulo se han incluido todas las referencias consultadas a lo largo de esta tesis, en orden alfabético:

Abad Blasco MA, Dolz I, Pérez J. Guía del Sueño de la Asociación española del sueño (ASENARCO). Zaragoza: ASENARCO; 2017. [en línea]. Disponible en: <http://asencarco.es/wp-content/uploads/2017/03/GuiadelSue%C3%B1o.pdf>.

Adams CD, Jordahl KM, Copeland W, Mirick DK, Song X, Sather CL, Kelsey K, Houseman A, Davis S, Randolph T, Bhatti P. Nightshift work, chronotype, and genome-wide DNA methylation in blood. *Epigenetics*. 2017; 12(10): 833-840.

Adeghate E, Lotfy M, D'Souza C, Alseiyari SM, Alsaadi AA, Qahtan SA. Hypocretin/orexin modulates body weight and the metabolism of glucose and insulin. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020; 36: e3229.

Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Resumen ALADINO 2019. Estudio sobre la alimentación, actividad física, desarrollo infantil y obesidad en España 2019. Ministerio de Consumo. [en línea]. 2019. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/ALADINO\\_ESTUDIO\\_RESUMEN.pdf](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/ALADINO_ESTUDIO_RESUMEN.pdf) [Consultado el 9 de enero de 2021].

Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P. The circadian epigenome: How metabolism talks to chromatin remodeling. *Current Opinion in Cell Biology*. 2013; 25(2): 170-176.

Aguirre-Navarrete RI. Bases anatómicas y fisiológicas del sueño. *Revista Ecuatoriana de Neurología*. 2007; 15(2-3).

Ahmed SAH, Ansari SA, Mensah-Brown EPK, Emerald BS. The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Epigenetics*. 2020; 12: 104.

Akerstedt T, Ghilotti F, Grotta A, Zhao H, Adami HO, Trolle-Lagerros Y, Bellocco R. Sleep duration and mortality – Does weekend sleep matter? *Journal of Sleep Research*. 2020; 28: e12712.

Akladios A, Azzam S, Hu Y, Feng P. Bmal1 knockdown suppresses wake and increases immobility without altering orexin A, corticotrophin-releasing hormone, or glutamate decarboxylase. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2018; 24: 549-563.

Akram U. Objective sleep and personality. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018; 14(3): 485-486.

Al Kathib HK, Harding SV, Darzi J, Pot GK. The effects of partial sleep deprivation on energy balance: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2016; 1-11.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleernan JI, Donato KA, Fruchart J-C, James WPT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640-1645.

Alexander M, Burch JB, Steck SE, Chen CF, Hurley TG, Cavicchia P, Shivappa N, Guess J, Zhang H, Youngstedt SD, Creek KE, Lloyd S, Jones K, Hebert JR. Case-Control Study of Candidate Gene Methylation and Adenomatous Polyp Formation. *International Journal of Colorectal Disease*. 2017; 32(2): 183-192.

Alexander RK, Liou YH, Knudsen NH, Starost KA, Xu C, Hyde AL, Liu S, Jacobi D, Liao NS, Lee CH. Bmal1 integrates mitochondrial metabolism and macrophage activation. *eLife*. 2020; 9: e54090.

Allebrandt KV, Roenneberg T. The search for circadian clock components in humans: new perspectives for association studies. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2008; 41: 716-721.

Allebrandt KV, Teder-Laving M, Akyol M, Pichler I, Müller-Myhsok B, Pramstaller P, Merrow M, Meitinger T, Metspalu A, Roenneberg T. CLOCK Gene Variants Associate with Sleep Duration in Two Independent Populations. *Biological Psychiatry*. 2010; 67: 1040-1047.

Allen MS, Magee CA, Vella SA. Personality, hedonic balance and the quality and quantity of sleep in adulthood. *Psychology & Health*. 2016; 31(9): 1091-1107.

Almojali AI, Almalki SA, Alothman AS, Masuadi EM, Alaqeel MK. The prevalence and association of stress with sleep quality among medical students. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2017; 7: 169-174.

Almoosawi S, Palla L, Walshe I, Vingeliene S, Ellis JG. Long Sleep Duration and Social Jetlag Are Associated Inversely with a Healthy Dietary Pattern in Adults: Results from the UK National Diet and Nutrition Survey Rolling Programme Y1-4. *Nutrients*. 2018; 10, 1131.

Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, Voortman T, Palla L, Johnston JD, Van Dam RM, Darimont C, Karagounis LG. Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health. *Advances in Nutrition*. 2019; 10: 30-42.

Aluja A, Blanch A. The Children Depression Inventory as predictor of social and scholastic competence. *European Journal of Psychological Assessment*. 2002; 18(3): 259-274.

Amara AW, Maddox MH. Epidemiology of Sleep Medicine. En: Kryger M, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6ª edición. Philadelphia: Elsevier; 2017: Chapter 62; e7: 627-637.

Andradas Aragonés E, Alfaro Latorre M, Esteban Gonzalo S, Abad Bassols A, López Rodríguez A, Campos Carrizo E, Lozano Sánchez JA y colaboradores. Hábitos de vida. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>

Antúnez JM. Circadian typology is related to emotion regulation, metacognitive beliefs and assertiveness in healthy adults. *PLoS ONE*. 2020; 15(3): e0230169.

Aouizerat BE, Byun E, Pullinger CR, Gay C, Lerdal A, Lee KA. Sleep disruption and duration are associated with variants in genes involved in energy homeostasis in adults with HIV/AIDS. *Sleep Medicine*. 2021; 82: 84-95.

Aqeel M, Forster A, Richards EA, Hennessy E, McGowan B, Bhadra A, Guo J, Gelfrand S, Delp E, Eicher-Miller HA. The Effect of Timing of Exercise and Eating on Postprandial Response in Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12: 221.

Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity*. 2009; 17(11): 2100-2102.

Arora T, Taheri S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *International Journal of Obesity*. 2015; 39: 39-44.

Asano K, Tsukada A, Takagi K, Yamada K. An insulin-inducible transcription factor, SHARP-1, repress transcription of the SIRT1 longevity gene. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2020; 22: 100743.

ASENARCO. Monasterio C, Campos F, Terán J, Marín JM, Hernández L, González M, Díaz Lobato S. ¿Puede ser apnea del sueño? Una guía sencilla para valorar si presenta riesgo de padecer apnea del sueño. Asociación española del sueño (ASENARCO) [en línea]. Disponible en: <http://asenarco.es/data/documents/Guia+de+d...pdf>

Ashbrook LH, Krystal AD, Fu YH, Ptáček LJ. Genetics of the human circadian clock and sleep homeostat. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45: 45-54.

Atlas de la diabetes de la FID Novena edición. [en línea]. 2019. [Consultado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf).

Ayuso E, Geller RJ, Wang J, Whyte J, Jenkins M. Evaluation of worldwide clinical trials by gender: An FDA perspective. *Contemporary Clinical Trials*. 2019; 80: 16-21.

Aziz M, Ali SS, Das S, Younus A, Malik R, Latif MA, Humayun C, Anugula D, Abbas G, Salami J, Valero Elizondo J, Veledar E, Nasir K. Association of Subjective and Objective Sleep Duration as well as Sleep Quality with Non-Invasive Markers of Sub-Clinical Cardiovascular Disease (CVD): A Systematic Review. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2017; 24: 208-226.

Azizzadeh-Roodpish S, Garzon MH, Mainali S. Classifying single nucleotide polymorphisms in humans. *Molecular Genetics and Genomics*. 2021; 296: 1161-1173.

Badía X, Tort M, Manganelli AG, Camps C, Díaz-Rubio E. The burden of cancer in Spain. *Clinical and Translational Oncology*. 2019; 21: 729-734.

Bah TM, Goodman J, Iliff JJ. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. *Neurotherapeutics*. 2019; 16: 554-568.

Bailey M, Silver R. Sex Differences in Circadian Timing Systems: Implications for Disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014; 35(1): 111-139.

Baker FC, Lampio L, Saaresranta T, Polo-Kantola P. Sleep and sleep disorders in the menopausal transition. *Sleep Medicine Clinics*. 2018; 13(3): 443-456.

Bakotic M, Radosevic-Vidacek B, Bjelajac AK. Morningness-eveningness and daytime functioning in university students: the mediating role of sleep characteristics. *Journal of Sleep Research*. 2017; 26, 210-218.

Baldanzi G, Hammar U, Fall T, Lindberg E, Lind L, Elmstahl S, Theorell-Haglöw J. Evening chronotype is associated with elevated biomarkers of cardiometabolic risk in the EpiHealth cohort: a cross-sectional study. *Sleep Research Society*. 2021; XX(XX): 1-10.

Banach E, Pawlak J, Kapelski P, Szczepankiewicz A, Rajewska-Rager A, Skibinska M, Czernski P, Twarowska-Hauser J, Dmitrzak-Weglarczyk M. Clock genes polymorphisms in male bipolar patients with comorbid alcohol abuse. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 241: 142-146.

Banks APW, Lai FY, Mueller JF, Jiang G, Carter S, Thai PK. Potential impact of the sewer system on the applicability of alcohol and tobacco biomarkers in wastewater-based epidemiology. *Drug Testing and Analysis*. 2018; 10: 530-538.

Banlaki Z, Elek Z, Nanasi T, Szekely A, Nemoda Z, Sasvari-Szekely M, Ronai Z. Polymorphism in the Serotonin Receptor 2a (HTR2A) Gene as Possible Predisposal Factor for Aggressive Traits. *PLoS ONE*. 2015; 10(2): e0117792.

Bannai M, Kawai N. New Therapeutic Strategy for Amino Acid Medicine: Glycine Improves the Quality of Sleep. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012; 118: 145-148.

Banno M, Harada Y, Taniguchi M, Tobita R, Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Kataoka Y, Noda A. Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2018; 6: e5172.

Bansal A, Pinney SE. DNA Methylation and its Role in the Pathogenesis of Diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2017; 18(3): 167-177.

Barbosa AA, Pedrazzoli M, Koike BDV, Tufik S. Do Caucasian and Asian clocks tick differently? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2010; 43(1): 96-99.

Barómetro del Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS) marzo 2017. Estudio nº3170. [en línea]. 2017. [Consultado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: [http://datos.cis.es/pdf/Es3170mar\\_A.pdf](http://datos.cis.es/pdf/Es3170mar_A.pdf).

Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of Sleep Timing in Caloric Intake and BMI. *Obesity*. 2011; 19: 1374-1381.

Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, Wolfe L, Siddique J, Santostasi G, Zee PC. Circadian timing and alignment in healthy adults: associations with BMI, body fat, caloric intake and physical activity. *International Journal of Obesity*. 2017; 41(2): 203-209.

Barragán R. Estudio de los factores de estilo de vida, genéticos y epigenéticos, que influyen en la obesidad y enfermedades relacionadas en población mediterránea. [Tesis doctoral]. Universitat de València. Servei de Publicacions. Valencia: 2017.

Barton SJ, Melton PE, Titcombe P, Murray R, Rauschert S, Lillycrop KA, Huang RC, Holbrook JD, Godfrey KM. In Epigenomic Studies, Including Cell-Type Adjustments in Regression Models Can Introduce Multicollinearity, Resulting in Apparent Reversal of Direction of Association. *Frontiers in Genetics*. 2019; 10:816.

Bathgate CJ, Fernández-Mendoza J. Insomnia, Short Sleep Duration and High Blood Pressure: Recent Evidence and Future Directions for the Prevention and Management of Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2018; 20:52.

Baydemir C, Ozgur EG, Balci S. Evaluation of adherence to Mediterranean diet in medical students at Kocaeli University, Turkey. *Journal of International Medical Research*. 2018; 46(4): 1585-1594.

Beaudreau SA, Spira AP, Stewart A, Kezirian EJ, Lui L-Y, Ensrud K, Redline S, Ancoli-Israel S, Stone KL. Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older black and white women. *Sleep Medicine*. 2012; 13: 36-42.

Beaulieu K, Oustric P, Alkahtani S, Alhussain M, Pedersen H, Quist JS, Faerch K, Finlayson G. Impact of Meal Timing and Chronotype on Food Reward and Appetite Control in Young Adults. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1506.

Beccuti G, Monagheddu C, Evangelista A, Ciccone G, Broglio F, Soldati L, Bo S. Timing of food intake: Sounding the alarm about metabolic impairments? A systematic review. 2017; 125: 132-141.

Becerra MB, Bol BS, Granados R, Hassija C. Sleepless in school: The role of social determinants of sleep health among college students. *Journal of American College Health*. 2020; 68(2): 185-191.

Bejaoui Y, Witte M, Abdelhady M, Eldarouti M, Abdallah NMA, Elghzaly AA, Tawhid Z, Gaballah MA, Busch H, Munz M, Wendorff M, Ellinghaus E, Franke A, Ibrahim SM. Genome-wide association study of psoriasis in an Egyptian population. *Experimental Dermatology*. 2019; 28: 623-627.

Benaich S, Mehdad S, Andaloussi Z, Boutayeb S, Alamy M, Aguenou H, Taghzouti K. Weight status, dietary habits, physical activity, screen time and sleep duration among university students. *Nutrition and Health*. 2021; 27(1): 69-78.

Benítez-Brito N. El Dietista-Nutricionista dentro del Sistema Nacional de Salud Español: abordando la desnutrición hospitalaria. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*. 2017; 21(2): 199-208.

Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin J-LD, Peppard PE. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019; 7(8): 687-698.

Benna C, Helfrich-Förster C, Rajendran S, Monticelli H, Pilati P, Nitti D, Mocellin S. Genetic variation of clock genes and cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(14): 23978-23995.

Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Medicine*. 2006; 119(12): 1005-1012.

Berdasco M, Esteller M. Clinical Epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nature*. 2019; 20: 109-127.

Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR et al; 2010. Body-mass index and mortality among 1,46 million White adults. *The New England Journal of Medicine*. 363: 2211-2219.

Berry RB, Wagner MH. Sleep Stage Nomenclature and Basic Monitoring of Sleep. En: Berry RB, Wagner MH. *Sleep Medicine Pearls*. Third Edition. Elsevier; 2015. 1-9.

Bertazzo-Silveira E, Kruger CM, De Toledo IP, Porporatti AL, Dick B, Flores-Mir C, Canto GDL. Association between sleep bruxism and alcohol, caffeine, tobacco, and drug abuse. A systematic review. *Journal of the American Dental Association*. 2016; 147(11).

Best JR, Falck RS, Landry GJ, Liu-Ambrose T. Analysis of dynamic, bidirectional associations in older adult physical activity and sleep quality. *Journal of Sleep Research*. 2019; 28: e12769.

Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circulation Research*. 2016; 118(11): 1723-1735.

Bibiloni MdM, González M, Julibert A, Llompart I, Pons A, Tur JA. Ten-Year Trends (1999-2010) of Adherence to the Mediterranean Diet among the Balearic Islands' Adult Population. *Nutrients*. 2017; 9, 749.

Bidaki R, Zarei M, Toosi AK, Shooshtari MH. A Review on Genetics of Sleep Disorders. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2012; 6(1): 12-19.

Bigini EG, Chasens ER, Conley YP, Imes CC. DNA methylation changes and improved sleep quality in adults with obstructive sleep apnea and diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2019; 7: e000707.

Binks H, Vincent GE, Gupta C, Irwin C, Khalesi S. Effects of Diet on Sleep: A Narrative Review. *Nutrients*. 2020; 12: 936.

Blum ID, Bell B, Wu MN. Time for Bed: Genetic Mechanisms Mediating the Circadian Regulation of Sleep. *Trends in Genetics*. 2018; 34(5): 379-388.

Boakye D, Wyse CA, Morales-Celis CA, Biello SM, Bailey MES, Dare S, Ward J, Gill JMR, Pell JP, Mackay DF. Tobacco exposure and sleep disturbance in 498208 UK Biobank participants. *Journal of Public Health*. 2017; 40(3): 517-526.

Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Medical Weekly*. 2014; 144: w13984.

Bozack AK, Domingo-Relloso A, Haack K, Gamble MV, Tellez-Plaza M, Umans JG, Best LG, Yracheta J, Gribble MO, Cardenas A, Francesconi KA, Goessler W, Tang WY, Fallin MD, Cole SA, Navas-Acien A. Locus-Specific Differential DNA Methylation and Urinary Arsenic: An Epigenome-Wide Association Study in Blood among Adults with Low-to-Moderate Arsenic Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2020; 128(6): 067015/1-12.

Braçe O, Duncan DT, Correa-Fernández J, Garrido-Cumbrera M. Association of sleep duration with mental health: results from a Spanish general population survey. *Sleep and Breathing*. 2021; <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02332-0>.

Brands A, Yach D. NMH Reader Issue no. 1: women and the rapid rise of non-communicable diseases. Ginebra: World Health Organization; 2002.

Briley DA, Tucker-Drob EM. Genetic and Environmental Continuity in Personality Development: A Meta-Analysis. *Psychological Bulletin*. 2014; 140(5): 1303-1331.

Broderick JE, Junghaenel DU, Schneider S, Piloni JJ, Stone AA. Pittsburgh and Epworth Sleep Scale Items: Accuracy of Ratings Across Different Reporting Periods. *Behavioral Sleep Medicine*. 2013; 11: 173-188.

Broussard JL, Van Cauter E. Disturbances of sleep and circadian rhythms: Novel risk factors for obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2016; 23(5): 353-359.

Brown LS, Doyle FJ. A dual-feedback loop model of the mammalian circadian clock for multi-input control of circadian phase. *PLoS Computational Biology*. 2020; 16(11): e1008459.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews*. 2012; 92(3): 1087-1187.

Bruce ES, Lunt L, McDonagh JE. Sleep in adolescents and young adults. 2017; 17(5): 424-428.

Brychta RJ, Arnardottir NY, Johannsson E, Wright EC, Eiriksdottir G, Gudnason V, Marinac CR, Davis M, Koster A, Caserotti P, Sveinsson T, Harris T, Chen KY. Influence of Day Length and Physical Activity on Sleep Patterns in Older Icelandic Men and Women. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016; 12(2): 203-213.

Bush CL, Blumberg JB, El-Sohemy A, Minich DM, Ordovás JM, Reed DG, Behm VAY. Toward the Definition of Personalized Nutrition: Proposal by The American Nutrition Association. *Journal of the American College of Nutrition*. 2020; 39(1): 5-15.

Byrne EM, Gehrman PR, Medland SE, Nyholt DR, Heath AC, Madden PAF, Hickie IB, Duijn CMV, Henders AK, Montgomery GW, Martin NG, Wray NR. A Genome-Wide Association Study of Sleep Habits and Insomnia. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. 2013; 0(5): 439-451.

Cade BE, Gottlieb DJ, Lauderdale DS, Bennett DA, Buchman AS, Buxbaum SG, De Jager PL, Evans DS, Fülöp T, Gharib SA, Johnson WC, Kim H, Larkin EK, Lee SK, Lim AS, Punjabi NM, Shin C, Stone KL, Tranah GJ, Weng J, Yaffe K, Zee PC, Patel SR, Zhu X, Redline S, Saxena R. Common variants in DRD2 are associated with sleep duration: the CARE consortium. *Human Molecular Genetics*. 2016; 25(1): 167-179.

Cahuana-Berrocal J, Donado-Gamez G, Barroso-Martínez L, González-Redondo N, Lizarazu-Diazgranados I, Iglesias-Acosta J. Epigenética y enfermedades crónicas no transmisibles. *Archivos de Medicina*. 2019; 15(4): 5.

Cal-Kayitmazbatir S, Kulloyluoglu-Cotul E, Growe J, Selby CP, Rhoades SD, Malik D, Oner H, Asimgil H, Francey LJ, Sancar A, Kruger WD, Hogenesch JB, Weljie A, Anafi RC, Kavakli IH. CRY1-CBS binding regulates circadian clock function and metabolism. *The FEBS Journal*. 2021; 288: 614-639.

Calabro M, Mandelli L, Crisafulli C, Lee SJ, Jun TY, Wang SM, Patkar AA, Masand PS, Benedetti F, Han C, Pae CU, Serretti A. Neuroplasticity, Neurotransmission and Brain-Related Genes in Major Depression and Bipolar Disorder: Focus on Treatment Outcomes in an Asiatic Sample. *Advances in Therapy*. 2018; 35: 1656-1670.

Calvo Fernández JR, Gianzo Citores M. Los relojes biológicos de la alimentación. *Nutrición Hospitalaria*. 2018; 35 (Nº extra 4): 33-38.

Cambor Murube M, Borregon-Rivilla E, Colmenarejo G, Aguilar-Aguilar E, Martínez JA, Ramírez De Molina A, Reglero G, Loria-Kohen V. Polymorphism of CLOCK Gene rs3749474 as a Modulator of the Circadian Evening Carbohydrate Intake Impact on Nutritional Status in an Adult Sample. *Nutrients*. 2020; 12: 1142.

Campagna MP, Xavier A, Lechner-Scott J, Maltby V, Scott RJ, Butzkueven H, Jokubaitis VG, Lea RA. Epigenome-wide association studies: current knowledge, strategies and recommendations. *Clinical Epigenetics*. 2021; 13(1): 214.

Campanini MZ, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Mediterranean Diet and Changes in Sleep Duration and Indicators of Sleep Quality in Older Adults. *SLEEP*. 2017; 40(3).

Cao M, Zhu Y, Li X, Chen Y, Ma J, Jing J. Gender-dependent association between sleep duration and overweight incidence in CHINESE school children: a national follow-up study. *BMC Public Health*. 2018; 18: 615.

Capers PL, Fobian AD, Kaiser KA, Borah R, Allison DB. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of the Impact of Sleep Duration on Adiposity and Components of Energy Balance. *Obesity Reviews*. 2015; 16(9): 771-782.

Cappuccio FP. The Role of Nocturnal Blood Pressure and Sleep Quality in Hypertension Management. *European Cardiology Review*. 2020; 15: e60.

Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010a; 33(2): 414-420.

Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep Duration and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Sleep*. 2010b; 33(5): 585-592.

Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Current Cardiology Reports*. 2017; 19: 110.

Caretto M, Giannini A, Simoncini T. An integrated approach to diagnosing and managing sleep disorders in menopausal women. *Maturitas*. 2019; 128: 1-3.

Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes and Sleep*. 2016; 29(1): 5-9.

Carralero P, Hoyos FR, Deblas A, López M. Calidad del sueño según el Pittsburgh Sleep Quality Index en una muestra de pacientes recibiendo cuidados paliativos. *Medicina Paliativa*. 2013; 20: 44-48.

Carrier J, Semba K, Deurveilher S, Drogos L, Cyr-Cronier J, Lord C, Sekerovick Z. Sex differences in age-related changes in the sleep-wake cycle. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2017; 47: 66-85.

Casale CE, Goel N. Genetic Markers of Differential Vulnerability to Sleep Loss in Adults. *Genes*. 2021; 12: 1317.

Casement MD, Harrington KM, Willer MW, Resick PA. Associations between Pittsburgh Sleep Quality Index factors and health outcomes in women with posttraumatic stress disorder. *Sleep Medicine*. 2012; 13: 752-758.

Castro-Diehl C, Wood AC, Redline S, Reid M, Johnson DA, Maras JE, Jacobs DR, Shea S, Crawford A, St-Onge M-P. Mediterranean diet pattern and sleep duration and insomnia symptoms in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep Research Society*. 2018; 1-10.

Cavaliere A, De Marchi E, Banterle A. Exploring the Adherence to the Mediterranean Diet and Its Relationship with Individual Lifestyle: The Role of Healthy Behaviors, Pro-Environmental Behaviors, Income, and Education. *Nutrients*. 2018; 10, 141.

Cedernaes J, Osler ME, Voisin S, Broman JE, Vogel H, Dickson SL, Zierath JR, Schiöth HB, Benedict C. Acute Sleep Loss Induces Tissue-Specific Epigenetic and Transcriptional Alterations to Circadian Clock Genes in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100: E1255-E1261.

Cena H, Calder PC. Defining a Healthy Diet: Evidence for the Role of Contemporary Dietary Patterns in Health and Disease. *Nutrients*. 2020; 12, 334.

Chacón-Cuberos R, Badicu G, Zurita-Ortega F, Castro-Sánchez M. Mediterranean Diet and Motivation in Sport: A Comparative Study Between University Students from Spain and Romania. *Nutrients*. 2019; 11, 30.

Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. *Annual Review of Nutrition*. 2019; 39: 291-315.

Chakravorty S, Chaudhary NS, Brower KJ. Alcohol Dependence and its Relationship with Insomnia and Other Sleep Disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016; 40(11): 2271-2282.

Chamorro R, Farías R, Peirano P. Regulación circadiana, patrón horario de alimentación y sueño: Enfoque en el problema de la obesidad. *Revista chilena de nutrición*. 2018; 45(3): 285-292.

Chang AK, Choi J. Predictors of Sleep Quality Among Young Adults in Korea: Gender Differences. *Issues in Mental Health Nursing*. 2016; 37(12): 918-928.

Chang AM, Bjornes A, Aeschbach D, Buxton OM, Gooley JJ, Anderson C, Van Reen E, Cain SW, Czeisler CA, Duffy JF, Lockley SW, Shea S, Scheer FAJL, Saxena R. Circadian Gene Variants Influence Sleep and the Sleep Electroencephalogram in Humans. *Chronobiology International*. 2016; 33(5): 561-573.

Chang AM, Duffy JF, Buxton OM, Lane JM, Aeschbach D, Anderson C, Bjornes AC, Cain SW, Cohen DA, Frayling TM, Gooley JJ, Jones SE, Klerman EB, Lockley SW, Munch M, Rajaratnam SMW, Rueger M, Rutter MK, Santhi N, Scheuermaier K, Van Reen E, Weedon MN, Czeisler CA, Scheer FAJL, Saxena R. Chronotype Genetic Variant in PER2 is Associated with Intrinsic Circadian Period in Humans. *Scientific Reports*. 2019; 9: 5350.

Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*. 2015, 4: 7.

Chang H-P, Chen Y-F, Du J-K. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2020; 36: 7-12.

Chang W-P, Chang Y-P. Meta-Analysis of Changes in Sleep Quality of Women with Breast Cancer before and after Therapy. *Breast Care*. 2020; 15: 227-235.

Chapman BP, Duberstein PR, Sörensen S, Lyness JM. Gender Differences in Five Factor Model Personality Traits in an Elderly Cohort: Extension of Robust and Surprising Findings to an Older Generation. *Personality and Individual Differences*. 2007; 43(06): 1594-1603.

Chaput J-P, Dutil C, Sampasa-Kanyinga H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? *Nature and Science of Sleep*. 2018; 10: 421-430.

Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, Scheer FAJL. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019; 30(10): 767-779.

Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer*. 2018; 26: 405-414.

Chen G, Tang Q, Yu S, Xie Y, Sun J, Li S, Chen L. The biological function of BMAL1 in skeleton development and disorders. *Life Sciences*. 2020; 253: 117636.

Chen Y, Tan F, Wei L, Li X, Lyu Z, Feng X, Wen Y, Guo L, He J, Dai M, Li N. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *BMC Cancer*. 2018; 18: 1149.

Chen Y, Wang D, Song Y, Zhang X, Jiao Z, Dong J, Lü L, Zou Z, Du W, Qu F. Functional polymorphisms in circadian positive feedback loop genes predict postsurgical prognosis of gastric cancer. *Cancer Medicine*. 2019; 8: 1919-1929.

Chen YC, Hsu PY, Hsiao CC, Lin MC. Epigenetics: A Potential Mechanism Involved in the Pathogenesis of Various Adverse Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20: 2937.

Chen WL, Chen JH. Consequences of inadequate sleep during the college years: Sleep deprivation, grade point average, and college graduation. *Preventive Medicine*. 2019; 124: 23-28.

Cherasse Y, Urade Y. Dietary Zinc Acts as a Sleep Modulator. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18: 2334.

Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2019; 92: 6-10.

Choub A, Mancuso M, Coppedè F, LoGerfo A, Orsucci D, Petrozzi L, DiCoscio E, Maestri M, Rocchi A, Bonanni E, Siciliano G, Murri L. Clock T3111C and Per2 C111G SNPs do not influence circadian rhythmicity in healthy Italian population. *Neurological Sciences*. 2011; 32: 89-93.

Chu LW, Zhu Y, Yu K, Zheng T, Chokkalingam AP, Stanczyk FZ, Gao YT, Hsing AW. Correlation between circadian gene variants and serum levels of sex steroids and insulin-like growth factor-I. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2008a; 17(11): 3268-3273.

Chu LW, Zhu Y, Yu K, Zheng T, Yu H, Zhang Y, Sesterhenn I, Chokkalingam AP, Danforth KN, Shen MC, Stanczyk FZ, Gao YT, Hsing AW. Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2008b; 11(4): 342-348.

Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Chan MS, Chung EWY, Lin WL. Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Family Practice*. 2018; 35(4): 365-375.

Ciarleglio CM, Ryckman K, Servick SV, Hida A, Robbins S, Wells N, Hicks J, Larson SA, Wiedermann JP, Carver K, Hamilton N, Kidd KK, Kidd JR, Smith JR, Friedlaender J, McMahon DG, Williams S, Summar ML, Johnson CH. Genetic Differences in Human Circadian Clock Genes Among Worldwide Populations. *Journal of Biological Rhythms*. 2008; 23(4): 330-340.

Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, Gunjal S, Farrell AM, Miller VM, Murad MH. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017; 55(3): 702-711.

Cobo-Cuenca AI, Garrido-Miguel M, Soriano-Cano A, Ferri-Morales A, Martínez-Vizcaíno V, Martín-Espinosa NM. Adherence to the Mediterranean Diet and Its Association with Body Composition and Physical Fitness in Spanish University Students. *Nutrients*. 2019; 11, 2830.

Cohen A, Colodner R, Masalha R, Haimov I. The Relationship Between Tobacco Smoking, Cortisol Secretion, and Sleep Continuity. *Substance Use & Misuse*. 2019; 54(10): 1705-1714.

Colledani D, Anselmi P, Robusto E. Using Item Response Theory for the Development of a New Short Form of the Eysenck Personality Questionnaire-Revised. *Frontiers in Psychology*. 2018; 9: 1834.

Colrain IM, Nicholas CL, Baker FC. Alcohol and the Sleeping Brain. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014; 125:415-431.

Coltell O, Asensio EM, Sorlí JV, Barragán R, Fernández-Carrión R, Portolés O, Ortega-Azorín C, Martínez-Lacruz R, González JI, Zanón-Moreno V, Gimenez-Alba I, Fitó M, Ros E, Ordovas JM, Corella D. Genome-Wide Association Study (GWAS) on Bilirubin Concentrations in Subjects with Metabolic Syndrome: Sex-Specific GWAS Analysis and Gene-Diet Interactions in a Mediterranean Population. *Nutrients*. 2019; 11(1): 90.

Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, Barragán R, González JI, Giménez-Alba IM, Zanón-Moreno V, Estruch R, Ramírez-Sabio JB, Pascual EC, Ortega-Azorín C, Ordovas JM, Corella D. Genome-Wide Association Study for Serum Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids: Exploratory Analysis of the Sex-Specific Effects and Dietary Modulation in Mediterranean Subjects with Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2020; 12(2): 310.

Conte L, Greco M, Toraldo DM, Arigliani M, Maffia M, De Benedetto M. A review of the “OMICS” for management of patients with obstructive sleep apnoea. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2020; 40: 164-172.

Contreras A. Sueño a lo largo de la vida y sus implicaciones en salud. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013; 24(3): 341-349.

Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Castañer O, Arós F, Lapetra J, Serra-Majem L, Gómez-García E, Ortega-Azorín C, Fiol M, Espino JD, Díaz-López A, Fitó M, Ros E, Ordovás JM. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovascular Diabetology*. 2016; 15:4.

Corella D, Coltell O, Asensio EM, Fernández-Carrión R, Barragán R, Martínez-Lacruz R, González JI, Sorlí JV. Guía del Sueño Saludable en el entorno universitario. Valencia: Universidad de Valencia; 2018. [en línea]. [Consultado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.upv.es/entidades/VRSC/info/TripticDormeBeViuMillor.pdf>.

Corella D, Ordovas JM. Basic Concepts in Molecular Biology Related to Genetics and Epigenetics. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2017; 70(9):744-753.

Corella D, Ordovás JM. The role of omics in precision nutrition: strengths and weaknesses. *Nutrición Hospitalaria*. 2018; 35(4): 10-18.

Costa PT, Terracciano A, McCrae RR. Gender differences in personality traits across cultures: robust and surprising findings. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2001; 81(2): 322-331.

Covassin N, Singh P. Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk: Epidemiologic and Experimental Evidence. *Sleep Medicine Clinics*. 2016; 11(1): 81-89.

Crocker A & Sehgal A. Genetic analysis of sleep. *Genes & Development*. 2010; 24: 1220-1235.

Cronin P, McCarthy MJ, Lim ASP, Salmon DP, Galasko D, Masliah E, De Jager PL, Bennett DA, Desplats P. Circadian alterations during early stages of Alzheimer's disease are associated with aberrant cycles of DNA methylation in *BMAL1*. *Alzheimer's & Dementia Journal*. 2017; 13(6): 689-700.

Cunningham PS, Ahern SA, Smith LC, da Silva Santos CS, Wager TT, Bechtold DA. Targeting of the circadian clock via *CK1 $\delta/\epsilon$*  to improve glucose homeostasis in obesity. *Scientific Reports*. 2016; 6: 29983.

Cuzzocrea F, Larcan R, Lanzarone C. Gender differences, personality and eating behaviors in non-clinical adolescents. *Eating and Weight Disorders*. 2012; 17(4): e282-e289.

da Silva AA, Bandeira de Mello RG, Schaan CW, Fuchs FD, Redline S, Fuchs SC. Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2016; 6: e008119.

da Silva FR, Guerreiro RC, Andrade HA, Stieler E, Silva A, de Mello MT. Does the compromised sleep and circadian disruption of night and shiftworkers make them highly vulnerable to 2019 coronavirus disease (COVID-19)? *Chronobiology International*. 2020; 37(5): 607-617.

Dai H, Zhang L, Cao M, Song F, Zheng H, Zhu X, Wei Q, Zhang W, Chen K. The role of polymorphisms in circadian pathway genes in breast tumorigenesis. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011; 127: 531-540.

Dai W, Kaminga AC, Tan H, Wang J, Lai Z, Wu X, Liu A. Long-term psychological outcomes of flood survivors of hard-hit areas of the 1998 Dongting Lake flood in China: Prevalence and risk factors. *PLoS ONE*. 2017; 12(2): e0171557.

Daiber A, Kröller-Schön S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Vujacic-Mirski K, Kuntic M, Bayo Jiménez MT, Helmstädter J, Steven S, Korac B, Münzel T. Environmental noise induces the release of stress hormones and inflammatory signaling molecules leading to oxidative stress and vascular dysfunction – Signatures of the internal exposome. *BioFactors*. 2019; 45(4): 495-506.

Dalmases M, Benítez ID, Mas A, García-Codina O, Medina-Bustos A, Escarrabill J, Saltó E, Buysse DJ, Roure N, Sánchez-de-la-Torre M, Rué M, Barbé F, de Batlle J. Assessing sleep health in a European population: Results of the Catalan Health Survey 2015. *PLoS ONE*. 2018; 13(4): e0194495.

Dashti HS, Follis JL, Smith CE, Tanaka T, Cade BE, Gottlieb DJ, Hruby A, Jacques PF, Lamon-Fava S, Richardson K, Saxena R, Scheer FAJL, Kovanen L, Bartz TM, Perälä MM, Jonsson A, Frazier-Wood AC, Kalafati IP, Mikkilä V, Partonen T, Lemaitre RN, Lahti J, Hernandez DG, Toft U, Johnson WC, Kanoni S, Raitakari OT, Perola M, Psaty BM, Ferrucci L, Grarup N, Highland HM, Rallidis L, Kähönen M, Havulinna AS, Siscovick DS, Rääkkönen K, Jorgensen T, Rotter JI, Deloukas P, Viikari JSA, Mozaffarian D, Linneberg A, Seppälä I, Hansen T, Salomaa V, Gharib SA, Eriksson JG, Bandinelli S, Pedersen O, Rich SS, Dedoussis G, Lehtimäki T, Ordovás JM. Habitual sleep duration is associated with BMI and macronutrient intake and may be modified by CLOCK genetic variants. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2015a; 101: 135-143.

Dashti HS, Follis JL, Smith CE, Tanaka T, Garaulet M, Gottlieb DJ, Hruby A, Jacques PF, Kieft-de Jong JC, Lamon-Fava S, Scheer FAJL, Bartz TM, Kovanen L, Wojczynski MK, Frazier-Wood AC, Ahluwalia TS, Perälä MM, Jonsson A, Muka T, Kalafati IP, Mikkilä V, Ordovás JM. Gene-Environment Interactions of Circadian-Related Genes for Cardiometabolic Traits. *Diabetes Care*. 2015b; 38: 1456-1466.

Dashti HS, Jones SE, Wood AR, Lane JM, van Hees VT, Wang H, Rhodes JA, Song Y, Patel K, Anderson SG, Beaumont RN, Bechtold DA, Bowden J, Cade BE, Garaulet M, Kyle SD, Little MA, Loudon AS, Luik AI, Scheer FAJL, Spiegelhalter K, Tyrrell J, Gottlieb DJ, Tiemeier H, Ray DW, Purcell SM, Frayling TM, Redline S, Lawlor DA, Rutter MK, Weedon MN, Saxena R. Genome-wide association study identifies genetic loci for self-reported habitual sleep duration supported by accelerometer-derived estimates. *Nature Communications*. 2019a; 10: 1100.

Dashti HS, Merino J, Lane JM, Song Y, Smith CE, Tanaka T, McKeown NM, Tucker C, Sun D, Bartz TM, Li-Gao R, Nisa H, Reutrakul S, Lemaitre RN, Alshehri TM, de Mutsert R, Bazzano L, Qi L, Knutson KL, Psaty BM, Mokk-Kanamori DO, Perica VB, Neuhouser ML, Scheer FAJL, Rutter MK, Garaulet M, Saxena R. Genome-wide association study of breakfast skipping links clock regulation with food timing. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2019b; 110: 473-484.

Dashti HS, Ordovás JM. Genetics of Sleep and Insights into Its Relationship with Obesity. *Annual Review of Nutrition*. 2021; 41: 6.1-6.30.

Dashti HS, Scheer FAJL, Jacques PF, Lamon-Fava S, Ordovás JM. Short sleep Duration and Dietary Intake: Epidemiologic Evidence, Mechanisms, and Health Implications. *Advances in Nutrition*. 2015c; 6: 648-659.

Dashti HS, Scheer FAJL, Saxena R, Garaulet M. Timing of Food Intake: Identifying Contributing Factors to Design Effective Interventions. *Advances in Nutrition*. 2019c; 10: 606-620.

Dashti HS, Smith CE, Lee YC, Parnell LD, Lai CQ, Arnett DK, Ordovás JM, Garaulet M. CRY1 circadian gene variant interacts with carbohydrate intake for insulin resistance in two independent populations: Mediterranean and North American. *Chronobiology International*. 2014; 31(5): 660-667.

Daut RA, Fonken LK. Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019; 54: 100746.

Davegardh C, García-Calzón S, Bacos K, Ling C. DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes in humans. *Molecular Metabolism*. 2018; 14: 12-25.

de Castro Correa C, Kazan de Oliveira F, Scherlon Pizzamiglio D, Paiva Ortolan EV, Theresa Weber SA. Sleep quality in medical students: a comparison across the various phases of the medical course. *Jornal Brasileiro de Neumologia*. 2017; 43(4): 285-289.

Deans C, Maggert KA. What Do You Mean, “Epigenetic”? *Genetics*. 2015; 199: 887-896.

Deary IJ, Peter A. Personality traits and personality disorders. *British Journal of Psychology*. 1998; 89: 647-661.

Debbia F, Medina-Valverde MJ, Garrido-Gutiérrez A, Rodríguez-Borrego MA, López-Soto PJ. Chronotype, general health and quality of sleep in a population of Spanish nurses. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2021; 55: e03752.

Dehghan A, Dupuis J, Barbalic M, Bis JC, Eiriksdottir G, Lu C, Pellika N, Wallaschofski H, Kettunen J, Henneman P, Baumert J, Strachan DP, Fuchsberger C, Vitart V, Wilson JF, Paré G, Naitza S, Rudock ME, Surakka I, de Geus EJC, Alizadeh BZ, Guralnik J, Shuldiner A, Tanaka T, Zee RYL, Schnabel RB, Nambi V, Kavousi M, Ripatti S, Nauck M, Smith NL, Smith AV, Sundvall J, Scheet P, Liu Y, Ruukonen A, Rose LM, Larson MG, Hooijveen RC, Freimer NB, Teumer A, Tracy RP, Launer LJ, Buring JE, Yamamoto JF, Folsom AR, Sijbrands EJG, Pankow J, Elliott P, Keaney JF, Sun W, Sarin AP, Fontes JD, Badola S, Astor BC, Hofman A, Pouta A, Werdan K, Greiser KH, Kuss O, zu Schwabedissen HEM, Thiery J, Jamshidi Y, Nolte IM, Soranzo N, Spector TD, Völzke H, Parker AN, Aspelund T, Bates D, Young L, Tsui K, Siscovick DS, Guo X, Rotter JI, Uda M, Schlessinger D, Rudan I, Hicks AA, Penninx BW, Thorand B, Gieger C, Coresh J, Willemsen G, Harris TB, Uitterlinden AG, Järvelin MR, Rice K, Radke D, Salomaa V, van Dijk KW, Boerwinkle E, Vasana RS, Ferrucci L, Gibson QD, Bandinelli S, Snieder H, Boomsma DI, Xiao X, Campbell H, Hayward C, Pramstaller PP, van Duijn CM, Peltonen L, Psaty BM, Gudnason V, Ridker PM, Homuth G, Koenig W, Ballantyne CM, Witteman JCM, Benjamin EJ, Perola M, Chasman DI. Meta-analysis of genome-wide association studies in >80,000 subjects identifies multiple loci for C-reactive protein levels. *Circulation*. 2011; 123(7): 731-738.

Deibel SH, Zelinski EL, Keeley RJ, Kovalchuk O, McDonald RJ. Epigenetic alterations in the suprachiasmatic nucleus and hippocampus contribute to age-related cognitive decline. *Oncotarget*. 2015; 6(27): 23181-23203.

del Barrio Gándara MV, Carrasco Ortiz MA, Holgado Tello FP. Análisis transversal de los cinco factores de personalidad por sexo y edad en niños españoles. *Revista Latinoamericana de Psicología*. 2006; 38(3): 567-577.

Del Barrio MV, Moreno C, López R, Olmedo M. Anxiety, depression and personality structure. *Personality and Individual Differences*. 1997; 23: 327-335.

Del Giacco L, Cattaneo C. Introduction to genomics. *Methods in Molecular Biology*. 2012; 823: 79-88.

DelRosso LM, Mogavero MP, Ferri R. Effect of Sleep Disorders on Blood Pressure and Hypertension in Children. *Current Hypertension Reports*. 2020; 22:88.

Denis D, French CC, Rowe R, Zavos HMS, Nolan PM, Parsons MJ, Gregory AM. A twin and molecular genetics study of sleep paralysis and associated factors. *Journal of Sleep Research*. 2015; 24: 438-446.

Depner CM, Stothard ER, Wright KP. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Current Diabetes Reports*. 2014; 14(7): 507.

DeZee KJ, Jackson JL, Hatzigeorgion C, Kristo D. The Epworth sleepiness scale: relationship to sleep and mental disorders in a sleep clinic. *Sleep Medicine*. 2006; 7: 327-332.

Di Renzo L, Gualtieri P, Romano L, Marrone G, Noce A, Pujia A, Perrone MA, Aiello V, Colica C, De Lorenzo A. Role of Personalized Nutrition in Chronic-Degenerative Diseases. *Nutrients*. 2019; 11: 1707.

Dibner C, Schibler H. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *Journal of Internal Medicine*. 2015; 277: 513-527.

Didikoglu A, Maharani A, Canal MM, Pendleton N, Payton A. Interactions between season of birth, chronological age and genetic polymorphisms in determining later-life chronotype. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2020a; 188: 111253.

Didikoglu A, Maharani A, Tampubolon G, Canal MM, Payton A, Pendleton N. Longitudinal sleep efficiency in the elderly and its association with health. *Journal of Sleep Research*. 2020b; 29: e12898.

Dietrich SK, Francis-Jimenez CM, Knibbs MD, Umali IL, Truglio-Londrigan M. Effectiveness of sleep education programs to improve sleep hygiene and/or sleep quality in college students: a systematic review. *JBIC Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 2016; 14(9): 108-134.

Ding C, Lim LL, Xu L, Kong APS. Sleep and Obesity. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2018; 27: 4-24.

Ding H, Liu S, Yuan Y, Lin Q, Chan P, Cai Y. Decreased expression of Bmal2 in patients with Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*. 2011; 499: 186-188.

Dinu M, Pagliai G, Giangrandi I, Colombini B, Toniolo L, Gensini G, Sofi F. Adherence to the Mediterranean diet among Italian adults: results from the web-based Medi-Lite questionnaire. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2021; 72(2): 271-279.

Diolintzi A, Panagiotakos DB, Sidossis LS. From Mediterranean diet to Mediterranean lifestyle: a narrative review. *Public Health Nutrition*. 2019; 22(14): 2703-2713.

Dmitrzak-Weglarz MP, Pawlak JM, Maciukiewicz M, Moczko J, Wilkosc M, Leszczynska-Rodziewicz A, Zaremba D, Hauser J. Clock gene variants differentiate mood disorders. *Molecular Biology Reports*. 2015; 42(1): 277-288.

Dmitrzak-Weglarz M, Pawlak J, Wilkosc M, Miechowicz I, Maciukiewicz M, Ciarkowska W, Zaremba D, Hauser J. Chronotype and sleep quality as a subphenotype in association studies of clock genes in mood disorders. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2016; 76: 32-42.

Dobrosielski DA, Papandreou C, Patil SP, Salas-Salvadó J. Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease risk. *European Respiratory Review*. 2017; 26(144).

Dochtermann NA, Schwab T, Sih A. The contribution of additive genetic variation to personality variation: heritability of personality. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2014; 282: 20142201.

Doherty A, Smith-Byrne K, Ferreira T, Holmes MV, Holmes C, Pulit SL, Lindgren CM. GWAS identifies 14 loci for device-measured physical activity and sleep duration. *Nature Communications*. 2018; 9: 5257.

Doherty R, Madigan S, Warrington G, Ellis J. Sleep and Nutrition Interactions: Implications for Athletes. *Nutrients*. 2019; 11: 182.

Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. Interrelationship between Sleep and Exercise: A Systematic Review. *Advances in Preventive Medicine*. 2017; Article ID 1364387, 14 pages.

Dolsen MR, Crosswell AD, Prather AA. Links between stress, sleep, and inflammation: are there sex differences? *Current Psychiatry Reports*. 2020; 21(2): 8.

dos Santos C, Lahorgue M. Sleep and weight-height development. *Jornal de Pediatria*. 2019; 95(S1): S2-S9.

Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons from Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017; 136(19): 1840-1850.

Druiven SJM, Riese H, Kamphuis J, Haarman BCM, Antypa N, Penninx BWJH, Schoevers RA, Meesters Y. Chronotype changes with age; seven-year follow-up from the Netherlands study of depression and anxiety cohort. *Journal of Affective Disorders*. 2021; 295: 1118-1121.

Duarte LL, Menna-Barreto L, Miguel MAL, Louzada F, Araújo J, Alam M, Areas R, Pedrazzoli M. Chronotype ontogeny related to gender. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2014; 47(4): 316-320.

Dufoo-Hurtado E, Wall-Medrano A, Campos-Vega R. Naturally-derived chronobiotics in chrononutrition. *Trends in Food Science & Technology*. 2020; 95:173-182.

Duggan KA, Friedman HS, McDevitt EA, Mednick SC. Personality and Healthy Sleep: The Importance of Conscientiousness and Neuroticism. *PLoS ONE*. 2014; 9(3): e90628.

Durán S, Crovetto M, Espinoza V, Mena F, Oñate G, Fernández M, Coñuecar S, Guerra Á, Valladares M. Caracterización del estado nutricional, hábitos alimentarios y estilos de vida de estudiantes universitarios chilenos: estudio multicéntrico. *Revista Médica de Chile*. 2017; 145: 1403-1411.

Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Mishima K, Kamei Y, Katoh M, Watanabe T, Sekimoto M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Ozeki Y, Sugishita M, Toyoshima R, Inoue Y, Yamada N, Nagase T, Ozaki N, Ohara O, Ishida N, Okawa M, Takahashi K, Yamauchi T. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome. *EMBO reports*. 2001; 2(4): 342-346.

Edwards TL, Breeyer J, Piekos JA, Velez Edwards DR. Equity in Health: Consideration of Race and Ethnicity in Precision Medicine. *Trends in Genetics*. 2020; 36(11): 807-809.

Ehlen JC, Brager AJ, Baggs J, Pinckney L, Gray CL, DeBruyne JP, Esser KA, Takahashi JS, Paul KN. Bmal1 function in skeletal muscle regulates sleep. *eLife*. 2017; 6: e26557.

Eiki I, Inoue Y. The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index. *Nihon Rinsho*. 2015; 73(6): 916-923.

Ejeda-Manzanera JM, Rodrigo-Vera M. Hábitos de alimentación y calidad de dieta en estudiantes universitarias de magisterio en relación a su adherencia a la dieta mediterránea. *Revista Española de Salud Pública*. 2021; 95: e1-14.

Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, Haukka J, Reunanen A, Aromaa A, Lönnqvist J, Partonen T. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *Journal of Circadian Rhythms*. 2009; 7: 5.

Erblang M, Drogou C, Gomez-Merino D, Metlaine A, Boland A, Deleuze JF, Thomas C, Sauvet F, Chennaoui M. The Impact of Genetic Variations in ADORA2A in the Association between Caffeine Consumption and Sleep. *Genes*. 2019; 10: 1021.

Erdem JS, Skare O, Petersen-Overleir M, Noto HO, Lie JAS, Reszka E, Peplonska B, Ziennolddiny S. Mechanisms of Breast Cancer in Shift Workers: DNA Methylation in Five Core Circadian Genes in Nurses Working Night Shifts. 2017; 8: 2876-2884.

Erren TC, Lewis P. Hypothesis: ubiquitous circadian disruption can cause cancer. *European Journal of Epidemiology*. 2019; 34: 1-4.

España RA, Scammell TE. Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. *Sleep*. 2011; 34(7): 845-858.

Espinosa-Salinas I, San-Cristobal R, Colmenarejo G, Loria-Kohen V, Molina S, Reglero G, Ramirez de Molina A, Martínez JA. Polymorphic Appetite Effects on Waist Circumference Depend on rs3749474 CLOCK Gene Variant. *Nutrients*. 2020; 12, 1846.

Estruch R, Ros E. The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2020; 21: 315-327.

Etain B, Jamain S, Milhiet V, Lajnef M, Boudebessé C, Dumaine A, Mathieu F, Gombert A, Ledudal K, Gard S, Kahn JP, Henry C, Boland A, Zelenika D, Lechner D, Lathrop M, Leboyer M, Bellivier F. Association between circadian genes, bipolar disorders and chronotypes. *Chronobiology International*. 2014; 31(7): 807-814.

Evans DS, Parimi N, Nievergelt CM, Blackwell T, Redline S, Ancoli-Israel S, Orwoll ES, Cummings SR, Stone KL, Tranah GJ. Common Genetic Variants in ARNTL and NPAS2 and at Chromosome 12p13 are Associated with Objectively Measured Sleep Traits in the Elderly. *Sleep*. 2013; 36(3): 431-446.

Eysenck HJ, Eysenck SB. Manual del EPQ-Cuestionario de personalidad para niños (EPQ-J) y adultos (EPQ-A). 1986. Madrid: TEA Ediciones, S.A; 1986. [original en inglés, 1975].

Fanzo J, Davis C. Can Diets Be Healthy, Sustainable, and Equitable? *Current Obesity Reports*. 2019; 8:495-503.

Farhud D, Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iranian Journal of Public Health*. 2018; 47(8): 1068-1076.

Fatani A, Al-Rouqi K, Al Towairky J, Ahmed AE, Al-Jahdali S, Ali Y, Al-Shimemeri A, Al-Harbi A, Baharoon S, Khan M, Al-Jahdali H. Effect of age and gender in the prevalence of excessive daytime sleepiness among a sample of the Saudi population. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2015; 5: S59-S66.

Fatima Y, Doi SAR, Najman JM, Al Mamun A. Exploring Gender Difference in Sleep Quality of Young Adults: Findings from a Large Population Study. *Clinical Medicine & Research*. 2016; 14(3-4): 138-144.

Feng D & Lazar MA. Clocks, Metabolism, and the Epigenome. *Molecular Cell*. 2012; 47(2): 158-167.

Ferguson JF, Allayee H, Gerszten RE, Ideraabdullah F, Kris-Etherton PM, Ordovás JM, Rimm EB, Wang TJ, Bennett BJ. Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation: Cardiovascular Genetics – AHA Journals*. 2016; 9: 291-313.

Fernández-Medina IM, Ruíz-Fernández MD, Hernández-Padilla JM, Granero-Molina J, Fernández-Sola C, Jiménez-Lasserrotte MdM, Lirola MJ, Cortés-Rodríguez AE, López-Rodríguez MM. Adherence to the Mediterranean Diet and Self-efficacy as Mediators in the Mediation of Sleep Quality and Grades in Nursing Students. *Nutrients*. 2020; 12, 3265.

Fernández Rouco N, Ruiz Cobo R, Santurde del Arco E, Sánchez Rodríguez JM, del Barrio del Campo JA, Ibáñez García A, Salcines Talledo I. Características de la personalidad según el género en universitarios españoles. *Revista Internacional de Psicología*. 2014; 13(2): 1-23.

Ferreira de Mello VD, Pulkkinen L, Lalli M, Kolehmainen M, Pihlajamäki J, Uusitupa M. DNA methylation in obesity and type 2 diabetes. *Annals of Medicine*. 2014; 46: 103-113.

Ferreira-Pêgo C, Rodrigues J, Costa A, Sousa B. Eating behavior: The influence of age, nutrition knowledge, and Mediterranean diet. *Nutrition and Health*. 2020; 26(4): 303-309.

Fillon A, Mathieu ME, Boirie Y, Thivel D. Appetite control and exercise: Does the timing of exercise play a role? *Physiology & Behavior*. 2020; 218: 112733.

Finlayson RA, Kelly IW, Saklofske DH. Bulimic symptomatology, body image, and personality characteristics of university men. *Psychological Reports*. 2002; 91: 496-502.

Fischer D, Lombardi DA, Marucci-Wellman H, Roenneberg T. Chronotypes in the US – Influence of age and sex. *PLoS ONE*. 2017; 12(6): e0178782.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*. 309: 71-82.

Fobian AD, Elliott L, Louie T. A Systematic Review of Sleep, Hypertension and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Current Hypertension Reports*. 2018; 20: 42.

Fong M, Caterson ID, Madigan CD. Are large dinners associated with excess weight, and does eating a smaller dinner achieve greater weight loss? A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*. 2017; 118: 616-628.

Forni D, Pozzoli U, Cagliani R, Tresoldi C, Menozzi G, Riva S, Guerini FR, Comi GP, Bolognesi E, Bresolin N, Clerici M, Sironi M. Genetic adaptation of the human circadian clock to day-length latitudinal variations and relevance for affective disorders. *Genome Biology*. 2014; 15: 499.

Francis LJ. Happiness is a thing called stable extraversion: a further examination of the relationship between the Oxford Happiness Inventory and Eysenck's dimensional model of personality and gender. *Personality and Individual Differences*. 1999; 26: 5-11.

Frank S, Gonzalez K, Lee-Ang L, Young MC, Tamez M, Mattei J. Diet and Sleep Physiology: Public Health and Clinical Implications. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8:393.

Fu A, Leaderer D, Zheng T, Hoffman AE, Stevens RG, Zhu Y. Genetic and Epigenetic Associations of Circadian Gene TIMELESS and Breast Cancer Risk. *Molecular Carcinogenesis*. 2012; 51: 923-929.

Fundación Dieta Mediterránea. Pirámide de la Dieta Mediterránea: un estilo de vida actual. [en línea]. 2010. [Consultado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: [https://dietamediterranea.com/piramidedm/piramide\\_CASTELLANO.pdf](https://dietamediterranea.com/piramidedm/piramide_CASTELLANO.pdf).

Fundación Nacional del Sueño (Estados Unidos). Recomendaciones sobre la duración del sueño. [en línea]. 2015. [Consultado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: <https://asociacioneducar.com/national-sleep-foundation>.

Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR, Brotons C, Elosua R, Fernández-Cruz A, Muñoz J, Reviriego B, Rigo F. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Revista Española de Cardiología*. 2008; 61(10): 1030-1040.

Gainé ME, Chatterjee S, Abel T. Sleep Deprivation and the Epigenome. *Frontiers in Neural Circuits*. 2018; 12: 14.

Galbete C, Contreras R, Martínez JA, Martínez-González MA, Guillén-Grima F, Martí A. Physical Activity and Sex Modulate Obesity Risk Linked to 3111T/C Gene Variant of the CLOCK Gene in an Elderly Population: The SUN Project. *Chronobiology International*. 2012; 29: 1397-1404.

Gamaldo AA, Sardina AL, Sutin A, Cruz TE, Salas RME, Gamaldo CE, Buxton OM, Andel R. Facets of personality related to sleep habits in Black adults. *Sleep Health*. 2020; 6: 232-239.

Gamble KL, Motsinger-Reif AA, Hida A, Borsetti HM, Servick SV, Ciarleglio CM, Robbins S, Hicks J, Carver K, Hamilton N, Wells N, Summar ML, McMahon DG, Johnson CH. Shift Work in Nurses: Contribution of Phenotypes and Genotypes to Adaptation. *PLoS ONE*. 2011; 6(4): e18395.

Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018; 10, 1395.

Garaigordobil M, Aliri J, Fontaneda I. Bienestar psicológico subjetivo: Diferencias de sexo, relaciones con dimensiones de personalidad y variables predictoras. *Psicología Conductual*. 2009; 17(3): 543-559.

Garaulet M. *Los relojes de tu vida*. Barcelona: Ediciones Paidós; 2017.

Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC, Ordovas JM. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based on the Mediterranean diet. *International Journal of Obesity*. 2010b; 34(3): 516-523.

Garaulet M, Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC, Ordovas JM. PERIOD2 Variants Are Associated with Abdominal Obesity, Psycho-Behavioral Factors, and Attrition in the Dietary Treatment of Obesity. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010a; 110(6): 917-921.

Garaulet M, Esteban Tardido A, Lee YC, Smith CE, Parnell LD, Ordovás JM. SIRT1 and CLOCK 3111T>C combined genotype is associated with evening preference and weight loss resistance in a behavioral therapy treatment for obesity. *International Journal of Obesity*. 2012; 36(11): 1436-1441.

Garaulet M, Gómez-Abellán P. Chronobiology and obesity. *Nutrición Hospitalaria*. 2013; 28(5): 114-120.

Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: A novel association. *Physiology & Behavior*. 2014; 134: 44-50.

Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *International Journal of Obesity*. 2013; 37(4): 604-611.

Garaulet M, Lee YC, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, Lai CQ, Ordovas JM. Genetic variants in human CLOCK associate with total energy intake and cytokine sleep factors in overweight subjects (GOLDN population). *European Journal of Human Genetics*. 2010c; 18: 364-369.

Garaulet M, Madrid JA. Methods for monitoring the functional status of the circadian system in dietary surveys studies: application criteria and interpretation of results. *Nutrición Hospitalaria*. 2015; 31(Supl.3): 279-289.

Garaulet M, Sánchez-Moreno C, Smith CE, Lee YC, Nicolás F, Ordovás JM. Ghrelin, Sleep Reduction and Evening Preference: Relationships to CLOCK 3111 T/C SNP and Weight Loss. *PLoS ONE*. 2011; 6(2): e17435.

Garaulet Aza M, Gómez Abellán P. Clock genes. Circadian rhythms and predisposition to obesity. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2016; 82: 44-54.

García-Perdomo HA, Zapata-Copete J, Rojas-Cerón CA. Sleep duration and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019; 28: 578-588.

García-Torres F, Castillo-Mayén R. Differences in Eysenck's Personality Dimensions between a Group of Breast Cancer Survivors and the General Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16: 1240.

Garfield V. Sleep duration: A review of genome-wide association studies (GWAS) in adults from 2007 to 2020. *Sleep Medicine Reviews*. 2021; 56: 101413.

Gayon J. From Mendel to epigenetics: History of genetics. *Comptes Rendus Biologies*. 2016; 339: 225-230.

Ge S, Chang C, Adler JR, Zhao H, Chang X, Gao L, Wu H, Wang J, Li N, Wang X, Gao G. Long-Term Changes in the Personality and Psychopathological Profile of Opiate Addicts after Nucleus Accumbens Ablative Surgery Are Associated with Treatment Outcome. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2013; 91: 30-44.

Gendered Innovations Project. *Nutrigenomics: analyzing factors intersecting with sex and gender* [en línea]. Stanford University (EEUU), 2003. [Consultado el 14 de diciembre de 2020]. Disponible en: <http://genderedinnovations.stanford.edu>.

Ghanemi A, Yoshioka M, St-Amand J. Broken Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis: The Surrounding Concepts. *Journal of Clinical Medicine*. 2018; 7: 453.

Gianfredi V, Nucci D, Tonzani A, Amodeo R, Benvenuti AL, Villarini M, Moretti M. Sleep disorder, Mediterranean Diet and learning performance among nursing students: inSOMNIA, a cross-sectional study. *Ann Ig*. 2018; 30: 470-481.

Gibson M, Munafò MR, Taylor AE, Treur JL. Evidence for Genetic Correlations and Bidirectional, Causal Effects Between Smoking and Sleep Behaviors. *Nicotine & Tobacco Research*. 2019; 21(6): 731-738.

Giolla EM, Kajonius PJ. Sex differences in personality are larger in gender equal countries: Replicating and extending a surprising finding. *International Journal of Psychology*. 2019; 54(6): 705-711.

Glavin EE, Matthew J, Spaeth AM. Gender Differences in the Relationship Between Exercise, Sleep, and Mood in Young Adults. *Health Education & Behavior*. 2021; 00(0): 1-13.

Godos J, Ferri R, Caraci F, Cosentino FII, Castellano S, Galvano F, Grosso G. Adherence to the Mediterranean Diet is Associated with Better Sleep Quality in Italian Adults. *Nutrients*. 2019; 11, 976.

Godos J, Grosso G, Castellano S, Galvano F, Caraci F, Ferri R. Association between diet and sleep quality: A systematic review. 2021; 57: 101430.

Goel N. Genetic Markers of Sleep and Sleepiness. *Sleep Medicine Clinics*. 2017; 12(3): 289-299.

Goelema MS, Regis M, Haakma R, van den Heuvel ER, Markopoulos P, Overeem S. Determinants of perceived sleep quality in normal sleepers. *Behavioral Sleep Medicine*. 2019; 17(4): 388-397.

Goldberg LR. Analysis of Digman's Child-Personality data: derivation of Big Five Factor Scores From Each of Six Samples. *Journal of Personality*. 2001; 69: 709-743.

Goldberg LR, Kirkpatrick SL, Yazdani N, Luttik KP, Lacki OA, Babbs RK, Jenkins DF, Johnson WE, Bryant CD. Casein kinase 1-epsilon deletion increases mu opioid receptor-dependent behaviors and binge eating. *Genes, Brain and Behavior*. 2017; 16(7): 725-738.

Golem DL, Martin-Biggers JT, Koenings MM, Davis KF, Byrd-Bredbenner C. An Integrative Review of Sleep for Nutrition Professionals. *American Society for Nutrition. Advances in Nutrition*. 2014; 5: 742-759.

Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*. 2008; 32(1): 121-128.

Gothe NP, Ehlers DK, Salerno EA, Fanning J, Kramer AF, McAuley E. Physical Activity, Sleep and Quality of Life in Older Adults: Influence of Physical, Mental and Social Well-being. *Behavioral Sleep Medicine*. 2020; 18(6): 797-808.

Gottlieb DJ, O'Connor GT, Wilk JB. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. *BMC Medical Genetics*. 2007; 8(1): S9.

Gottlieb DJ, Hek K, Chen TH, Watson NF, Eiriksdottir G, Byrne EM, Cornelis M, Warby SC, Bandinelli S, Cherkas L, Evans DS, Grabe HJ, Lahti J, Li M, Lehtimäki T, Lumley T, Marcianti KD, Pérusse L, Psaty BM, Robbins J, Tranah GJ, Vink JM, Wilk JB, Stafford JM, Bellis C, Biffar R, Bouchard C, Cade B, Curhan GC, Eriksson JG, Ewert R, Ferrucci L, Fülöp T, Gehrman PR, Goodloe R, Harris TB, Heath AC, Hernandez D, Hofman A, Hottenga JJ, Hunter DJ, Jensen MK, Johnson AD, Kähönen M, Kao L, Kraft P, Larkin EK, Lauderdale DS, Luik AI, Medici M, Montgomery GW, Palotie A, Patel SR, Pistis G, Porcu E, Quaye L, Raitakari O, Redline S, Rimm EB, Rotter JJ, Smith AV, Spector TD, Teumer A, Uitterlinden AG, Vohl MC, Widen E, Willemsen G, Young T, Zhang X, Liu Y, Blangero J, Boomsma DI, Gudnason V, Hu F, Mangino M, Martin NG, O'Connor GT, Stone KL, Tanaka T, Viikari J, Gharib SA, Punjabi NM, Räikkönen K, Völzke H, Mignot E, Tiemeier H. Novel Loci Associated with Usual Sleep Duration: The CHARGE Consortium Genome-Wide Association Study. *Molecular Psychiatry*. 2015; 20(10): 1232-1239.

Grady F, Roberts LW. Sleep Deprived and Overwhelmed: Sleep Behaviors of Medical Students in the USA. *Academic Psychiatry*. 2017; 41: 661-663.

Granados Gurrola AD. Los 10 mandamientos de la higiene del sueño para adultos (por la World Sleep Society). Elsevier. [en línea]. 2018. [Consultado el 11 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/actualidad-sanitaria/los-10-mandamientos-de-la-higiene-del-sueno-para-adultos-por-la-world-sleep-society>.

Grande Covián, F. La alimentación y la vida. Madrid: Debate; 2000.

Grandner MA, Alfonso-Miller P, Fernández-Mendoza J, Shetty S, Shenoy S, Combs D. Sleep: Important Considerations for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Current Opinion in Cardiology*. 2016; 31(5): 551-565.

Grandner MA. Epidemiology of insufficient sleep and poor sleep quality. *Sleep and Health*. 2019; 11-20.

Grandner MA, Seixas A, Shetty S, Shenoy S. Sleep Duration and Diabetes Risk: Population Trends and Potential Mechanisms. *Current Diabetes Reports*. 2016; 16(11): 106.

Gu F, Zhang H, Hyland PL, Berndt S, Gapstur SM, Wheeler W, Amos CI, Bezieau S, Bickeböller H, Brenner H, Brennan P, Chang-Claude J, Conti DV, Doherty JA, Gruber SB, Harrison TA, Hayes RB, Hoffmeister M, Houlston RS, Hung RJ, Jenkins MA, Kraft P, Lawrenson K, McKay J, Markt S, Mucci L, Phelan CM, Qu C, Risch A, Rossing MA, Wichmann HE, Shi J, Schernhammer E, Yu K, Landi MT, Caporaso NE. Inherited variation in circadian rhythm genes and risks of prostate cancer and three other cancer sites in combined cancer consortia. *International Journal of Cancer*. 2017; 141(9): 1794-1802.

Gu Z, Wang B, Zhang YB, Ding H, Zhang Y, Yu J, Gu M, Chan P, Cai Y. Association of ARNTL and PER1 genes with Parkinson´s disease: a case-control study of Han Chinese. *Scientific Reports*. 2015; 5: 15891.

Guarnieri B. Sleep disorders and cognitive alterations in women. *Maturitas*. 2019; 126: 25-27.

Guan D, Lazar MA. Interconnections between circadian clocks and metabolism. *Journal of Clinical Investigation*. 2021; 131(15): e148278.

Guillén Alcolea F, López-Gil JF, Tárraga López PJ. Adherencia a la dieta mediterránea, nivel de actividad física e insatisfacción corporal en sujetos de 16 a 50 años de la Región de Murcia. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021; 33: 10-18.

Guimarães de Azevedo P, Reis Miranda L, Souza Nicolau E, Benficia Alves R, Camargos Bicalho MA, Pereira Couto P, Versiani Ramos A, Pedra de Souza R, Longhi R, Friedman E, De Marco L, Bastos-Rodrigues L. Genetic association of the PERIOD3 (PER3) Clock gene with extreme obesity. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2021; 15: 334-338.

Gulbagci NT, Li L, Ling B, Gopinadhan S, Walsh M, Rossner M. SHARP1/DEC2 inhibits adipogenic differentiation by regulating the activity of C/EBP. *European Molecular Biology Organization Reports*. 2009; 10(1): 79-86.

Gulia KK, Kumar VM. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Japanese Psychogeriatric Society*. 2018; 18: 155-165.

- Gutiérrez Carvalho F, Delgado Cunha AM, Comiran Tonon A, dos Santos Pereira F, Matte U, Callegari-Jacques SM, Hidalgo MP. Poor sleep quality associates with self-reported psychiatric and cardiometabolic symptoms independently of sleep timing patterns in a large sample of rural and urban workers. *Journal of Sleep Research*. 2020; 29: e12969.
- Hadjimbei E, Botsaris G, Gekas V, Panayiotou AG. Adherence to the Mediterranean Diet and Lifestyle Characteristics of University Students in Cyprus: A Cross-Sectional Survey. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2016; ID 2742841, 8 páginas.
- Hale L. Epidemiology of Sleep. En: Pagel J.F., Pandi-Perumal S.R. *Primary Care Sleep Medicine. Current Clinical Practice*. Humana Press. 2007; 15-23.
- Hall MH, Brindle RC, Buysse DJ. Sleep and Cardiovascular Disease: Emerging Opportunities for Psychology. *American Psychologist*. 2018; 73(8): 994-1006.
- Hamet P, Tremblay J. Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2006; 55(Suplemento 2): S7-S12.
- Han B, Chen WZ, Li YC, Chen J, Zeng ZQ. Sleep and hypertension. *Sleep and Breathing*. 2020; 24: 351-356.
- Hao J, Hua L, Fu X, Zhang X, Zou Q, Li Y. Genome-wide DNA methylation analysis of human peripheral blood reveals susceptibility loci of diabetes-related hearing loss. *Journal of Human Genetics*. 2018; 63: 1241-1250.
- Hao R, Dong H, Zhang R, Li P, Zhang P, Zhang M, Hu J. The Relationship Between Neuroticism Fit and General Well-Being: The Mediating Effect of Psychological Resilience. *Frontiers in Psychology*. 2019; 10: 2219.
- Harris MA, Brett CE, Johnson W, Deary IJ. Personality Stability From Age 14 to Age 77 Years. *Psychology and Aging*. 2016; 31(8): 862-874.
- Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology*. 2017; 18: 83.
- Hassan I. Comparison of four sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2012; 61: 433-441.

Hayashino Y, Yamazaki S, Takegami M, Nakayama T, Sokejima S, Fukuhara S, 2010. Association between number of comorbid conditions, depression, and sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index: Results from a population-based survey. *Sleep Medicine*. 11: 366-371.

He S, Hasler BP, Chakravorty S. Alcohol and sleep-related problems. *Current Opinion in Psychology*. 2019; 30:117-122.

He Y, Jones CR, Fujiki N, Xu Y, Guo B, Holder JR, Rossner MJ, Nishino S, Fu YH. The Transcriptional Repressor DEC2 Regulates Sleep Length in Mammals. *Science*. 2009; 325(5942): 866-870.

Heath AC, Madden PAF, Slutske WS, Martin NG. Personality and the Inheritance of Smoking Behavior: A Genetic Perspective. *Behavior Genetics*. 1995; 25(2): 103-117.

Heaven P. Personality and self-reported delinquency: analysis of the “Big Five” personality dimensions. *Personality and Individual Differences*. 1996; 20: 47-54.

Henry CJ, Kaur B, Quek RYC. Chrononutrition in the management of diabetes. *Nutrition and Diabetes*. 2020; 10: 6.

Herawati K, Gayatri D. The correlation between sleep quality and levels of stress among students in Universitas Indonesia. *Enfermería Clínica*. 2019; 29(S2): 357-361.

Herforth A, Arlmond M, Álvarez-Sánchez C, Coates J, Christianson K, Muehlhoff E. A Global Review of Food-Based Dietary Guidelines. *Advances in Nutrition*. 2019; 10: 590-605.

Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, Sineiro E, Castiñeira MC, Callejas PA, Pousa L, Salgado JL, Durán C, Sánchez JJ, Fernández JR, Mojón A, Ayala DE. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *European Heart Journal*. 2019; 0: 1-12.

Hermida RC, Hermida-Ayala RG, Smolensky M. Chronotherapy for reduction of cardiovascular risk. *Medicina Clínica*. 2020; 154(12): 505-511.

- Hernán MA & Taubman SL, 2008. Does obesity shorten life? The importance of well-defined interventions to answer casual questions. *International Journal of Obesity*. 32: S8-S14.
- Hernández-Rosas F, Santiago-García J. Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. *Archivos de Medicina*. 2010; 6(2): 3.
- Hernández-Rosas F, López-Rosas CA, Saavedra-Vélez MV. Disruption of the Molecular Circadian Clock and Cancer: An Epigenetic Link. 2020; 58: 189-209.
- Hida A, Kitamura S, Katayose Y, Kato M, Ono H, Kadotani H, Uchiyama M, Ebisawa T, Inoue Y, Kamei Y, Okawa M, Takahashi K, Mishima K. Screening of Clock Gene Polymorphisms Demonstrates Association of a PER3 Polymorphism with Morningness-Eveningness Preference and Circadian Rhythm Sleep Disorder. *Scientific Reports*. 2014; 4: 6309.
- Hidalgo-Mora JJ, García-Vigara A, Sánchez-Sánchez ML, García-Pérez MA, Tarín J, Cano A. The Mediterranean diet: a historical perspective of food for health. *Maturitas*. 2020; 132: 65-69.
- Hildebrandt MAT, Reyes ME, Lin M, He Y, Nguyen SV, Hawk ET, Wu X. Germline genetic variants in the Wnt/beta-catenin pathway as predictors of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016; 25(3): 540-546.
- Hirano A, Hsu PK, Zhang L, Xing L, McMahon T, Yamazaki M, Ptáček LJ, Fu YH. DEC2 modulates orexin expression and regulates sleep. 2018; 115(13): 3434-3439.
- Hita-Contreras F, Martínez-López E, Latorre-Román PA, Garrido F, Santos MA, Martínez-Amat A. Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*. 2014; 34: 929-936.
- Hittle BM, Gillespie GL. Identifying shift worker chronotype: implications for health. *Industrial Health*. 2018; 56: 512-523.
- Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*. 1976; 4(2): 97-110.

Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, Xing W, Wang W. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*. 2018; 8(1).

Hou SJ, Tsai SJ, Kuo PH, Liu YL, Yang AC, Lin E, Lan TH. An association study in the Taiwan Biobank reveals RORA as a novel locus for sleep duration in the Taiwanese population. *Sleep Medicine*. 2020; 73: 70-75.

Hou SJ, Tsai SJ, Kuo PH, Lin WY, Liu YL, Yang AC, Lin E, Lan TH. An association study in the Taiwan Biobank elicits the GABAA receptor genes GABRB3, GABRA5, and GABRG3 as candidate loci for sleep duration in the Taiwanese population. *BMC Medical Genomics*. 2021; 14: 223.

Houseman EA, Accomando WP, Koestler DC, Christensen BC, Marsit CJ, Nelson HH, Wiencke JK, Kelsey KT. DNA methylation arrays as surrogate measures of cell mixture distribution. *BMC Bioinformatics*. 2012; 13:86.

Hower IM, Harper SA, Buford TW. Circadian Rhythms, Exercise, and Cardiovascular Health. *Journal of Circadian Rhythms*. 2018; 16(1): 1-8.

Huang BH, Hamer M, Duncan MJ, Cistulli PA, Stamatakis E. The bidirectional association between sleep and physical activity: A 6.9 years longitudinal analysis of 38,601 UK Biobank participants. *Preventive Medicine*. 2021; 143: 106315.

Hudec M, Dankova P, Solc R, Bettazova N, Cerna M. Epigenetic Regulation of Circadian Rhythm and Its Possible Role in Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 3005.

Hug E, Winzeler K, Pfaltz MC, Cajochen C, Bader K. Later Chronotype Is Associated with Higher Alcohol Consumption and More Adverse Childhood Experiences in Young Healthy Women. *Clocks & Sleep*. 2019; 1: 126-139.

Hulme B, Didikoglu A, Bradburn S, Robinson A, Canal M, Payton A, Pendleton N, Murgatroyd C. Epigenetic Regulation of BMAL1 with Sleep Disturbances and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 77: 1783-1792.

Hyder O, Mirghani MD. The effect of chronotype (morningness/eveningness) on medical student's academic achievement in Sudan. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2017; 12(6): 512-516.

Instituto Nacional de Estadística (INE). España en cifras 2019. [en línea]. 2019. [Consultado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.ine.es/prodyser/espa\\_cifras](https://www.ine.es/prodyser/espa_cifras).

Inoue A, Kawakami N, Tsuno K, Tomioka K, Nakanishi M. Organizational Justice and Psychological Distress Among Permanent and Non-permanent Employees in Japan: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2013; 20: 265-276.

Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The Role of Sleep Hygiene in Promoting Health: A Review of Empirical Evidence. *Sleep Medicine Reviews*. 2015; 22: 23-36.

Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biological Psychiatry*. 2016; 80(1): 40-52.

Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Medicine*. 2017; 32: 246-256.

Iwasaki M, Ennibi OK, Bouziane A, Erraji S, Lakhdar L, Rhissassi M, Ansai T, Yoshida A, Miyazaki H. Association between periodontitis and the Mediterranean diet in young Moroccan individuals. *Journal of Periodontal Research*. 2021; 56: 408-414.

Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutrición Hospitalaria*. 2015; 31(6): 2352-2358.

Jackson CL, Gaston SA, Liu R, Mukamal K, Rimm EB. The Relationship between Alcohol Drinking Patterns and Sleep Duration among Black and White Men and Women in the United States. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15: 557.

Jafari B. Sleep Architecture and Blood Pressure. *Sleep Medicine Clinics*. 2017; 12(2): 161-166.

Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Human Molecular Genetics*. 2017; 26(R2): R128-R138.

Jankowski KS, Díaz-Morales JF, Randler C. Chronotype, gender, and time for sex. *Chronobiology International*. 2014; 31(8): 911-916.

Jankowski KS, Dmitrzak-Weglarz M. ARNTL, CLOCK and PER3 polymorphisms – links with chronotype and affective dimensions. *Chronobiology International*. 2017; 34(8): 1105-1113.

Jansen EC, Dunietz GL, Tsimpanouli ME, Guyer HM, Shannon C, Hershner SD, O'Brien LM, Baylin A. Sleep, Diet, and Cardiometabolic Health Investigations: A Systematic Review of Analytic Strategies. *Current Nutrition Reports*. 2018; 7(4): 235-258.

Jansen EC, Dolinoy D, Peterson KE, O'Brien LM, Chervin RD, Cantoral A, Tellez-Rojo MM, Solano-Gonzalez M, Goodrich J. Adolescent sleep timing and dietary patterns in relation to DNA methylation of core circadian genes: a pilot study of Mexican youth. *Epigenetics*. 2021; 16(8): 894-907.

Jansen EC, She R, Rukstalis MM, Alexander GL. Sleep Duration and Quality in Relation to Fruit and Vegetable Intake of US Young Adults: a Secondary Analysis. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2021; 28: 177-188.

Jasani F, Seixas AA, Madondo K, Li Y, Jean-Louis G, Pagán JA. Sleep Duration and Health Care Expenditures in the United States. *Medical Care*. 2020; 58(9): 770-777.

Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *CHEST*. 2017; 152(2): 435-444.

Javid R, Momina AU, Sarwar MZ, Naqi SA. Quality of Sleep and Academic Performance among Medical University Students. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2020; 30(08): 844-848.

Jetten AM. Retinoid-related orphan receptors (RORs): critical roles in development, immunity, circadian rhythm, and cellular metabolism. *Nuclear Receptor Signaling*. 2009; 7: e003.

Jha PK, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015; 418: 74-88.

Ji X, Grandner MA, Liu J. The relationship between micronutrient status and sleep patterns: a systematic review. *Public Health Nutrition*. 2017; 20(4): 687-701.

Ji Y, Qin Y, Shu H, Li X. Methylation analyses on promoters of mPer1, mPer2, and mCry1 during perinatal development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010; 391: 1742-1747.

Jiang P, Turek FW. Timing of meals: when is as critical as what and how much. *American Journal of Physiology, Endocrinology & Metabolism*. 2017; 312: E369-E380.

Jiang S, Peng S, Yang T, Cottrell RR, Li L. Overweight and Obesity Among Chinese College Students: An Exploration of Gender as Related to External Environmental Influences. *American Journal of Men's Health*. 2018; 12(4): 926-934.

Jiang W, Hu C, Li F, Hua X, Zhang X. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Human Biology*. 2018; 45(6-8): 457-462.

Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Medicine Reviews*. 2018; 39: 25-36.

Jim HSL, Lin HY, Tyrer JP, Lawrenson K, Dennis J, Chornokur G, Chen Z, Chen AY, Permut-Wey J, Aben KKH, Anton-Culver H, Atonenkova N, Bruinsma F, Bandera EV, Bean YT, Beckmann MW, Bisogna M, Bjorge L, Bogdanova N, Brinton LA, Brooks-Wilson A, Bunker CH, Butzow R, Campbell IG, Carty K, Chang-Claude J, Cook LS, Cramer DW, Cunningham JM, Cybulski C, Dansonka-Mieszkowska A, du Bois A, Despierre E, Sieh W, Doherty JA, Dörk T, Dürst M, Easton DF, Eccles DM, Edwards RP, Ekici AB, Fasching PA, Fridley BL, Gao YT, Gentry-Maharaj A, Giles GG, Glasspool R, Goodman MT, Gronwald J, Harter P, Hasmad HN, Hein A, Heitz F, Hildebrandt MAT, Hillemanns P, Hogdall CK, Hogdall E, Hosono S, Iversen ES, Jakubowska A, Jensen A, Ji BT, Karlan BY, Kellar M, Kiemeny LA, Krakstad C, Kjaer SK, Kupryjanczyk J, Vierkant RA, Lambrechts D, Lambrechts S, Le ND, Lee AW, Lele S, Leminen A, Lester J, Levine DA, Liang D, Lim BK, Lissowska J, Lu K, Lubinski J, Lundvall L, Massuger LFAG, Matsuo K, McGuire V, McLaughlin JR, McNeish I, Menon U, Milne RL, Modugno F, Thomsen L, Moysich KB, Ness RB, Nevanlinna H, Eilber U, Odunsi K, Olson SH, Orlow I, Orsulic S, Weber RP, Paul J, Pearce CL, Pejovic T, Pelttari LM, Pike MC, Poole EM, Schernhammer E, Risch HA, Rosen B, Rossing MA, Rothstein JH, Rudolph A, Runnebaum IB, Rzepecka IK, Salvesen HB, Schwaab I, Shu XO, Shvetsov YB, Siddiqui N, Song H, Southey MC, Spiewankiewicz B, Sucheston-Campbell L, Teo SH, Terry KL, Thompson PJ, Tangen IL, Tworoger SS, van Altena AM, Vergote I, Walsh CS, Wang-Gohrke S, Wentzensen N, Whittemore AS, Wicklund KG, Wilkens LR, Wu AH, Wu X, Woo YL, Yang H, Zheng W, Ziogas A, Amankwah E, Berchuck A, Chevenix-Trench G, Schildkraut JM, Kelemen LE, Ramus SJ, Monteiro ANA, Goode EL, Narod SA, Gayther SA, Pharoah PDP, Sellers TA, Phelan CM. Common Genetic Variation in Circadian Rhythm Genes and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Journal of Genetics and Genomic Research*. 2015; 2(2): 1-23.

Jokela M, Hintsanen M, Hakulinen C, Batty GD, Nabi H, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Association of personality with the development and persistence of obesity: a meta-analysis based on individual-participant data. *Obesity Reviews*. 2013; 14: 315-323.

Jonasdottir SS, Minor K, Lehmann S. Gender differences in nighttime sleep patterns and variability across the adult lifespan: a global-scale wearables study. *Sleep*. 2021; 1-16.

Jones SE, Tyrrell J, Wood AR, Beaumont RN, Ruth KS, Tuke MA, Yaghootkar H, Hu Y, Teder-Laving M, Hayward C, Roenneberg T, Wilson JF, Del Greco F, Hicks AA, Shin C, Yun CH, Lee SK, Metspalu A, Byrne EM, Gehrman PR, Tiemeier H, Allebrandt KV, Freathy RM, Murray A, Hinds DA, Frayling TM, Weedon MN. Genome-Wide Association Analyses in 128,266 Individuals and Sleep Duration Loci. *PLoS Genetics*. 2016; 12(8): e1006125.

Jones SE, van Hees VT, Mazzotti DR, Marques-Vidal P, Sabia S, van der Spek A, Dashti HS, Engmann J, Kocevska D, Tyrrell J, Beaumont RN, Hillsdon M, Ruth KS, Tuke MA, Yaghootkar H, Sharp SA, Ji Y, Harrison JW, Freathy RM, Murray A, Luik AI, Amin N, Lane JM, Saxena R, Rutter MK, Tiemeier H, Kutalik Z, Kumari M, Frayling TM, Weedon MN, Gehrman PR, Wood AR. Genetic studies of accelerometer-based sleep measures yield new insights into human sleep behaviour. *Nature Communications*. 2019; 10: 1585.

Jung JS, Lee HJ, Cho CH, Kang SG, Yoon HK, Park YM, Moon JH, Yang HJ, Song HM, Kim L. Associations between restless legs syndrome and CLOCK and NPAS2 gene polymorphisms in schizophrenia. *Chronobiology International*. 2014; 31(7): 838-844.

Kaar JL, Luberto CM, Campbell KA, Huffman JC. Sleep, health behaviors, and behavioral interventions: Reducing the risk of cardiovascular disease in adults. *World Journal of Cardiology*. 2017; 9(5): 396-406.

Kakizaki M, Kuriyama S, Sato Y, Shimazu T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, Fukao A, Fukudo S, Tsuji I. Personality and body mass index: A cross-sectional analysis from the Miyagi Cohort Study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2008; 64: 71-80.

Kalak N, Brand S, Beck J, Holsboer-Trachsler E, Wollmer MA. Association between subjective actual sleep duration, subjective sleep need, age, body mass index, and gender in a large sample of young adults. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015; 11: 107-113.

Kalmbach DA, Schneider LD, Cheung J, Bertrand SJ, Kariharan T, Pack AI, Gehrman PR. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep*. 2017; 40(2).

Kandler C, Kornadt AE, Hagemeyer B, Neyer FJ. Patterns and Sources of Personality Development in Older Age. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2015; 109(1): 175-191.

Kang G, Han HS, Koo SH. NFIL3 is a negative regulator of hepatic gluconeogenesis. *Metabolism*. 2017; 77: 13-22.

Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, Cardinali DP. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014; 106: 182-190.

Karunakaran D, Turner AW, Duchez AC, Soubeyrand S, Rasheed A, Smyth D, Cook DP, Nikpay M, Kandiah JW, Pan C, Geoffrion M, Lee R, Boytard L, Wyatt H, Nguyen MA, Lau P, Laakso M, Ramkhelawon B, Alvarez M, Pietiläinen KH, Pajukanta P, Vanderhyden BC, Liu P, Berger SB, Gough PJ, Bertin J, Harper ME, Lusic AJ, McPherson R, Rayner KJ. RIPK1 gene variants associate with obesity in humans and can be therapeutically silenced to reduce obesity in mice. *Nature Metabolism*. 2020; 2(10): 1113-1125.

Kayaba M, Matsushita T, Enomoto M, Kanai C, Katayama N, Inoue Y, Sasai-Sakuma T. Impact of sleep problems on daytime function in school life: a cross-sectional study involving Japanese university students. *BMC Public Health*. 2020; 20: 371.

Kelley GA, Kelley KS. Exercise and sleep: a systematic review of previous meta-analyses. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2017; 10(1): 26-36.

Kelly MA, Rees SD, Hydrie MZI, Shera AS, Bellary S, O'Hare JP, Kumar S, Taheri S, Basit A, Barnett AH. Circadian Gene Variants and Susceptibility to Type 2 Diabetes: A Pilot Study. *PLoS ONE*. 2012; 7(4): e32670.

Kendzierska TB, Smith PM, Brignardello-Petersen R, Leung RS, Tomlinson GA, 2014. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 18: 321-331.

Keniry M, Dearth RK, Persans M, Parsons R. New Frontiers for the NFIL3 Bzip Transcription Factor in Cancer, Metabolism and Beyond. *Discoveries*. 2014; 2(2): e15.

Kerksick CM, Arent S, Schoenfeld BJ, Stout JR, Campbell B, Willborn CD, Taylor L, Kalman D, Smith-Ryan AE, Kreider RB, Willoughby D, Arciero PJ, VanDusseldorp TA, Ormsbee MJ, Wildman R, Greenwood M, Ziegenfuss TN, Aragon AA, JA. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. 2017; 14: 33.

Khalil M, Power N, Graham E, Deschênes SS, Schmitz N. The association between sleep and diabetes outcomes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020; 161: 108035.

Khoury S, Wang QP, Parisien M, Gris P, Bortsov AV, Linnstaedt SD, McLean SA, Tungate AS, Sofer T, Lee J, Louie T, Redline S, Kaunisto MA, Kalso EA, Munter HM, Nackley AG, Slade GD, Smith SB, Zaykin DV, Fillingim RB, Ohrbach R, Greenspan JD, Maixner W, Neely GG, Diatchenko L. Multi-ethnic GWAS and meta-analysis of sleep quality identify MPP6 as a novel gene that functions in sleep center neurons. *Sleep*. 2021; 44(3): 1-16.

Kidd KK, Bulbul O, Gurkan C, Dogan M, Dogan S, Neophytou PI, Cherni L, Gurwitz D, Speed WC, Murtha M, Kidd JR, Pakstis AJ. Genetic relationships of Southwest Asian and Mediterranean populations. *Forensic Science International: Genetics*. 2021; 53: 102528.

Kim HI, Lee HJ, Cho CH, Kang SG, Yoon HK, Park YM, Lee SH, Moon JH, Song HM, Lee E, Kim L. Association of CLOCK, ARNTL, and NPAS2 gene polymorphisms and seasonal variations in mood and behavior. *Chronobiology International*. 2015; 32(6): 785-791.

Kim HJ, Oh SY, Joo JH, Choi DW, Park EC. The Relationship between Sleep Duration and Perceived Stress: Findings from the 2017 Community Health Survey in Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16, 3208.

Kim HJ, Kim REY, Kim S, Kim SA, Kim SE, Lee SK, Lee HW, Shin C. Sex differences in deterioration of sleep properties associated with aging: a 12-year longitudinal cohort study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2021; 17(5): 964-972.

Kirkcaldy BD, Mooshage B. Personality profiles of conduct and emotionally disordered adolescents. *Personality and Individual Differences*. 1993; 15: 95-96.

Kirsch DB. There and Back Again. A Current History of Sleep Medicine. *Contemporary reviews in sleep medicine*. 2011;139(4):939-946.

Kiss Z, Ghosh PM. Circadian Rhythmicity and the influence of “clock” genes on prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2016; 23(11): T123-T134.

Kivelä L, Papadopoulos MR, Antypa N. Chronotype and Psychiatric Disorders. *Current Sleep Medicine Reports*. 2018; 4: 94-103.

Kloss JD, Perlis M, Zamzow J, Culnan E, Gracia C. Sleep, Sleep Disturbance and Fertility in Women. *Sleep Medicine Reviews*. 2015; 22: 78-87.

Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1129: 287-304.

Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort. *Chronobiology International*. 2018; 35(8): 1045-1053.

Kocevska D, Lysen TS, Dotinga A, Koopman-Verhoeff E, Luijk MPCM, Antypa N, Biermasz NR, Blokstra A, Brug J, Burk WJ, Comijs HC, Corpeleijn E, Dashti HS, de Bruin EJ, de Graaf R, Derks IPM, Dewald-Kaufmann JF, Elders PJM, Gemke RBB, Grievink L, Hale L, Hartman CA, Heijnen CJ, Huisman M, Huss A, Ikram MA, Jones SE, Velderman MK, Koning M, Meijer AM, Meijer K, Noordam R, Oldehinkel AJ, Groeniger JO, Penninx BWJH, Picavet HSJ, Pieters S, Reijneveld SA, Reitz E, Renders CM, Rodenburg G, Rutters F, Smith MC, Singh AS, Snijder MB, Stronks K, ten Have M, Twisk JWR, Van de Mheen D, van der Ende J, van der Heijden KB, van der Velden PG, van Lenthe FJ, van Litsenburg RRL, van Oostrom SH, van Schalkwijk FJ, Sheehan CM, Verheij RA, Verhulst FC, Vermeulen MCM, Vermeulen RCH, Verschuren WMM, Vrijkotte TGM, Wijga AH, Willemen AM, ter Wolbeek M, Wood AR, Xerxa Y, Bramer WM, Franco OH, Luik AI, Van Someren EJW, Tiemeier H. Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States: a systematic review and meta-analysis. *Nature Human Behaviour*. 2021; 5: 113-122.

Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Z, Stöerk S, Tokgözoğlu L, Tsioufis C, Vucic D, Wood D. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Society of Cardiology*. 2019; 26(8): 824-835.

Kovanen L, Saarikoski S, Aromaa A, Lönnqvist J, Partonen T. ARNTL (BMAL1) and NPAS2 gene variants contribute to fertility and seasonality. *PLoS ONE*. 2010; 5(4): e10007.

Kovanen L, Kaunisto M, Donner K, Saarikoski ST, Partonen T. CRY2 Genetic Variants Associate with Dysthymia. *PLoS ONE*. 2013; 8(8): e71450.

Kovanen L, Donner K, Kaunisto M, Partonen T. CRY1, CRY2 and PRKCDBP genetic variants in metabolic syndrome. *Hypertension Research*. 2015; 38: 186-192.

Kovanen L, Donner K, Kaunisto M, Partonen T. CRY1 and CRY2 genetic variants in seasonality: A longitudinal and cross-sectional study. *Psychiatry Research*. 2016; 242: 101-110.

Kraft M, Martin RJ. Chronobiology and chronotherapy in medicine. *Disease-a-Month*. 1995; 41(8): 506-575.

Kripke DF, Klimecki WT, Nievergelt CM, Rex KM, Murray SS, Shekhtman T, Tranah GJ, Loving RT, Lee HJ, Rhee MK, Shadan FF, Poceta JS, Jamil SM, Kline LE, Kelsoe JR. Circadian Polymorphisms in Night Owls, in Bipolars, and in Non-24-Hour Sleep Cycles. *Psychiatry Investigation*. 2014; 11(4): 345-362.

Kripke DF, Kline LE, Nievergelt CM, Murray SS, Shadan FF, Dawson A, Poceta JS, Cronin J, Jamil SM, Tranah GJ, Loving RT, Grizas AP, Hahn EK. Genetic variants associated with sleep disorders. *Sleep Medicine*. 2015; 16(2): 217-224.

Krishnan M, Shelling AN, Wall CR, Mitchell EA, Murphy R, McCowan LME, Thompson JMD. Gene-by-environment interactions of the CLOCK, PEMT, and GHRELIN loci with average sleep duration in relation to obesity traits using a cohort of 643 New Zealand European children. *Sleep Medicine*. 2017; 37: 19-26.

Kristicevic T, Stefan L, Sporis G. The Association between Sleep Duration and Sleep Quality with Body-Mass Index in a Large Sample of Young Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018; 15, 758.

Kroll C, Carraro Trombelli MCM, Ferreira Schultz L, El Rafihi-Ferreira R, Mastroeni MF. Association of LEP-rs7799039 and ADIPOQ-rs2241766 polymorphisms with sleep duration in preschool age children. *Sleep Medicine*. 2020; 66: 68-75.

Krueger JM, Frank M, Wisor J, Roy S. Sleep Function: Toward Elucidating an Enigma. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 28: 46-54.

Kruisbrink M, Robertson W, Ji C, Miller MA, Geleijnse JM, Cappuccio FP. Association of sleep duration and quality with blood lipids: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2017; 7: e018585.

Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. *Introduction to Chronobiology*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2018; 10: a033613.

Kurien P, Hsu PK, Leon J, Wu D, McMahon T, Shi G, Xu Y, Lipzen A, Pennacchio LA, Jones CR, Fu YH, Ptáček LJ. TIMELESS mutation alters phase responsiveness and causes advanced sleep phase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019; 116(24): 12045-12053.

Kusunose N, Akamine T, Kobayashi Y, Yoshida S, Kimoto K, Yasukochi S, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S, Kubota T. Contribution of the clock gene DEC2 to VEGF mRNA upregulation by modulation of HIF1 $\alpha$  protein levels in hypoxic MIO-M1 cells, a human cell line of retinal glial (Müller) cells. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2018; 62: 677-685.

Kwak SH, Park KS. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Experimental & Molecular Medicine*. 2016; 48: e220.

Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, Gray M, Muhyaldeen A, Gale CP, Peat GM, Cleator J, Chew-Graham C, Loke YK, Mamas MA. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2018; 7: e008552.

Kyriacou A, Evans JMM, Economides N, Kyriacou A. Adherence to the Mediterranean diet by the Greek and Cypriot population: a systematic review. *European Journal of Public Health*. 2015; 25(6): 1012-1018.

La Fauci V, Alessi V, Assefa DZ, Lo Giudice D, Calimeri S, Ceccio C, Antonuccio GM, Genovese C, Squeri R. Mediterranean diet: knowledge and adherence in Italian Young people. *Clinical Therapeutics*. 2020; 171(5): e437-443.

Landgraf D, Shostak A, Oster H. Clock genes and sleep. *European Journal of Physiology*. 2012; 463: 3-14.

Lane JM, Tare A, Cade BE, Chen TH, Punjabi NM, Gottlieb DJ, Scheer FAJL, Redline S, Saxena R. Common variants in CLOCK are not associated with measures of sleep duration in people of European ancestry from the Sleep Heart Health Study. *Biological Psychiatry*. 2013; 74(12): e33-e35.

Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, Kyle SD, Dixon WG, Bechtold DA, Gill S, Little MA, Luik A, Loudon A, Emsley R, Scheer FAJL, Lawlor DA, Redline S, Ray DW, Rutter MK, Saxena R. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nature Communications*. 2016; 7: 10889.

Lao XQ, Liu X, Deng HB, Chan TC, Ho KF, Wang F, Vermeulen R, Tam T, Wong MC, Tse LA, Chang LY, Yeoh EK. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study With 60,586 Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018; 14(1): 109-117.

Laposky A, Easton A, Dugovic C, Walisser J, Bradfield C, Turek F. Deletion of the Mammalian Circadian Clock Gene BMAL1/Mop3 Alters Baseline Sleep Architecture and the Response to Sleep Deprivation. *Sleep*. 2005; 28(4): 395-409.

Lattanzi S, Brigo F, Silvestrini M. Sleep and Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018; 20: 1721-1723.

Lau EYY, Wong ML, Ng ECW, Hui CCH, Cheung SF, Mok DSY. "Social Jetlag" in Morning-Type College Students Living On Campus: Implications for Physical and Psychological Well-being. *Chronobiology International*. 2013; 1-9.

Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk T, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circulation Research*. 2019; 124: 799-815.

Lecuve A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, Masmiquel L, Goday A, Bellido D, Lurbe E, García-Almeida JM, Tinahones FJ, García-Luna PP, Palacios E, Gargallo M, Breton I, Caixàs A, Menéndez E, Puig-Domingo M, Casanueva FF. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2017; 64(S1): 15-22.

Lee E, Takita C, Wright JL, Slifer SH, Martin ER, Urbanic JJ, Langefeld CD, Lesser GJ, Shaw EG, Hu JJ. Genome-wide enriched pathway analysis of acute post-radiotherapy pain in breast cancer patients: a prospective cohort study. *Human Genomics*. 2019; 13: 28.

Lee KA, Gay C, Byun E, Lerdal A, Pullinger CR, Aouizerat BE. Circadian Regulation Gene Polymorphisms are Associated with Sleep Disruption and Duration, and Circadian Phase and Rhythm in Adults with HIV. *Chronobiology International*. 2015; 32(9): 1278-1293.

Lee SM, Zhang Y, Tsuchiya H, Smalling R, Jetten AM, Wang L. Shp/Npas2 Axis in Regulating the Oscillation of Liver Lipid Metabolism. *Hepatology*. 2015; 61(2): 497-505.

Leproult R, Van Cauter E. Role of Sleep and Sleep Loss in Hormonal Release and Metabolism. *Endocrine Development*. 2010; 17:11-21.

Leshem R, Paoletti P, Piervincenzi C, Carducci F, Mallio CA, Errante Y, Quattrocchi CC, Ben-Soussan TD. Inward versus reward: white matter pathways in extraversion. *Personality Neuroscience*. 2019; 2: e6, 1-9.

Lesicka M, Jablonska E, Wiczorek E, Peplonska B, Gromadzinska J, Seroczynska B, Kalinowski L, Skokowski J, Reszka E. Circadian Gene Polymorphisms Associated with Breast Cancer Susceptibility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(22): 5704.

Leu HB, Chung CM, Lin SJ, Chiang KM, Yang HC, Ho HY, Ting CT, Lin TH, Sheu SH, Tsai WC, Chen JH, Yin WH, Chiu TY, Chen CI, Fann CS, Chen YT, Pan WH, Chen JW. Association of circadian genes with diurnal blood pressure changes and non-dipper essential hypertension: a genetic association with young-onset hypertension. *Hypertension Research*. 2015; 38(2): 155-162.

LeVan TD, Xiao P, Kumar G, Kupzyk K, Qiu F, Klinkebiel D, Eudy J, Cowan K, Berger AM. Genetic Variants in Circadian Rhythm Genes and Self-Reported Sleep Quality in Women with Breast Cancer. *Journal of Circadian Rhythms*. 2019; 17(1): 6, pp.1-10.

Levrán O, Randesi M, Correa da Rosa J, Ott J, Rotrosen J, Adelson M, Kreek MJ. Overlapping dopaminergic pathway genetic susceptibility to heroin and cocaine addictions in African Americans. *Annals of Human Genetics*. 2015; 79(3): 188-198.

Li J, Vitiello MV, Gooneratne N. Sleep in Normal Aging. *Sleep Medicine Clinics*. 2018; 13(1): 1-11.

Li L, Gong S, Xu C, Zhou JY, Wang KS. Sleep duration and smoking are associated with coronary heart disease among US adults with type 2 diabetes: Gender differences. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 124: 93-101.

Li L, Lok KI, Mei SL, Cui XL, Li L, Ng CH, Ungvari GS, Ning YP, An FR, Xiang YT. Sleep duration and self-rated health in Chinese university students. *Sleep and Breathing*. 2019; 23: 1351-1356.

Li L, Wang YY, Wang SB, Li L, Lu L, Ng CH, Ungvari GS, Chiu HF, Hou CL, Jia FJ, Xiang YT. Sleep duration and sleep patterns in Chinese university students: a comprehensive meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017; 13(10): 1153-1162.

Li S, Chen HW, Yu L, Saltiel AR, Lin JD. Circadian Metabolic Regulation through Crosstalk between Casein Kinase  $\delta$  and Transcriptional Coactivator PGC-1 $\alpha$ . *Molecular Endocrinology*. 2011; 25(12): 2084-2093.

Li Y, Bai W, Zhu B, Duan R, Yu X, Xu W, Wang M, Hua W, Yu W, Li W, Kou C. Prevalence and correlates of poor sleep quality among college students: a cross-sectional survey. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020; 18: 210.

Ligthart S, Vaez A, Hsu YH, Stolk R, Uitterlinden AG, Hofman A, Alizadeh BZ, Franco OH, Dehghan A. Bivariate genome-wide association study identifies novel pleiotropic loci for lipids and inflammation. *BMC Genomics*. 2016; 17: 443.

Lim ASP, Chang AM, Shulman JM, Raj T, Chibnik LB, Cain SW, Rothamel K, Benoist C, Myers AJ, Czeisler CA, Buchman AS, Bennett DA, Duffy JF, Saper CB, De Jager PL. A common polymorphism near PER1 and the timing of human behavioral rhythms. *Annals of Neurology*. 2012; 72(3): 324-334.

Lima RS, Gomes JAS, Moreira PR. An overview about DNA methylation in childhood obesity: Characteristics of the studies and main findings. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2020; 121: 3042-3057.

- Lin E, Kuo PH, Liu YL, Yang AC, Kao CF, Tsai SJ. Effects of circadian clock genes and health-related behavior on metabolic syndrome in a Taiwanese population: Evidence from association and interaction analysis. *PLoS ONE*. 2017a; 12(3): e0173861.
- Lin E, Kuo PH, Liu YL, Yang AC, Kao CF, Tsai SJ. Effects of circadian clock genes and environmental factors on cognitive aging in old adults in a Taiwanese population. *Oncotarget*. 2017b; 8(15): 24088-24098.
- Lin SH, Chen MK, Chang JH, Velmurugan BK, Annamanedi M, Su SC, Yeh KT, Yang SF. Impact of Polymorphisms in Casein Kinase I Epsilon and Environmental Factors in Oral Cancer Susceptibility. *Journal of Cancer*. 2019; 10(21): 5065-5069.
- Ling C, Rönn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2019; 29(5): 1028-1044.
- Liu HC, Hu CJ, Tang YC, Chang JG. A pilot study for circadian gene disturbance in dementia patients. 2008; 435: 229-233.
- Liu R, Wu S, Zhang B, Guo M, Zhang Y. The association between sleep duration and prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020; 99: 28(e21180).
- Liu X, Zhang Q, Shang X. Meta-Analysis of Self-Reported Daytime Napping and Risk of Cardiovascular or All-Cause Mortality. *Medical Science Monitor*. 2015; 21: 1269-1275.
- Liu Y, Chen Y, Zhang J, Liu Y, Zhang Y, Su Z. Retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\alpha$  stimulates adipose tissue inflammation by modulating endoplasmic reticulum stress. *Journal of Biological Chemistry*. 2017; 292(34): 13959-13969.
- Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Cunningham TJ, Lu H, Croft JB. Prevalence of Healthy Sleep Duration among adults – United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016: 65(6).
- Liu Z, Yu K, Zheng J, Lin H, Zhao Q, Zhang X, Feng W, Wang L, Xu J, Xie D, Zuo Z-X, Liu Z-X, Zheng Q. Dysregulation, functional implications, and prognostic ability of the circadian clock across cancers. *Cancer Medicine*. 2019; 8: 1710-1720.

Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure and hypertension: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018; 20: 592-605.

López-Bueno R, Calatayud J, Casaña J, Casajús JA, Smith L, Tully MA, Andersen LL, López-Sánchez GF. COVID-19 Confinement and Health Risk Behaviors in Spain. *Frontiers in Psychology*. 2020; 11: 1416.

López-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Circadian rhythms, food timing and obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016; 75: 501-511.

Lopez-Minguez J, Dashti HS, Madrid-Valero JJ, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA, Ordoñana JR, Garaulet M. Heritability of the timing of food intake. *Clinical Nutrition*. 2019a; 38(2): 767-773.

Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients*. 2019b; 11: 2624.

López-Soto PJ, Fabbian F, Cappadona R, Zucchi B, Manfredini F, García-Arcos A, Carmona-Torres JM, Manfredini R, Rodríguez-Borrego MA. Chronotype, nursing activity, and gender: A systematic review. *Journal of Advanced Nursing*. 2018; 00: 1-15.

Lord C, Sekerovic Z, Carrier J. Sleep regulation and sex hormones exposure in men and women across adulthood. *Pathologie Biologie*. 2014; 62: 302-310.

Loria-Kohen V, Espinosa-Salinas I, Marcos-Pasero H, Lourenço-Nogueira T, Herranz J, Molina S, Reglero G, Ramírez de Molina A. Polymorphism in the CLOCK gene may influence the effect of fat intake reduction on weight loss. *Nutrition*. 2016; 32: 453-460.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennet D, Bhalla K, Bikbov B, Abdulhak AB, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Carriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, Madntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KMV, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Panozo Rivero A, Perez Padilla R, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Popell CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, Rodriguez De Leon F, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray JL. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012; 380: 2095-2128.

Lu C, Sun H, Huang J, Yin S, Hou W, Zhang J, Wang Y, Xu Y, Xu H. Long-Term Sleep Duration as a Risk Factor for Breast Cancer: Evidence from a Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2017; Article ID 4845059, 11 pages.

Ludy MJ, Tan SY, Leone RJ, Morgan AL, Tucker RM. Weight gain in first-semester university students: Positive sleep and diet practices associated with protective effects. *Physiology & Behavior*. 2018; 194: 132-136.

Lynn R, Martin T. Gender Differences in Extraversion, Neuroticism, and Psychoticism in 37 Nations. *The Journal of Social Psychology*. 1997; 137(3): 369-373.

Madden MH, Anic GM, Thompson RC, Nabors LB, Olson JJ, Browing JE, Monteiro AN, Egan KM. Circadian pathway genes in relation to glioma risk and outcome. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(1): 25-32.

Madrid JA. Cronobiología: ritmos, relojes y tiempos. En: Discurso de ingreso del académico electo Ilmo. Sr. Dr. Juan Antonio Madrid Pérez en la Academia de Ciencias de la Región de Murcia. Murcia. [en línea]. 2019. Disponible en: [https://webs.um.es/aferr/miwiki/lib/exe/fetch.php?media=investidura\\_jamadrid\\_discursos.pdf](https://webs.um.es/aferr/miwiki/lib/exe/fetch.php?media=investidura_jamadrid_discursos.pdf).

Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, do Couto BR, Sánchez-Romera JF, Ordoñana JR. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gaceta Sanitaria*. 2017; 31(1): 18-22.

Magder S. The meaning of blood pressure. *Critical Care*. 2018; 22:257.

Magee L, Hale L. Longitudinal associations between sleep duration and subsequent weight gain: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2012; 16(3): 231-241.

Maglione JE, Nievergelt CM, Parimi N, Evans DS, Ancoli-Israel S, Stone KL, Yaffe K, Redline S, Tranah GJ. Associations of PER3 and RORA Circadian Gene Polymorphisms and Depressive Symptoms in Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2015; 23(10): 1075-1087.

Maire M, Reichert CF, Gabel V, Viola AU, Strobel W, Krebs J, Landolt HP, Bachmann V, Cajochen C, Schmidt C. Sleep ability mediates individual differences in the vulnerability to sleep loss: Evidence from a PER3 polymorphism. *Cortex*. 2014; 52: 47-59.

Makarem N, Shechter A, Carnethon MR, Mullington JM, Hall MH, Abdalla M. Sleep Duration and Blood Pressure: Recent Advances and Future Directions. *Current Hypertension Reports*. 2019; 21: 33.

Mallampalli MP, Carter CL. Exploring Sex and Gender Differences in Sleep Health: A Society for Women's Health Research Report. 2014; 23(7): 553-562.

Mamalaki E, Anastasiou CA, Ntanasi E, Tsapanou A, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, Scarmeas N, Yannakoulia M. Associations between the Mediterranean diet and sleep in older adults: Results from the Hellenic longitudinal investigation of aging and diet study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2018; 18: 1543-1548.

Mamun AA, Scott J, Najman JM, Williams GM, Alati R, Fatima Y. Generational changes in young adults' sleep duration: a prospective analysis of mother-offspring dyads. *Sleep Health*. 2020; 6: 240-245.

Mancini JG, Filion KB, Atallah R, Eisenberg MJ. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *The American Journal of Medicine*. 2016; 129: 407-415.

Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and Human Aging. *Neuron*. 2017; 94(1): 19-36.

Manfredini R, Fabbian F, Cappadona R, Modesti PA. Daylight saving time, circadian rhythms, and cardiovascular health. *Internal and Emergency Medicine*. 2018; 13: 641-646.

Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L, Prasad K, Montrose D, Fagiolini A, Friedman ES, Allen MH, Bowden CL, Calabrese J, El-Mallakh RS, Escamilla M, Faraone SV, Fossey MD, Gyulai L, Loftis JM, Hauser P, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Nierenberg A, Patel J, Sachs GS, Sklar P, Smoller JW, Laird N, Keshavan M, Thase ME, Axelson D, Birmaher B, Lewis D, Monk T, Frank E, Kupfer DJ, Devlin B, Nimgaonkar VL. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disorder*. 2009; 11(7): 701-710.

Mansour HA, Wood J, Chowdari KV, Tumuluru D, Bamne M, Monk TH, Hall MH, Buysse DJ, Nimgaonkar VL. Associations between period 3 gene polymorphisms and sleep/chronotype related variables in patients with late-life insomnia. *Chronobiology International*. 2017; 34(5): 624-631.

Mansukhani MP, Covassin N, Somers VK. Neurological Sleep Disorders and Blood Pressure: Current Evidence. *Hypertension*. 2019; 74(4): 726-732.

Manzar MD, BaHamam A, Hameed UA, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Moscovitch A, Streiner DL. Dimensionality of the Pittsburgh Sleep Quality Index: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2018; 16: 89.

Manzar MD, Zannat W, Kaur M, Hussain ME. Sleep in university students across years of university education and gender influences. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*. 2015; 27(3): 341-348.

Mao W, Zhao C, Ding H, Liang K, Xue J, Chan P, Cai Y. Pyrosequencing analysis of methylation levels of clock genes in leukocytes from Parkinson's disease patients. *Neuroscience Letters*. 2018; 668: 115-119.

Mao Y, Fu A, Hoffman AE, Jacobs DI, Jin M, Chen K, Zhu Y. The circadian gene *CRY2* is associated with breast cancer aggressiveness possibly via epigenomic modifications. *Tumor Biology*. 2015; 36: 3533-3539.

Marchena C, Bernabéu E, Iglesias MT. Are Adherence to the Mediterranean Diet, Emotional Eating, Alcohol Intake, and Anxiety Related in University Students in Spain? *Nutrients*. 2020; 12, 2224.

Marinelli M, Pappa I, Bustamente M, Bonilla C, Suarez A, Tiesler CM, Vilor-Tejedor N, Zafarmand MH, Alvarez-Pedrerol M, Andersson S, Bakermans-Kranenburg MJ, Estivill X, Evans DM, Flexeder C, Fornis J, Gonzalez JR, Guxens M, Huss A, van IJendoorn MH, Jaddoe VW, Julvez JJ, Lahti J, López-Vicente M, Lopez-Espinosa MJ, Manz J, Mileva-Seitz VR, Perola M, Pesonen AK, Rivadeneira F, Salo PP, Shahand S, Schulz H, Standl M, Thiering E, Timpson NJ, Torrent M, Uitterlinden AG, Smith GD, Estarlich M, Heinrich J, Rääkkönen K, Vrijkotte TG, Tiemeier H, Sunyer J. Heritability and Genome-Wide Association Analyses of Sleep Duration in Children: The EAGLE Consortium. *Sleep*. 2016; 39(10): 1859-1869.

Marino M, Li Y, Rueschman MN, Winkelman JW, Ellenbogen JM, Solet JM, Dulin H, Berkman LF, Buxton OM. Measuring Sleep: Accuracy, Sensitivity, and Specificity of Wrist Actigraphy Compared to Polysomnography. *Sleep*. 2013; 36(11): 1747-1755.

Martin T, Kirkcaldy B. Gender differences on the EPQ-R and attitudes to work. *Personality and Individual Differences*. 1998; 24(1): 1-5.

Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2015; 58(1): 50-60.

Martínez-González MA, Buil-Cosiales P, Corella D, Bulló M, Fitó M, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Wärnberg J, López-Miranda J, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Tur JA, Tinahones F, Serra-Majem L, Martín V, Lapetra J, Vázquez C, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Ros E, Fernández-Aranda F, Botella C, Portillo MP, Lamuela-Raventós RM, Marcos A, Sáez G, Gómez-Gracia E, Ruiz-Canela M, Toledo E, Alvarez-Alvarez I, Díez-Espino J, Sorlí JV, Basora J, Castañer O, Schröder H, Navarrete-Muñoz EM, Zulet MA, García-Rios A, Salas-Salvadó J; PREDIMED-Plus Study Investigators. Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *International Journal of Epidemiology*. 2019; 48(2):387-388.

Martínez Hernández JA, Cámara Hurtado M, Giner Pons RM, González Fandos E, López García E, Mañes Vinuesa J, Portillo Baquedano MdP, Rafecas Martínez M, Gutiérrez González E, García Solano M, Domínguez Díaz L. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) de revisión y actualización de las Recomendaciones Dietéticas para la población española. *Revista del Comité Científico de la AESAN*. 2020; 32: 11-58.

Martínez-Lacoba R, Pardo-García I, Amo-Saus E, Escribano-Sotos F. Social determinants of food group consumption based on Mediterranean diet pyramid: A cross-sectional study of university students. *PLoS ONE*. 2020; 15(1): e0227620.

Martínez-Nicolás A, Martínez-Madrid MJ, Almada-Pagan PF, Bonmati-Carrión MA, Madrid JA, Rol MA. Assessing Chronotypes by Ambulatory Circadian Monitoring. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10: 1396.

Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020, 17, 2227.

Masri S, Sassone-Corsi P. The Emerging Link between Cancer, Metabolism and Circadian Rhythms. *Nature Medicine*. 2018; 24(12): 1795-1803.

Matricciani L, Bin YS, Lallukka T, Kronholm E, Dumuid D, Paquet C, Olds T. Past, present, and future: trends in sleep duration and implications for public health. *Sleep Health*. 2017; 3: 317-323.

Maukonen M, Kanerva N, Partonen T, Kronholm E, Tapanainen H, Kontto J, Männistö S. Chronotype Differences in Timing of Energy and Macronutrient Intakes: A Population-Based Study in Adults. *Obesity*. 2017; 25: 608-615.

Maukonen M, Havulinna AS, Männistö S, Kanerva N, Salomaa V, Partonen T. Genetic Associations of Chronotype in the Finnish General Population. *Journal of Biological Rhythms*. 2020; 5(35): 501-511.

Maury E. Off the Clock: From Circadian Disruption to Metabolic Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20: 1597.

Mazri FH, Manaf ZA, Shahar S, Ludin AFM. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17: 68.

Mazzoccoli G, Paziienza V, Panza A, Valvano MR, Benegiamo G, Vinciguerra M, Andriulli A, Piepoli A. ARNTL2 and SERPINE1: potential biomarkers for tumor aggressiveness in colorectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2012a; 138: 501-511.

Mazzoccoli G, Paziienza V, Vinciguerra M. Clock Genes and Clock-Controlled Genes in the Regulation of Metabolic Rhythms. *Chronobiology International*. 2012b; 29(3): 227-251.

Mazzoccoli G, Laukkanen MO, Vinciguerra M, Colangelo T, Colantuoni V. A Timeless Link Between Circadian Patterns and Disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2016; 22(1): 68-81.

McAdams DP, Olson BD. Personality Development: Continuity and Change Over the Life Course. *Annual Review of Psychology*. 2010; 61: 517-542.

McDermott M, Brown DL, Chervin RD. Sleep disorders and the risk of stroke. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018; 18(7): 523-531.

McGrath CL, Glatt SJ, Sklar P, Le-Niculescu H, Kuczenski R, Doyle AE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Niculescu AB, Tsuang MT. Evidence for genetic association of RORB with bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2009; 9: 70.

McHill AW, Phillips AJK, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, Garaulet M, Scheer FAJL, Klerman EB. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 106: 1213-1219.

McKnight-Eily LR, Liu Y, Wheaton AG, Croft JB, Perry GS, Okoro CA, Strine T. Morbidity and Mortality Weekly Report. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2011; 60(8): 233-268.

McMahon DM, Burch JB, Wirth MD, Youngstedt SD, Hardin JW, Hurley TG, Blair SN, Hand GA, Shook RP, Drenowatz C, Burgess S, Hebert JR. Persistence of Social Jetlag and Sleep Disruption in Healthy Young Adults. *Chronobiology International*. 2018; 35(3): 312-328.

McMahon DM, Burch JB, Youngstedt SD, Wirth MD, Hardin JW, Hurley TG, Blair SN, Hand GA, Shook RP, Drenowatz C, Burgess S, Hebert JR. Relationship between chronotype, social jet lag, sleep, obesity and blood pressure in healthy young adults. *Chronobiology International*. 2019; 36(4): 493-509.

Medic G, Wille M, Hemels MEH. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nature and Science of Sleep*. 2017; 9: 151-161.

Mehra R, Patel SR. To Nap or Not to Nap: That is the Question. *Sleep*. 2012; 35(7): 903-904.

Mehta N, Shafi F, Bhat A. Unique Aspects of Sleep in Women. *Missouri Medicine*. 2015; 112(6): 430-434.

Menotti A, Puddu PD. How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: A 50-year Journey. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015; 25: 245-252.

Mensah GA, Jaquish C, Srinivas P, Papanicolaou GJ, Wei GS, Redmond N, Roberts MC, Nelson C, Aviles-Santa L, Puggal M, Green Parker MC, Minear MA, Barfield W, Fenton KN, Boyce CA, Engelgau MM, Khoury MJ. Emerging Concepts in Precision Medicine and Cardiovascular Diseases in Racial and Ethnic Minority Populations. *Circulation Research*. 2019; 125(1): 7-13.

Merikanto I, Kronholm E, Peltonen M, Laatikainen T, Lahti T, Partonen T. Relation of Chronotype to Sleep Complaints in the General Finnish Population. *Chronobiology International*. 2012; 29(3): 311-317.

Merikanto I, Partonen T. Increase in eveningness and insufficient sleep among adults in population-based cross-sections from 2007 to 2017. *Sleep Medicine*. 2020; 75: 368-379.

Merino Andréu M, Álvarez Ruiz de Larrinaga A, Madrid Pérez JA, Martínez Martínez MA, Puertas Cuesta FJ, Asencio Guerra AJ, Romero Santo-Tomás O, Jurado Luque MJ, Segarra Isern FJ, Canet Sanz T, Giménez Rodríguez P, Terán Santos J, Alonso Álvarez ML, García-Borreguero Díaz-Varela D, Barriuso Esteban B. Sueño saludable: evidencias y guías de actuación. Documento oficial de la Sociedad Española de Sueño. *Revista de Neurología*. 2016; 63(Suplemento 2): S1-S27.

Mesas AE, Hagen EW, Peppard PE. The bidirectional association between physical activity and sleep in middle-aged and older adults: a prospective study based on polysomnography. *Sleep Research Society*. 2018; 41(9): 1-9.

Meyer KA, Wall MM, Larson NI, Laska MN, Neumark-Sztainer D. Sleep duration and body mass index in a sample of young adults. *Obesity*. 2012; 20(6): 1279-1287.

Meyrel M, Rolland B, Geoffroy PA. Alterations in circadian rhythms following alcohol use: A systematic review. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biology Psychiatry*. 2020; 99: 109831.

Miaskowski C, Dodd M, Paul SM, West C, Hamolsky D, Abrams G, Cooper BA, Elboim C, Neuhaus J, Schmidt BL, Smoot B, Aouizerat BE. Lymphatic and Angiogenic Candidate Genes Predict the Development of Secondary Lymphedema following Breast Cancer Surgery. *PLoS ONE*. 2013; 8(4): e60164.

Mieziene B, Emeljanovas A, Fatkulina N, Stukas R. Dietary Pattern and Its Correlates among Lithuanian Young Adults: Mediterranean Diet Approach. *Nutrients*. 2020; 12, 2025.

Mikulska AA, Grzelak T, Pelczynska M, Bogdanski P, Czyzewska K. Assessment of Selected Clock Proteins (CLOCK and CRY1) and Their Relationship with Biochemical, Anthropometric, and Lifestyle Parameters in Hypertensive Patients. *Biomolecules*. 2021; 11: 517.

Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campion J, Martínez JA, Ordovás JM, Garaulet M. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiology International*. 2012; 29(9): 1180-1194.

Milagro FI, Martínez JA. Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones. *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*. 2013; 6(3): 108-114.

Miller MA, Mehta N, Clark-Bilodeau C, Bourjeily G. Sleep Pharmacotherapy for Common Sleep Disorders in Pregnancy and Lactation. *CHEST*. 2020; 157(1): 184-197.

Minami Y, Hosokawa T, Nakaya N, Sugawara Y, Nishino Y, Kakugawa Y, Fukao A, Tsuji I. Personality and breast cancer risk and survival: the Miyagi Cohort Study. *Breast Cancer Research Journal*. 2015; 150: 675-684.

Miner B, Kryger MH. Sleep in the Aging Population. *Sleep Medicine Clinics*. 2017; 12(1):31-38.

Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Saitoh H, Mishima M. The 3111T/C polymorphism of hClock is associated with evening preference and delayed sleep timing in a Japanese population sample. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*. 2005; 133B (1): 101-104.

Mito N, Fujimoto E, Sasaki S. Association of chronotype as assessed by the midpoint of sleep with the dietary intake and health-related quality of life for elderly Japanese women. *Journal of nutritional science*. 2021; 10(e25): 1-9.

Miyagawa T, Tokunaga K. Genetics of narcolepsy. *Human Genome Variation*. 2019; 6: 4.

Miyazaki K, Kawamoto T, Tanimoto K, Nishiyama M, Honda H, Kato Y. Identification of Functional Hypoxia Response Elements in the Promoter Region of the DEC1 and DEC2 Genes. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002; 277(49): 47014-47021.

Mocellin S, Tropea S, Benna C, Rossi CR. Circadian pathway genetic variation and cancer risk: evidence from genome-wide association studies. *BMC Medicine*. 2018; 16: 20.

Molinaro A, Caesar R, L'homme L, Koh A, Stahlman M, Staels B, Bäckhed F. Liver-specific ROR $\alpha$  deletion does not affect the metabolic susceptibility to western style diet feeding. *Molecular Metabolism*. 2019; 23: 82-87.

Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 25: 52-73.

Möller-Levet CS, Archer SN, Bucca G, Laing EE, Slak A, Kabijo R, Lo JCY, Santhi N, von Schantz M, Smith CP, Dijk DJ. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013; 25: E1132-E1141.

Mong JA, Cusmano DM. Sex differences in sleep: impact of biological sex and sex steroids. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2016; 371: 20150110.

Monsees GM, Kraft P, Hankinson SE, Hunter DJ, Schernhammer ES. Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers. *International Journal of Cancer*. 2012; 131(11): 2547-2552.

Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, Roveda E. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 2021; 11: 487.

Morales-Santana S, Morell S, Leon J, Carazo-Gallego A, Jimenez-Lopez JC, Morell M. An Overview of the Polymorphisms of Circadian Genes Associated With Endocrine Cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2019; 10: 104.

Morgan K, Hartescu I. Sleep duration and all-cause mortality: links to physical activity and prefrailty in a 27-year follow up of older adults in the UK. *Sleep Medicine*. 2019; 54: 231-237.

Morovatdar N, Ebrahimi N, Rezaee R, Poorzand H, Tork MAB, Sahebkar A. Sleep Duration and Risk of Atrial Fibrillation: a Systematic Review. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2019; 11(6).

Mosing MA, Medland SE, McRae A, Landers JG, Wright MJ, Martin NG. Genetic Influences on Life Span and Its Relationship to Personality: A 16-Year Follow-Up Study of a Sample of Aging Twins. *Psychosomatic Medicine*. 2012; 74: 16-22.

Mozaffarian D. Dietary and Policy Priorities for Cardiovascular Disease, Diabetes, and Obesity – A Comprehensive Review. *Circulation*. 2016; 133(2): 187-225.

Mukherjee S, Saxena R, Palmer LJ. The genetics of obstructive sleep apnea. *Respirology*. 2018; 23(1): 18-27.

Muñoz JSG, Cañavate R, Hernández CM, Cara-Salmerón V, Morante JJH. The association among chronotype, timing of food intake and food preferences depends on body mass status. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 71(6): 736-742.

Muscogiuri G, Barrea L, Annunziata G, Di Somma C, Laudisio D, Colao A, Savastano S. Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019; 59(13): 2158-2165.

Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L, Di Matteo R, Laudisio D, Pugliese G, Savastano S, Colao A. Sleep Quality in Obesity: Does Adherence to the Mediterranean Diet Matter? *Nutrients*. 2020; 12, 1364.

Nagata T, Minami K, Yamamoto M, Hiraki T, Idogawa M, Fujimoto K, Kageyama S, Tabata K, Kawahara K, Ueda K, Ikeda R, Kato Y, Komatsu M, Tanimoto A, Furukawa T, Sato M. BHLHE41/DEC2 Expression Induces Autophagic Cell Death in Lung Cancer Cells and Is Associated with Favorable Prognosis for Patients with Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 11509.

Nakaya N, Tsubono Y, Hosokawa T, Nishino Y, Ohkubo T, Hozawa A, Shibuya D, Fukudo S, Fukao A, Tsuji I, Hisamichi S. Personality and the Risk of Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(11): 799-805.

Narita M, Tanji F, Tomata Y, Mori K, Tsuji I. The Mediating Effect of Lifestyle Behaviors on the Association Between Personality Traits and Cardiovascular Disease Mortality Among 29,766 Community-Dwelling Japanese. *Psychosomatic Medicine*. 2020; 82: 74-81.

Nascimento Ferreira MV, Goumidi L, Barbosa Carvalho H, De Moraes ACF, Santaliestra-Pasías AM, Kafatos A, Molnar D, Lambrinou CP, De Henauw S, Gutierrez A, Censi L, Marcos A, Widhalm K, Gottrand F, Gonzalez-Gross M, Meirhaeghe A, Moreno LA. Associations between REV-ERB $\alpha$ , sleep duration and body mass index in European adolescents. *Sleep Medicine*. 2018; 46: 56-60.

Nedeltcheva AV, Scheer FAJL. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2014; 21(4): 293-298.

Negri Rique GL, Fernandes Filho GMC, Cavalcante Ferreira AD, de Sousa-Muñoz RL. Relationship between chronotype and quality of sleep in medical students at the Federal University of Paraiba, Brazil. *Sleep Science*. 2014; 7: 96-102.

Nicholas B, Rudrasingham V, Nash S, Kirov G, Owen MJ, Wimpory DC. Association of Per1 and Npas2 with autistic disorder: support for the clock genes/social timing hypothesis. *Molecular Psychiatry*. 2007; 12(6): 581-592.

Niedzwiecki MM, Walker DI, Vermeulen R, Chadeau-Hyam M, Jones DP, Miller GW. The Exposome: Molecules to Population. *The Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2019; 59: 107-127.

Nielsen R, Akey JM, Jakobsson M, Pritchard JK, Tishkoff S, Willerslev E. Tracing the peopling of the world through genomics. *Nature*. 2017; 541(7637): 302-310.

Nigg CR, Burbank PM, Padula C, Dufresne R, Rossi JS, Velicer WF, Laforge RG, Prochaska JO. Stages of change across ten health risk behaviors for older adults. *The Gerontologist*. 1999; 39: 473-482.

Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, Suzuki S, Kitajima T, Bhardwaj K, Kuriyama S, Nakayama M. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Medicine*. 2014; 15: 422-429.

Nishiyama T, Nakatochi M, Goto A, Iwasaki M, Hachiya T, Sutoh Y, Shimizu A, Wang C, Tanaka H, Watanabe M, Hosono A, Tamai Y, Yamada T, Yamaji T, Sawada N, Fukumoto K, Otsuka K, Tanno K, Tomita H, Kojima K, Nagasaki M, Hozawa A, Hishida A, Sasakabe T, Nishida Y, Hara M, Ito H, Oze I, Nakamura Y, Mikami H, Ibusuki R, Takezaki T, Koyama T, Kuriyama N, Endoh K, Kuriki K, Turin TC, Naoyuki T, Katsuura-Kamano S, Uemura H, Okada R, Kawai S, Naito M, Momozawa Y, Kubo M, Sasaki M, Yamamoto M, Tsugane S, Wakai K, Suzuki S. Genome-wide association meta-analysis and Mendelian randomization analysis confirm the influence of ALDH2 on sleep duration in the Japanese population. *Sleep*. 2019; 42(6): 1-11.

Nowakowska-Domagala K, Mokros L, Jablkowska-Gorecka K, Grzelinska J, Pietras T. The relationship between chronotype and personality among patients with alcohol dependence syndrome: Pilot study. *Chronobiology International*. 2016; 33(10): 1351-1358.

Nurmik M, Ullmann P, Rodriguez F, Haan S, Letellier E. In search of definitions: Cancer-associated fibroblasts and their markers. *International Journal of Cancer*. 2020; 146: 895-905.

O'Callaghan F, Muurlink O, Reid N. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2018; 11: 263-271.

Oda H. Chrononutrition. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2015; 61: S92-S94.

Oelsner KT, Guo Y, To SBC, Non AL, Barkin SL. Maternal BMI as a predictor of methylation of obesity-related genes in saliva samples from preschool-age Hispanic children at-risk for obesity. *BMC Genomics*. 2017; 18:57.

Oftedal S, Vandelanotte C, Duncan MJ. Patterns of Diet, Physical Activity, Sitting and Sleep Are Associated with Socio-Demographic, Behavioural, and Health-Risk Indicators in Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019; 16: 2375.

Ogilvie RP, Patel SR. The Epidemiology of Sleep and Obesity. *Sleep Health*. 2017; 3(5): 383-388.

Ogilvie RP, Patel RS. The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2019; 18(10): 82.

Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Medicine*. 2010; 11: 1010-1018.

Ohseto H, Ishikuro M, Kikuya M, Obara T, Igarashi Y, Takahashi S, Kikuchi D, Shigihara M, Yamanaka C, Miyashita M, Mizuno S, Nagai M, Matsubara H, Sato Y, Metoki H, Tachibana H, Maeda-Yamamoto M, Kuriyama S. Relationships among personality traits, metabolic syndrome, and metabolic syndrome scores: The Kakegawa cohort study. *Journal of Psychosomatic Research*. 2018; 107: 20-25.

Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. *Current Nutrition Reports*. 2014; 3: 204-212.

Ollila HM, Kettunen J, Pietiläinen O, Aho V, Silander K, Kronholm E, Perola M, Lahti J, Rääkkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Partonen T, Kaprio J, Salomaa V, Raitakari O, Lehtimäki T, Sallinen M, Härmä M, Porkka-Heiskanen T, Paunio T. Genome-wide association study of sleep duration in the Finnish population. *Journal of Sleep Research*. 2014; 23: 609-618.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. Datos y cifras. [en línea]. 2020. [Consultado el 9 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 10 datos sobre la obesidad. [en línea]. 2017a. [Consultado el 9 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>.

Organización Mundial de la Salud (OMS). World Health Data. Indicators. Prevalence of obesity among adults. [en línea]. 2017b. [Consultado el 9 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi=-30-\(crude-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi=-30-(crude-estimate)-(-)).

Organización Mundial de la Salud (OMS). Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. [en línea]. 2020. [Consultado el 12 de enero de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Preguntas y respuestas sobre la hipertensión. [en línea]. [Consultado el 26 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/features/qa/82/es/>.

Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience*. 2014; 264: 76-87.

Ortega-Azorín C, Coltell O, Asensio EM, Sorlí JV, González JI, Portolés O, Saiz C, Estruch R, Ramírez-Sabio JB, Pérez-Fidalgo A, Ordovás JM, Corella D. Candidate Gene and Genome-Wide Association Studies for Circulating Leptin Levels Reveal Population and Sex-Specific Associations in High Cardiovascular Risk Mediterranean Subjects. *Nutrients*. 2019; 11:2751.

Ortet I Fabregat G, Ibáñez Rives MI, Moro Ipola M, Silva Moreno F. Manual cuestionario de personalidad de Eysenck revisado. 3ª edición. Madrid. TEA Ediciones. 2008.

Ortiz-Moncada R, Norte Navarro AI, Zaragoza Marti A, Fernández Sáez J, Davó Blanes MC. ¿Siguen patrones de dieta mediterránea los universitarios españoles? *Nutrición Hospitalaria*. 2012; 27(6): 1952-1959.

Ouni M, Schürmann A. Epigenetic contribution to obesity. *Mammalian Genome*. 2020; 31: 134-145.

Ozaki N, Noshiro M, Kawamoto T, Nakashima A, Honda K, Fukuzaki-Dohi U, Honma S, Fujimoto K, Tanimoto K, Tanne K, Kato Y. Regulation of basic hélix-loop-helix transcription factors Dec1 and Dec2 by ROR $\alpha$  and their roles in adipogenesis. *Genes to Cell*. 2012; 17: 109-121.

Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D. Sleep Loss and Hypertension: A Systematic Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2013; 19.

Palanca Sánchez I, Barbé Illa F, Puertas Cuesta FJ, Elola Somoza J, Bernal Sobrino JL, Paniagua Caparrós JL, Grupo de Expertos. Unidad del sueño: estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. Madrid. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011. [en línea]. [Consultado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EERR/EyR\\_UAS.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EERR/EyR_UAS.pdf).

Pan X, Mota S, Zhang B. Circadian-Clock Regulation on Lipid Metabolism and Metabolic Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020; 1276: 53-66.

Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016; 354(6315): 1008-1015.

Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. *Nutrients*. 2019; 11: 719.

Papagiannakopoulos T, Bauer M, Davidson S, Heimann M, Subbaraj L, Bhutkar A, Bartlebaugh J, Heiden MV, Jacks T. Circadian Rhythm Disruption Promotes Lung Tumorigenesis. *Cell Metabolism*. 2016; 24(2): 324-331.

Papandreou C, Díaz-López A, Babio N, Martínez-González MA, Bulló M, Corella D, Fitó M, Romaguera D, Vioque J, Alonso-Gómez AM, Wärnberg J, Martínez AJ, Serra-Majem L, Estruch R, Fernández-García JC, Lapetra J, Pintó X, Tur JA, García-Ríos A, Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M, Matía-Martín P, Daimiel L, Martín-Sánchez V, Vidal J, Vázquez C, Ros E, Buil-Cosiales P, Becerra-Tomás N, Martínez-Lacruz R, Schröder H, Konieczna J, García-de-la-Hera M, Moreno-Rodríguez A, Barón-López J, Pérez-Farinós N, Abete I, Bautista-Castaño I, Casas R, Muñoz-Garach A, Santos-Lozano JM, Trias F, Gallardo-Alfaro L, Ruiz-Canela M, Barragán R, Goday A, Galmés-Panadés AM, González-Botella A, Vaquero-Luna J, Toledo E, Castañer O, Salas-Salvadó J. Long Daytime Napping Is Associated with Increased Adiposity and Type 2 Diabetes in an Elderly Population with Metabolic Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(7): 1053.

Pappa KI, Gazouli M, Anastasiou E, Iliodromiti Z, Antsaklis A, Anagnou NP. The major circadian pacemaker ARNT-like protein-1 (BMAL1) is associated with susceptibility to gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013; 99(2): 151-157.

Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability. Clinical relevance and application. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018; 20: 1133-1137.

Park M, Kim SA, Shin J, Joo EJ. Investigation of gene-gene interactions of clock genes for chronotype in a healthy Korean population. *Genomics & Informatics*. 2020; 18(4): e38.

Parrillo L, Spinelli R, Nicolò A, Longo M, Mirra P, Raciti GA, Miele C, Beguinot F. Nutritional Factors, DNA Methylation, and Risk of Type 2 Diabetes and Obesity: Perspectives and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20: 2983.

Parsons MJ, Lester KJ, Barclay NL, Archer SN, Nolan PM, Eley TC, Gregory AM. Polymorphisms in the circadian expressed genes PER3 and ARNTL2 are associated with diurnal preference and GN $\beta$ 3 with sleep measures. *Journal of Sleep Research*. 2014; 23: 595-604.

Pascual A, Pauletto M, Giantin M, Radaelli G, Ballarin C, Birolo M, Zomeño C, Dacasto M, Bortoletti M, Vascellari M, Xiccato G, Trocino A. Effect of dietary supplementation with yeast cell wall extracts on performance and gut response in broiler chickens. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2020; 11: 40.

Pastor R, Bibiloni MdM, Tur Marí JA. Patrones de consumo de alimentos en estudiantes universitarios de Zamora. *Nutrición Hospitalaria*. 2017; 34(6): 1424-1431.

Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity*. 2008; 16(3): 643-653.

Patke A, Murphy PJ, Onat OE, Krieger AC, Özçelik T, Campbell SS, Young MW. Mutation of the Human Circadian Clock Gene CRY1 in Familial Delayed Sleep Phase Disorder. *Cell*. 2017; 169(2): 203-215.

Patterson F, Grandner MA, Malone SK, Rizzo A, Davey A, Edwards DG. Sleep as a Target for Optimized Response to Smoking Cessation Treatment. *Nicotine & Tobacco Research*. 2019; 21(2): 139-148.

Patterson F, Malone SK, Lozano A, Grandner MA, Hanlon AL. Smoking, Screen-Based Sedentary Behavior, and Diet Associated with Habitual Sleep Duration and Chronotype: Data from the UK Biobank. *Annals of Behavioral Medicine*. 2016; 50(5): 715-726.

Pavlova MK, Latreille V. Sleep Disorders. *The American Journal of Medicine*. 2019; 132: 292-299.

Pedrazzoli M, Ling L, Finn L, Kubin L, Young T, Katzenberg D, Mignot E. A polymorphism in the human timeless gene is not associated with diurnal preferences in normal adults. *Sleep Research Online*. 2000; 3(2): 73-76.

Peixoto P, Cartron P-F, Serandour AA, Hervouet E. From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 7571.

Pellegrino R, Kavakli IH, Goel N, Cardinale CJ, Dinges DF, Kuna ST, Maislin G, Van Dongen HP, Tufik S, Hogenesch JB, Hakonarson H, Pack AI. A novel BHLHE41 variant is associated with short sleep and resistance to sleep deprivation in humans. *SLEEP*. 2014; 37(8): 1327-1336.

Peng H, Zhu Y, Goldberg J, Vaccarino V, Zhao J. DNA Methylation of Five Core Circadian Genes Jointly Contributes to Glucose Metabolism: A Gene-Set Analysis in Monozygotic Twins. *Frontiers in Genetics*. 2019; 10: 329.

Peng L, Bai G, Pang Y. Roles of NPAS2 in circadian rhythm and disease. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2021; 00(0), 1-9.

Pengo MF, Soranna D, Giontella A, Perger E, Mattaliano P, Schwarz EI, Lombardi C, Bilo G, Zambon A, Steier J, Parati G, Minuz P, Fava C. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2020; 55: 1901945.

Pengo MF, Won CH, Bourjeily G. Sleep in Women Across the Life Span. *Contemporary Reviews in Sleep Medicine*. 2018; 154(1): 196-206.

Peña-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019; 58(17): 3030-3041.

Pereira e Silva AC, dos Santos MJ, Del Vecchio Koike B, Alexandre Moreira MS, Goes Gitai DL, Peçanha de Miranda Coelho JA, Gomes de Andrade T. Melatonin receptor 1B – 1193T>C polymorphism is associated with diurnal preference and sleep habits. *Sleep Medicine*. 2019; 53: 106-114.

Pereira N, Naufel MF, Ribeiro EB, Tufik S, Hachul H. Influence of Dietary Sources of Melatonin on Sleep Quality: A Review. *Journal of Food Science*. 2020; 85(1): 5-13.

Pérez Díaz J, Abellán García A, Aceituno Nieto P, Ramiro Fariñas D. Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, *Informes Envejecimiento en red*. 2020; 25, 39p. [Fecha de publicación: 12/03/2020]. [en línea]. [Consultado el 6 de enero de 2022] Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>.

Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutrition Research*. 2012; 32: 309-319.

Pfeffer M, Korf HW, von Gall C. Chronotype and stability of spontaneous locomotor activity rhythm in BMAL1-deficient mice. *Chronobiology International*. 2015; 32(1): 81-91.

Phoi YY, Rogers M, Bonham MP, Dorrian J, Coates AM. A scoping review of chronotype and temporal patterns of eating of adults: Tools used, findings, and future directions. *Nutrition Research Reviews*. 2021; 1-51.

Phua CS, Jayaram L, Wijeratne T. Relationship between Sleep Duration and Risk Factors for Stroke. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8: 392.

Pienkowska M, Choufani S, Turinsky AL, Guha T, Merino DM, Novokmet A, Brudno M, Weksberg R, Shlien A, Hawkins C, Bouffet E, Tabori U, Gilbertson R, Finlay JL, Jabado N, Thomas C, Sill M, Capper D, Hasselblatt M, Malkin D. DNA methylation signature is prognostic of choroid plexus tumor aggressiveness. *Clinical Epigenetics*. 2019; 11: 117.

Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans. *Metabolism*. 2018; 84: 11-27.

Polo-Kantola P, Laine A, Kronholm E, Saarinen MM, Rautava P, Aromaa M, Sillanpää. Gender differences in actual and preferred nocturnal sleep duration among Finnish employed population. *Maturitas*. 2016; 94: 77-83.

- Porto-Arias JJ, Lorenzo T, Lamas A, Regal P, Cardelle-Cobas A, Cepeda A. Food patterns and nutritional assessment in Galician university students. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2018; 74: 119-126.
- Pot GK. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018; 77: 189-198.
- Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the Circadian System. *British Journal of Nutrition*. 2016a; 116(3): 434-442.
- Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocrine Reviews*. 2016b; 37(6): 584-608.
- Powell WT, LaSalle JM. Epigenetic mechanisms in diurnal cycles of metabolism and neurodevelopment. *Human Molecular Genetics*. 2015; 24(R1): R1-R9.
- Prakansamut N, Phupong V. Serum SHARP1 and uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia. *Scientific Reports*. 2019; 9: 12266.
- Prasad B, Saxena R, Goel N, Patel SR. Genetic Ancestry for Sleep Research. Leveraging Health Inequalities to Identify Causal Genetic Variants. *CHEST*. 2018; 153(6): 1478-1496.
- Puig-Pérez S, Almela M, Pulpulos MM, Hidalgo V, Salvador A. Are neuroticism and extraversion related to morning cortisol release in healthy older people? *International Journal of Psychophysiology*. 2016; 110: 243-248.
- Purani H, Friedrichsen S, Allen A. Sleep quality in cigarette smokers: Associations with smoking-related outcomes and exercise. *Addictive Behaviors*. 2019; 90: 71-76.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ, Sham PC. PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *American Journal of Human Genetics*. 2007; 81: 559-575.
- Qi G, Chatterjee N. Heritability informed power optimization (HIPO) leads to enhanced detection of genetic associations across multiple traits. *PLoS Genetics*. 2018; 14(10): e1007549.

Qin B, Deng Y. Overexpression of circadian clock protein cryptochrome (CRY) 1 alleviates sleep deprivation-induced vascular inflammation in a mouse model. *Immunology Letters*. 2015; 163: 76-83.

Qu F, Qiao Q, Wang N, Ji G, Zhao H, He L, Wang H, Bao G. Genetic polymorphisms in circadian negative feedback regulation genes predict overall survival and response to chemotherapy in gastric cancer patients. *Scientific Reports*. 2016; 6: 22424.

Qureshi IA, Mehler MF. Epigenetics of Sleep and Chronobiology. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014; 14(3): 432.

Rahafar A, Randler C, Díaz-Morales J, Kasaeian A, Heidari Z. Cross-cultural validity of Morningness-Eveningness Stability Scale improved (MESSi) in Iran, Spain and Germany. *Chronobiology International*. 2017; 34(2): 273-279.

Ramar K, Olson EJ. Management of Common Sleep Disorders. *American Family Physician*. 2013; 88(4).

Ramírez-de los Santos ML, López-Navarro A, Ramírez-de los Santos S, Guzmán-Flores JM, Pereira-Suárez AL, López-Pulido EI. Relation between personality dimensions and symptomatology of depression in skin cancer patients. *BioPsychoSocial Medicine*. 2021; 15: 18.

Ramos-López O, Samblas M, Milagro FI, Riezu-Boj JI, Crujeiras AB, Martínez JA. Circadian gene methylation profiles are associated with obesity, metabolic disturbances and carbohydrate intake. *Chronobiology International*. 2018; 35(7): 969-981.

Rana S, Shahid A, Ullah H, Mahmood S. Lack of association of the NPAS2 gene Ala394Thr polymorphism (rs2305160: G>A) with risk of chronic lymphocytic leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014; 15(17): 7169-7174.

Randler C. Gender differences in morningness-eveningness assessed by self-report questionnaires: A meta-analysis. *Personality and Individual Differences*. 2007; 43: 1667-1675.

Randler C, Freyth-Weber K, Rahafar A, Florez Jurado A, Kriegs JO. Morningness-eveningness in a large sample of German adolescents and adults. *Heliyon*. 2016; 2: e00200.

- Randler C, Engelke J. Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires. *Chronobiology International*. 2019; 36(7): 888-905.
- Raveendran A, Chacko EC, Pappachan JM. Non-pharmacological Treatment Options in the Management of Diabetes Mellitus. *European Endocrinology*. 2018; 14(2): 31-39.
- Ray S, Valekunja UK, Stangherlin A, Howell SA, Snijders AP, Damodaran G, Reddy AB. Circadian rhythms in the absence of the clock gene *Bmal1*. *Science*. 2020; 367: 800-806.
- Real Academia Española (2021). Diccionario de la lengua española [en línea]. Disponible en: <https://www.rae.es/>.
- Reed DL, Sacco WP. Measuring Sleep Efficiency: What Should the Denominator Be? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016; 12(2): 263-266.
- Reeves SJ, Mehta MA, Montgomery AJ, Amiras D, Egerton A, Howard RJ, Grasby PM. Striatal dopamine (D2) receptor availability predicts socially desirable responding. *NeuroImage*. 2007; 34: 1782-1789.
- Regmi P, Heilbronn LK. Time-Restricted Eating: Benefits, Mechanisms, and Challenges in Translation. *iScience*. 2020; 23: 101161.
- Ren Y, Miao M, Yuan W, Sun J. Sleep duration and all-cause mortality in the elderly in China: a population-based cohort study. *BMC Geriatrics*. 2020; 20: 541.
- Reszka E, Peplonska B, Wieczorek E, Sobala W, Bukowska A, Gromadzinska J, Lie JA, Kjuus H, Wasowicz W. Rotating night shift work and polymorphism of genes important for the regulation of circadian rhythm. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2013; 39(2): 178-186.
- Reutrakul S, Knutson KL. Consequences of Circadian Disruption on Cardiometabolic Health. *Sleep Medicine Clinics*. 2015; 10(4): 455-468.
- Reyes-Gibby CC, Wang J, Yeung SCJ, Chافتari P, Yu RK, Hanna EY, Shete S. Genome-wide association study identifies genes associated with neuropathy in patients with head and neck cancer. *Scientific Reports*. 2018; 8: 8789.

Rhodes JA, Lane JM, Vlasac IM, Rutter MK, Czeisler CA, Saxena R. Association of DAT1 genetic variants with habitual sleep duration in the UK Biobank. *Sleep*. 2019; 42(1): 1-6.

Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Molecular Metabolism*. 2016; 5: 133-152.

Ribel-Madsen R, Fraga MF, Jacobsen S, Bork-Jensen J, Lara E, Calvanese V, Fernández AF, Friedrichsen M, Vind BF, Hojlund K, Beck-Nielsen H, Esteller M, Vaag A, Poulsen P. Genome-wide analysis of DNA methylation differences in muscle and fat from monozygotic twins discordant for type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2012; 7(12): e51302.

Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Groselj LD, Ellis JG, Espie CA, Garcia-Borreguero D, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Jansson-Fröjmark M, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*. 2017; 26: 675-700.

Riestra P, Gebreab SY, Xu R, Khan RJ, Gaye A, Correa A, Min N, Sims M, Davis SK. Circadian CLOCK gene polymorphisms in relation to sleep patterns and obesity in African Americans: findings from the Jackson Heart Study. *BMC Genetics*. 2017; 18 (1): 58.

Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Medicine*. 2019; 11: 82.

Rivera A, Jaldón J, García I, Casado L, Moreno AI, Morán LI, Capitán JM. Pirámide de la alimentación saludable y sostenible. CODINAN. [en línea]. Consultado el 6 de enero de 2022. Disponible en: <https://codinan.org/cod/wp-content/uploads/2018/03/Art%C3%ADculo-Pir%C3%A1mide-saludable-y-sostenible-CODINAN.pdf>.

Rodgers GP, Collins FS. Precision Nutrition-the Answer to “What to Eat to Stay Healthy”. *Journal of American Medical Association*. 2020; 324(8): 735-736.

Rodríguez-Muñoz PM, Carmona-Torres JM, Rivera-Picón C, Fabbian F, Manfredini R, Rodríguez-Borrego MA, López-Soto PJ. Associations Between Chronotype, Adherence to the Mediterranean Diet and Sexual Opinion Among University Students. *Nutrients*. 2020; 12, 1900.

Roenneberg T, Kuehne T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Merrow M. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*. 2007; 11: 429-438.

Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, Vetter C. Social Jetlag and Obesity. *Current Biology*. 2012; 22: 939-943.

Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag: A (Self-) Critical Review. *Biology*. 2019a; 8(54).

Roenneberg T, Winnebeck EC, Klerman EB. Daylight Saving Time and Artificial Time Zones – A Battle Between Biological and Social Times. *Frontiers in Physiology*. 2019b; 10: 944.

Rosique-Esteban N, Díaz-López A, Martínez-González MA, Corella D, Goday A, Martínez JA, Romaguera D, Vioque J, Arós F, García-Ríos A, Tinahones F, Estruch R, Fernández-García JC, Lapetra J, Serra-Majem L, Pinto X, Tur JA, Bueno-Cavanillas A, Vidal J, Delgado-Rodríguez M, Daimiel L, Vázquez C, Rubio MÁ, Ros E, Salas-Salvadó J; PREDIMED-PLUS investigators. Leisure-time physical activity, sedentary behaviors, sleep, and cardiometabolic risk factors at baseline in the PREDIMED-PLUS intervention trial: A cross-sectional analysis. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0172253.

Rosique-Esteban N, Papandreou C, Romaguera D, Warnberg J, Corella D, Martínez-González MA, Díaz-López A, Estruch R, Vioque J, Arós F, García-Ríos A, Bueno-Cavanillas A, Vidal J, Serra-Majem L, Sibai AA, Tinahones FJ, Martínez JA, Ordovás JM, Tur JA, Ellacuría MT, Sanllorente A, Pintó X, Buil-Cosiales P, Fernández-Carrión R, Castañer O, Bulló M, Ruiz-Canela M, García-de la Hera M, Pérez-Farinós N, Barón-López FJ, Colom A, Abete I, Ros E, Salas-Salvadó J. Cross-sectional associations of objectively-measured sleep characteristics with obesity and type 2 diabetes in the PREDIMED-Plus trial. *Sleep*. 2018; 41(12): 1-10.

Royo-Bordonada MA, Rodríguez-Artalejo F, Bes-Rastrollo M, Fernández-Escobar C, González CA, Rivas F, Martínez-González MA, Quiles J, Bueno-Cavanillas A, Navarrete-Muñoz EM, Navarro C, López-García E, Romaguera D, Suárez-Varela MM, Vioque J. Políticas alimentarias para prevenir la obesidad y las principales enfermedades no transmisibles en España: querer es poder. *Gaceta Sanitaria*. 2019; 33(6): 584-592.

Ruano EG, Canivell S, Vieira E. REV-ERB ALPHA Polymorphism Is Associated with Obesity in the Spanish Obese Male Population. *PLoS ONE*. 2014; 9(8): e104065.

Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clinical Medicine*. 2019; 19(3): 205-212.

Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, Fitzgerald GA. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biology*. 2004; 2(11): e377.

Ruiz-Lozano T, Vidal J, de Hollanda A, Scheer FAJL, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clinical Nutrition*. 2016; 35: 1308-1314.

Ryan DJ, Wullems JA, Stebbings GK, Morse CI, Stewart CE, Onambele-Pearson GL. The difference in sleep, sedentary behavior, and physical activity between older adults with “healthy” and “unhealthy” cardiometabolic profiles: a cross-sectional compositional data analysis approach. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2019; 16: 25.

Rzehak P, Covic M, Saffery R, Reischl E, Wahl S, Grote V, Weber M, Xhonneux A, Langhendries JP, Ferre N, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Verduci E, Riva E, Socha P, Gruszfeld D, Koletzko B. DNA-Methylation and Body Composition in Preschool Children: Epigenome-Wide-Analysis in the European Childhood Obesity Project (CHOP)-Study. *Scientific Reports*. 2017;7: 14349.

Sa J, Choe S, Cho B, Chaput JP, Kim G, Park CH, Chung J, Choi Y, Nelson B, Kim Y. Relationship between sleep and obesity among U.S. and South Korean college students. *BMC Public Health*. 2020; 20:96.

Sa J, Samuel T, Chaput JP, Chung J, Grigsby-Toussaint DS, Lee J. Sex and racial/ethnic differences in sleep quality and its relationship with body weight status among US college students. *Journal of American College Health*. 2020; 68(7): 704-711.

Sáez ME, Smani T, Ramírez-Lorca R, Díaz I, Serrano-Ríos M, Ruiz A, Ordoñez A. Association Analysis of Urotensin II Gene (UTS2) and Flanking Regions with Biochemical Parameters Related to Insulin Resistance. *PLoS ONE*. 2011; 6(4): e19327.

Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, Basora J, Fitó M, Corella D, Serra-Majem L, Wärnberg J, Romaguera D, Estruch R, Vidal J, Martínez JA, Arós F, Vázquez C, Ros E, Vioque J, López-Miranda J, Bueno-Cavanillas A, Tur JA, Tinahones FJ, Martín V, Lapetra J, Pintó X, Daimiel L, Delgado-Rodríguez M, Matía P, Gómez-Gracia E, Díez-Espino J, Babio N, Castañer O, Sorlí JV, Fiol M, Zulet MÁ, Bulló M, Goday A, Martínez-González MÁ; PREDIMED-Plus investigators. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*. 2019; 42(5):777-788.

Salavaty A. Carcinogenic effects of circadian disruption: an epigenetic viewpoint. *Chinese Journal of Cancer*. 2015; 34: 38.

Salazar P, Konda S, Sridhar A, Arbieva Z, Daviglius M, Darbar D, Rehman J. Common genetic variation in circadian clock genes are associated with cardiovascular risk factors in an African American and Hispanic/Latino cohort. *IJC Heart & Vasculature*. 2021; 34: 100808.

Samblas M, Milagro FI, Gómez-Abellán P, Martínez JA, Garaulet M. Methylation on the Circadian Gene BMAL1 Is Associated with the Effects of a Weight Loss Intervention on Serum Lipid Levels. *Journal of Biological Rhythms*. 2016; 31(3): 308-317.

Samblas M, Milagro FI, Mansego ML, Marti A, Martinez JA. PTPRS and PER3 methylation levels are associated with childhood obesity: results from a genome-wide methylation analysis. *Pediatric Obesity*. 2018; 13: 149-158.

Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics*. 2019; 14(5): 421-444.

San Onofre Bernat N, Trescastro-López EM, Quiles i Izquierdo J. Diferente clasificación de una población adulta por dos índices validados de adherencia a la dieta mediterránea. *Nutrición Hospitalaria*. 2019; 36(5): 1116-1122.

San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MA, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 16: 305-320.

Sánchez de Madariaga I, Ruiz Cantero MT. Opportunity for the integration of the gender perspective in health research and innovation in Europe: COST Network genderSTE. *Gaceta Sanitaria*. 2014 Sep-Oct; 28(5): 401-4.

Santi-Cano MJ, Novalbos-Ruiz JP, Bernal-Jiménez MA, Bibiloni MdM, Tur JA, Rodriguez Martin A. Association of Adherence to Specific Mediterranean Diet Components and Cardiorespiratory Fitness in Young Adults. *Nutrients*. 2020; 12, 776.

Sarkar P, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, McEvoy RD. The epidemiology of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2018; 10(34): S4189-S4200.

Sasaki M, Yoshitane H, Du NH, Okano T, Fukada Y. Preferential Inhibition of BMAL2-CLOCK Activity by PER2 Reemphasizes Its Negative Role and a Positive Role of BMAL2 in the Circadian Transcription. *The Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284(37): 25149-25159.

Sassone-Corsi P. The Epigenetic and Metabolic Language of the Circadian Clock. En: Sassone-Corsi P, Christen Y. *A Time for Metabolism and Hormones, Research and Perspectives in Endocrine Interactions*. Springer. 2016; 1-11.

Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition Highlights and Modifications. *CHEST*. 2014; 146(5): 1387-1394.

Sato F, Muragaki Y, Kawamoto T, Fujimoto K, Kato Y, Zhang Y. Rhythmic expression of DEC2 protein *in vitro* and *in vivo*. *Biomedical Reports*. 2016; 4: 704-710.

Sato F, Kohsaka A, Bhawal UK, Muragaki Y. Potential Roles of Dec and Bmal1 Genes in Interconnecting Circadian Clock and Energy Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19: 781.

Sato T, Greco CM. Expanding the link between circadian rhythms and redox metabolism of epigenetic control. *Free Radical Biology and Medicine*. 2021; 170: 50-58.

Satou R, Sugihara N, Ishizuka Y, Matsukubo T, Onishi Y. DNA methylation of the BMAL1 promoter. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013; 440: 449-453.

Sayols-Baixeras S, Subirana I, Fernández-Sanlés A, Sentí M, Lluís-Ganella C, Marrugat J, Elosua R. DNA methylation and obesity traits: An epigenome-wide association study. The REGICOR study. *Epigenetics*. 2017; 12(10): 909-916.

Scheinfeldt LB, Gharani N, Kasper RS, Schmidlen TJ, Gordon ES, Jarvis JP, Delaney S, Kronenthal CJ, Gerry NP, Christman MF. Using the Coriell Personalized Medicine Collaborative Data to Conduct a Genome-Wide Association Study of Sleep Duration. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2015; 168B: 697-705.

Schlarb AA, Friedrich A, Claßen M. Sleep problems in university students – an intervention. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017; 13: 1989-2001.

Schmidt V, Firpo L, Vion D, De Costa Oliván ME, Casella L, Cuenya L, Blum GD, Pedrón V. Modelo Psicobiológico de Personalidad de Eysenck: una historia proyectada hacia el futuro. *Revista Internacional de Psicología*. [Internet]. 2010. [citado el 6 de enero de 2022]; 11(02): 1-21. Disponible en: <https://www.revistapsicologia.org/index.php/revista/article/view/63>.

Schmitt DP, Long AE, McPhearson A, O'Brien K, Remmert B, Shah SH. Personality and gender differences in global perspective. *International Journal of Psychology*. 2017; 52(S1): 45-56.

Schmitt DP, Realo A, Voracek M, Allik J. Why can't man be more like a woman? Sex differences in Big Five personality traits across 55 cultures. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2008; 94(1): 168-182.

Schröder H, Fitó M, Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Lamuela-Raventós R, Ros E, Salaverría I, Fiol M, Lapetra J, Vinyoles E, Gómez-Gracia E, Lahoz C, Serra-Majem L, Pintó X, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of Nutrition*. 2011; 141(6): 1140-1145.

Schröder H, Cárdenas-Fuentes G, Martínez-González MA, Corella D, Vioque J, Romaguera D, Alfredo Martínez J, Tinahones FJ, Miranda JL, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Arós F, Marcos A, Tur JA, Warnberg J, Serra-Majem L, Martín V, Vázquez C, Lapetra J, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Ros E, Castañer O, Lassale C, Ruiz-Canela M, Asensio EM, Basora J, Torres-Collado L, Garcia-Rios A, Abete I, Toledo E, Buil-Cosiales P, Bullo M, Goday A, Fitó M, Salas-Salvadó J; PREDIMED-Plus investigators. Effectiveness of the physical activity intervention program in the PREDIMED-Plus study: a randomized controlled trial. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2018; 15(1): 110.

Schröder H, Zomeño MD, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, Corella D, Vioque J, Romaguera D, Martínez JA, Tinahones FJ, Miranda JL, Estruch R, Bueno-Cavanillas A, Alonso Gómez AM, Tur JA, Warnberg J, Serra-Majem L, Martín V, Vázquez C, Lapetra J, Pintó X, Vidal J, Daimiel L, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Ros E, Lassale C, Ruiz-Canela M, Babio N, Sorlí JV, García-Arellano A, Díaz-López A, Fitó M, Castañer O; PREDIMED-Plus investigators. Validity of the energy-restricted Mediterranean Diet Adherence Screener. *Clinical Nutrition*. 2021; 40(8): 4971-4979.

Schulz H, Salzarulo P. The Development of Sleep Medicine: A Historical Sketch. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016; 12(7):1041-1052.

Schuster M, Oberlinner C, Claus M. Shift-specific associations between age, chronotype and sleep duration. *Chronobiology International*. 2019; 36(6): 784-795.

Sehgal A, Mignot E. Genetics of Sleep and Sleep disorders. *Cell*. 2011; 146(2): 194-207.

Semenova NV, Madaeva IM, Bairova TI, Ershova OA, Kalyuzhnaya OV, Korytov LI, Kolesnikova LI. 3111T/C Clock Polymorphism in Women with Insomnia. *Genetics*. 2017; 163(4): 461-464.

Semplonius T & Willoughby T. Long-Term Links between Physical Activity and Sleep Quality. *Medicine & Science Sports & Exercise*. 2018; 50(12): 2418-2424.

Seol J, Abe T, Fujii Y, Joho K, Okura T. Effects of sedentary behavior and physical activity on sleep quality in older people: A cross-sectional study. *Nursing & Health Sciences*. 2020; 22: 64-71.

Shawa N, Rae DE, Roden LC. Impact of seasons on an individual's chronotype: current perspectives. *Nature and Science of Sleep*. 2018; 10: 345-354.

Shen Z, Zhu L, Zhang C, Cui X, Lu J. Overexpression of BHLHE41, correlated with DNA hypomethylation in 3'UTR region, promotes the growth of human clear cell renal cell carcinoma. *Oncology Reports*. 2019; 41: 2137-2147.

Shi G, Wu D, Ptáček LJ, Fu Y-H. Human genetics and sleep behavior. *Current Opinion in Neurobiology*. 2017; 44: 43-49.

Shi L, Wang L, Jia X, Li Z, Mu H, Liu X, Peng B, Li A, Fan L. Prevalence and correlates of symptoms of post-traumatic stress disorder among Chinese healthcare workers exposed to physical violence: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017; 7: e016810.

Shi S, Hida A, McGuinness OP, Wasserman DH, Yamazaki S, Johnson CH. Circadian Clock Gene *Bmal1* Is Not Essential After All; Functional Replacement with its Paralog, *Bmal2*. *Current Biology*. 2010; 20(4): 316-321.

Shokeen Y, Sharma NR, Vats A, Taneja V, Minhas S, Jauhri M, Sankaran S, Aggarwal S. Identification of Prognostic and Susceptibility Markers in Chronic Myeloid Leukemia Using Next Generation Sequencing. *Ethiopian Journal of Science*. 2018; 28(2): 135.

Silva-Pérez LJ, González-Cárdenas N, Surani S, Etindele Sosso FA, Surani SR. Socioeconomic Status in Pregnant Women and Sleep Quality During Pregnancy. *Cureus*. 2019; 11(11): e6183.

Simón Martín C, Sánchez-Muniz FJ. Cronodisrupción y desequilibrio entre cortisol y melatonina ¿Una antesala probable de las patologías crónicas degenerativas más prevalentes? *Journal of Negative & No Positive Results*. 2017; 2(11): 619-633.

Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*. 2018; 42: 38-46.

Singh B, Mcardle N, Hillman D. Psychopharmacology of sleep disorders. En: Reus VI, Lindqvist D. *Handbook of Clinical Neurology*. 3ª edición. Elsevier. 2019; 21: 345-364.

Sjöholm LK, Kovanen L, Saarikoski ST, Schalling M, Lavebratt C, Partonen T. CLOCK is suggested to associate with comorbid alcohol use and depressive disorders. *Journal of Circadian Rhythms*. 2010; 8: 1.

Skarke C, Lahens NF, Rhoades SD, Campbell A, Bittinger K, Bailey A, Hoffmann C, Olson RS, Chen L, Yang G, Price TS, Moore JH, Bushman FD, Greene CS, Grant GR, Weljie AM, FitzGerald GA. A Pilot Characterization of the Human Chronobiome. *Scientific Reports*. 2017; 7: 17141.

Skrlec I, Milic J, Heffer M, Wagner J, Peterlin B. Circadian clock genes and circadian phenotypes in patients with myocardial infarction. *Advances in Medical Sciences*. 2019; 64(2): 224-229.

Smieszek SP, Brzezynski JL, Kaden AR, Shinn JA, Wang J, Xiao C, Polymeropoulos C, Özçelik T, Polymeropoulos MH. An observational study investigating the CRY1Δ11 variant associated with delayed sleep-wake patterns and circadian metabolic output. *Scientific Reports*. 2021; 11: 20103.

Smillie LD, Bhairo Y, Gray J, Gunasinghe C, Elkin A, McGuffin P, Farmer A. Personality and the bipolar spectrum: normative and classification data for the Eysenck Personality Questionnaire-Revised. *Comprehensive Psychiatry*. 2009; 50: 48-53.

Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey MES, Colodro-Conde L, Ward J, Vedernikov A, Marioni R, Cullen B, Lyall D, Hagenaars SP, Liewald DCM, Luciano M, Gale CR, Ritchie SJ, Hayward C, Nicholl B, Bulik-Sullivan B, Adams M, Couvy-Duchesne B, Graham N, Mackay D, Evans J, Smith BH, Porteous DJ, Medland SE, Martin NG, Holmans P, McIntosh AM, Pell JP, Deary IJ, O'Donovan MC. Genome-wide analysis of over 106000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci. *Molecular Psychiatry*. 2016; 21: 749-757.

Smith PC, Mong JA. Neuroendocrine Control of Sleep. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2019; 43:353-378.

So SJ, Lee HJ, Kang SG, Cho CH, Yoon HK, Kim L. A Comparison of Personality Characteristics and Psychiatric Symptomatology between Upper Airway Resistance Syndrome and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Korean Neuropsychiatric Association*. 2015; 12(2): 183-189.

Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). Guía de la alimentación saludable para atención primaria y colectivos ciudadanos. Recomendaciones para una alimentación individual, familiar o colectiva saludable, responsable y sostenible. Pirámide de la Alimentación Saludable de la SENC. [en línea]. 2018. [Consultado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/GU%C3%8DA%20SENC%20dptico%20210x210\\_nuevo%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/GU%C3%8DA%20SENC%20dptico%20210x210_nuevo%20(1).pdf).

Sofer S, Stark AH, Madar Z. Nutrition Targeting by Food Timing: Time-Related Dietary Approaches to Combat Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in Nutrition*. 2015; 6: 214-223.

Soldatos CR, Allaert FA, Ohta T, Dikeos DG. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries. *Sleep Medicine*. 2005; 6: 5-13.

Solomon NL, Zeitzer JM. The impact of chronotype on prosocial behavior. *PLoS ONE*. 2019; 14(4): e0216309.

Sonne SB, Yadav R, Yin G, Dalgaard MD, Myrmet LS, Gupta R, Wang J, Madsen L, Kajimura S, Kristiansen K. Obesity is associated with depot-specific alterations in adipocyte DNA methylation and gene expression. *Adipocyte*. 2017; 6(2): 124-133.

Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueno A, Castano G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 87: 1606-1615.

Sorlí JV, Barragán R, Coltell O, Portolés O, Pascual EC, Ortega-Azorín C, González JI, Estruch R, Saiz C, Pérez-Fidalgo A, Ordovas JM, Corella D. Chronological Age Interacts with the Circadian Melatonin Receptor 1B Gene Variation, Determining Fasting Glucose Concentrations in Mediterranean Populations. Additional Analyses on Type-2 Diabetes Risk. *Nutrients*. 2020; 12: 3323.

Spada J, Scholz M, Kirsten H, Hensch T, Horn K, Jawinski P, Ulke C, Burkhardt R, Wirkner K, Loeffler M, Hegerl U, Sander C. Genome-wide association analysis of actigraphic sleep phenotypes in the LIFE Adult Study. *Journal of Sleep Research*. 2016; 25: 690-701.

Spira AP, Beaudreau SA, Stone KL, Kezirian EJ, Lui L-Y, Redline S, Ancoli-Israel S, Ensrud K, Stewart A. Reliability and Validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in Older Men. *The Journal of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2012; 67A: 433-439.

Sridhar GR, Sanjana NSN. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World Journal of Diabetes*. 2016; 7(19): 515-522.

St-Onge M-P, Mikic A, Pietrolungo CE. Effects of Diet on Sleep Quality. *American Society for Nutrition*. 2016; 7: 938-949.

St-Onge MP, Pizinger T, Kovtun K, RoyChoudhury A. Sleep and meal timing influence food intake and its hormonal regulation in healthy adults with overweight/obesity. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2019; 72(Suppl 1): 76-82.

St-Onge MP, Zuraikat FM. Reciprocal roles of sleep and diet in cardiovascular health: a review of recent evidence and a potential mechanism. *Current Atherosclerosis Report*. 2020; 21(3): 11.

Stefan L, Juranko D, Prosoli R, Baric R, Sporis G. Self-Reported Sleep Duration and Self-Rated Health in Young Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017; 13(7): 899-904.

Stewart ME, Ebmeier KP, Deary IJ. Personality correlates of happiness and sadness: EPQ-R and TPQ compared. *Personality and Individual Differences*. 2005; 38: 1085-1096.

Stock AA, Lee S, Nahmod NG, Chang AM. Effects of sleep extension on sleep duration, sleepiness, and blood pressure in college students. *Sleep Health*. 2020; 6: 32-39.

Suh S, Cho N, Zhang J. Sex Differences in Insomnia: from Epidemiology and Etiology to Intervention. *Current Psychiatry Reports*. 2018; 20: 69.

Suh SW, Han JW, Han JH, Bae JB, Moon W, Kim HS, Oh DJ, Kwak KP, Kim BJ, Kim SG, Kim JL, Kim TH, Ryu SH, Moon SW, Park JH, Byun S, Seo J, Youn JC, Lee DY, Lee DW, Lee SB, Lee JJ, Jhoo JH, Kim KW. Sex differences in subjective age-associated changes in sleep: a prospective elderly cohort study. *Aging*. 2020; 12(21): 21942-21958.

Suikki T, Maukonen M, Partonen T, Jousilahti P, Kanerva N, Männistö S. Association between social jet lag, quality of diet and obesity by diurnal preference in Finnish adult population. *Chronobiology International*. 2021; 38(5): 720-731.

Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends in Cancer*. 2019; 5(8): 475-494.

Sun J, Chen M, Cai W, Wang Z, Wu S, Sun X, Liu H. Chronotype: implications for sleep quality in medical students. *Chronobiology International*. 2019; 36(8): 1115-1123.

Sun YV, Hu Y-J. Integrative Analysis of Multi-omic Data for Discovery and Functional Studies of Complex Human Diseases. *Advanced Genetics*. 2016; 93: 147-190.

Suter M, Bockock P, Showalter L, Hu M, Shope C, McKnight R, Grove K, Lane R, Aagaard-Tillery K. Epigenomics: maternal high-fat diet exposure in utero disrupts peripheral circadian gene expression in nonhuman primates. *The FASEB Journal*. 2011; 25(2): 714-726.

Sutter C, Metcalfe JJ, Tucker L, Lohrmann DK, Koch PA, Allegrante JP, DeSorbo-Quinn A. Defining Food Education Standards through Consensus: The Pilot Light Food Education Summit. *Journal of School Health*. 2019; 89(12): 994-1003.

Taddei-Allen P. Economic burden and managed care considerations for the treatment of insomnia. *The American Journal of Managed Care*. 2020; 26(4): S91-S96.

Tahara Y, Shibata S. Chronobiology and nutrition. *Neuroscience*. 2013; 253: 78-88.

Takahashi M, Tahara Y, Tsubosaka M, Fukazawa M, Ozaki M, Iwakami T, Nakaoka T, Shibata S. Chronotype and social jetlag influence human circadian clock gene expression. *Scientific Reports*. 2018; 8: 10152.

Tan X, Chapman CD, Cedernaes J, Benedict C. Association between long sleep duration and increased risk of obesity and type 2 diabetes: A review of possible mechanisms. *Sleep Medicine Reviews*. 2018; 40: 127-134.

Tan X, Ciuculete DM, Schiöth HB, Benedict C. Associations between chronotype, MTNR1B genotype and risk of type 2 diabetes in UK Biobank. *Journal of Internal Medicine*. 2020; 287: 189-196.

Tang W, Peng W, Zhang H, Zhang Y, Li B, Duan C. Period 3, a tumor suppressor in non-small cell lung cancer, is silenced by hypermethylation. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2018; 11(1): 120-128.

Taniguchi H, Fernández AF, Setién F, Ropero S, Ballestar E, Villanueva A, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y, Esteller M. Epigenetic Inactivation of the Circadian Clock Gene BMAL1 in Hematologic Malignancies. *Cancer Research*. 2009; 69(21): 8447-8454.

Taveira KVM, Kuntze MM, Berretta F, de Souza BDM, Godolfim LR, Demathe T, Canto GDL, Porporatti AL. Association between obstructive sleep apnea and alcohol, caffeine and tobacco: A meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2018; 45:890-902.

Taylor BJ, Hasler BP. Chronotype and Mental Health: Recent Advances. *Current Psychiatry Reports*. 2018; 20: 59.

Taylor D. Physical activity is medicine for older adults. *Postgraduate Medical Journal*. 2014; 90: 26-32.

Teachman BA. Aging and negative affect: the rise and fall and rise of anxiety and depressive symptoms. *Psychology and Aging*. 2006; 21: 201-207.

Teixeira GP, Mota MC, Crispim CA. Eveningness is associated with skipping breakfast and poor nutritional intake in Brazilian undergraduate students. *Chronobiology International*. 2018; 35(3): 358-367.

Tekin E, Oner C, Cetin H, Simsek EE. The relationship between personality traits and BMI categories. *Northern Clinics of Istanbul*. 2020; 7(4): 372-377.

Tellez A, Villegas D, Juárez D, Segura LG, Fuentes L. Trastornos y calidad del sueño en trabajadores industriales de turno rotatorio y turno fijo diurno. *Universitas Psychologica*. 2015; 14(2): 711-722.

Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol*. 2015; 49(4): 299-310.

Thapa N, Kim B, Yang JG, Park HJ, Jang M, Son HE, Kim GM, Park H. The Relationship between Chronotype, Physical Activity and the Estimated Risk of Dementia in Community-Dwelling Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17, 3701.

Thara Y, Shibata S. Chronobiology and nutrition. *Neuroscience*. 2013; 253: 78-88.

Theodoridis X, Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Papadopoulou SE, Agorastou T, Gkika I, Maraki MI, Dardavassis T, Chourdakis M. Food insecurity and Mediterranean diet adherence among Greek university students. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2018; 28: 477-485.

Thibaut F. Alert out on tobacco and alcohol consumption in young European women. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2018; 268: 317-319.

Thom G, Lean M. Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health? *Gastroenterology*. 2017; 152(7): 1739-1751.

Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2018; 128(6): 2157-2167.

Tobias DK & Hu FB, 2013. Does being overweight really reduce mortality? *Obesity (Silver Spring)*. 21: 1746-1749.

Toffoli M, Dreussi E, Cecchin E, Valente M, Sanvilli N, Montico M, Gagno S, Garziera M, Polano M, Savarese M, Calandra-Buonaura G, Placidi F, Terzaghi M, Toffoli G, Gigli GL. SNCA 3'UTR genetic variants in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Neurological Sciences*. 2017; 38: 1233-1240.

Tokat B, Kanca-Demirci D, Gul N, Satman I, Ozturk O, Ozder A, Kucukhuseyin O, Yilmaz-Aydogan H. Determination of genetic changes of Rev-erb beta and Rev-erb alpha genes in Type 2 diabetes mellitus by next-generation sequencing. *Gene*. 2020; 763: 145058.

Tonetti L, Fabbri M, Natale V. Sex difference in sleep-time preference and sleep need: a cross-sectional survey among Italian pre-adolescents, adolescents, and adults. *Chronobiology International*. 2008; 25(5): 745-759.

Torrens I, Argüelles-Vázquez R, Lorente-Montalvo P, Molero-Alfonso C, Esteva M. Prevalencia de insomnio y características de la población insomne de una zona básica de salud de Mallorca (España). *Atención Primaria*. 2019; 51(10): 617-625.

Tortorello M. Five Minutes to Moonflower. *The New York Times*. 28 de enero de 2015. In the garden. [en línea]. [Consultado el 6 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2015/01/29/garden/planting-a-clock-that-tracks-hours-by-flowers.html>.

Toscano-Hermoso MD, Arbinaga F, Fernández-Ozcorta EJ, Gómez-Salgado J, Ruiz-Frutos C. Influence of Sleeping Patterns in Health and Academic Performance Among University Students. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17, 2760.

Tsai LL, Li SP. Sleep patterns in college students Gender and grade differences. *Journal of Psychosomatic Research*. 2004; 56: 231-237.

Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Role of orexin in the regulation of glucose homeostasis. *Acta Physiologica*. 2010; 198: 335-348.

Tsuneki H, Wada T, Sasaoka T. Chronopathophysiological implications of orexin in sleep disturbances and lifestyle-related disorders. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018; 186: 25-44.

Tucci V. Genomic Imprinting: A New Epigenetic Perspective of Sleep Regulation. *PLoS Genetics*. 2016; 12(5): e1006004.

Tuncay C, Ergoren MC. A systematic review of precision nutrition and Mediterranean Diet: A personalized nutrition approaches for prevention and management of obesity related disorders. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020; 38: 61-64.

Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and Vascular Effect of the Mediterranean Diet. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20: 4716.

Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005; 308(5724): 1043-1045.

Ubago-Jiménez JL, Zurita-Ortega F, San Román-Mata S, Puertas-Molero P, González-Valero G. Impact of Physical Activity Practice and Adherence to the Mediterranean Diet in Relation to Multiple Intelligences among University Students. *Nutrients*. 2020; 12, 2630.

Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Arisawa K, Hamajima N, Hishida A, Kawai S, Oze I, Shinchu K, Takashima N, Suzuki S, Nakahata N, Mikami H, Ohnaka K, Kuriyama N, Kubo M, Tanaka H. Variant of the clock circadian regulator (CLOCK) gene and related haplotypes are associated with the prevalence of type 2 diabetes in the Japanese population. *Journal of Diabetes*. 2016; 8: 667-676.

Unadkat K, Whittall JB. Unexpected predicted length variation for the coding sequence of the sleep related gene, BHLHE41 in gorilla amidst strong purifying selection across mammals. *PLoS ONE*. 2020; 15(4): e0223203.

Urbanek JK, Spira AP, Di J, Leroux A, Crainiceanu C, Zipunnikov V. Epidemiology of objectively measured bedtime and chronotype in US adolescents and adults: NHANES 2003-2006. *Chronobiology International*. 2018; 35(3): 416-434.

Utge S, Kronholm E, Partonen T, Soronen P, Ollila HM, Loukola A, Perola M, Salomaa V, Porkka-Heiskanen T, Paunio T. Shared Genetic Background for Regulation of Mood and Sleep: Association of GRIA3 with Sleep Duration in Healthy Finnish Women. *Sleep*. 2011; 34(10): 1309-1316.

Utge SJ, Soronen P, Loukola A, Kronholm E, Ollila HM, Pirkola S, Porkka-Heiskanen T, Partonen T, Paunio T. Systematic Analysis of Circadian Genes in a Population-Based Sample Reveals Association of TIMELESS with Depression and Sleep Disturbance. *PLoS ONE*. 2010; 5(2): e9259.

Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Muñoz S, Oyarce S, Muñoz K, Lagunas C. Evidences of Polymorphism Associated with Circadian System and Risk of Pathologies: A Review of the Literature. *International Journal of Endocrinology*. 2016; 2016: 2746909.

Valiensi SM, Belardo MA, Pilnik S, Izbizky G, Starvaggi AP, Branco CC. Sleep quality and related factors in postmenopausal women. *Maturitas*. 2019; 123: 73-77.

Valladares M, Campos B, Zapata C, Durán Agüero S, Obregón AM. Asociación entre cronotipo y obesidad en jóvenes. *Nutrición Hospitalaria*. 2016; 33: 1336-1339.

Valladares M, Obregón AM, Chaput JP. Association between genetic variants of the clock gene and obesity and sleep duration. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2015; 71: 855-860.

Vallat R, Eskinazi M, Nicolas A, Ruby P. Sleep and dream habits in a sample of French college students who report no sleep disorders. *Journal of Sleep Research*. 2018; 27: e12659.

Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Medicine*. 2008; 9(01): S23-S28.

van de Straat V & Bracke P. How well does Europe sleep? A cross-national study of sleep problems in European older adults. *International Journal of Public Health*. 2015; 60: 643-650.

van den Berg JF, Miedema HME, Tulen JHM, Hofman A, Neven AK, Tiemeier H. Sex Differences in Subjective and Actigraphic Sleep Measures: A Population-Based Study of Elderly Persons. *Sleep*. 2009; 32(10): 1367-1375.

van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhausler BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease. *Clinical Epigenetics*. 2015; 7: 66.

van Egmond L, Tan X, Sjögren P, Cederholm T, Benedict C. Association between Healthy Dietary Patterns and Self-Reported Sleep Disturbances in Older Men: The ULSAM Study. *Nutrients*. 2019; 11, 1029; doi:10.3390/nu11051029.

van Ockenburg SL, de Jonge P, van der Harst P, Ormel J, Rosmalen JGM. Does neuroticism make you old? Prospective associations between neuroticism and leukocyte telomere length. *Psychological Medicine*. 2014; 44: 723-729.

Vanderlinden J, Boen F, van Uffelen JGZ. Effects of physical activity programs on sleep outcomes in older adults: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2020; 17:11.

Vanderlinden LA, Johnson RK, Carry PM, Dong F, DeMeo DL, Yang IV, Norris JM, Kechris K. An effective processing pipeline for harmonizing DNA methylation data from Illumina's 450K and EPIC platforms for epidemiological studies. *BMC Research Notes*. 2021; 14(1): 352.

Veeramachaneni K, Slavish DC, Dietch JR, Kelly K, Taylor DJ. Intraindividual Variability in Sleep and Perceived Stress in Young Adults. *Sleep Health*. 2019; 5(6): 572-579.

Velayos JL, Molerés FJ, Irujo AM, Yllanes D, Paternain D. Bases anatómicas del sueño. 2007; 30 (Supl. 1):7-17.

Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 2020; 367(6476): 392-396.

Veronda AC, Irish LA, Delahanty DL. Effect of smoke exposure on young adults' sleep quality. *Nursing & Health Sciences*. 2020; 22: 57-63.

Vetter C. Circadian disruption: What do we actually mean? *European Journal of Neuroscience*. 2020.

Vieira E, Mirizio GG, Reichert Barin G, Vieira de Andrade R, Said Nimer NF, La Sala L. Clock Genes, Inflammation and the Immune System- Implications for Diabetes, Obesity and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 9743.

Vieira E, Ruano G, Figueroa ALC, Aranda G, Momblan D, Carmona F, Gomis R, Vidal J, Hanzu FA. Altered Clock Gene Expression in Obese Visceral Adipose Tissue Is Associated with Metabolic Syndrome. *PLoS ONE*. 2014; 9(11): e111678.

Viera E. La importancia del reloj biológico en el desarrollo de la obesidad y la diabetes. *Avances en Diabetología*. 2015; 31(2): 60-63.

Vitaterna MH, Shimomura K, Jiang P. Genetics of Circadian Rhythms. *Neurologic Clinics*. 2019; 37(3): 487-504.

Vizcarra D. Evolución histórica de los métodos de investigación en los trastornos del sueño. *Revista Médica Herediana*. 2000; 11(4):136-143.

von Schantz M. Natural Variation in Human Clocks. *Advances in Genetics*. 2017; 99: 73-96.

Wahl S, Drong A, Lehne B, Loh M, Scott WR, Kunze S, Tsai PC, Ried JS, Zhang W, Yang Y, Tan S, Fiorito G, Franke L, Guarrera S, Kasela S, Kriebel J, Richmond RC, Adamo M, Afzal U, Ala-Korpela M, Albetti B, Ammerpohl O, Apperley JF, Beekman M, Bertazzi PA, Black SL, Blancher C, Bonder MJ, Brosch M, Carstensen-Kirberg M, de Craen AJM, de Lusignan S, Dehghan A, Elkalaawy M, Fischer K, Franco OH, Gaunt TR, Hampe J, Hashemi M, Isaacs A, Jenkinson A, Jha S, Kato N, Krogh V, Laffan M, Meisinger C, Meitinger T, Mok ZY, Motta V, Ng HK, Nikolakopoulou Z, Nteliopoulos G, Panico S, Pervjakova N, Prokisch H, Rathmann W, Roden M, Rota F, Rozario MA, Sandling JK, Schafmayer C, Schramm K, Siebert R, Slagboom PE, Soininen P, Stolk L, Strauch K, Tai ES, Tarantini L, Thorand B, Tigchelaar EF, Tumino R, Uitterlinden AG, van Duijn C, van Meurs JBJ, Vieneis P, Wickremasinghe AR, Wijmenga C, Yang TP, Yuan W, Zhernakova A, Batterham RL, Smith GD, Deloukas P, Heijmans BT, Herder C, Hofman A, Lindgren CM, Milani L, van der Harst P, Peters A, Illig T, Relton CL, Waldenberger M, Järvelin MR, Bollati V, Soong R, Spector TD, Scott J, McCarthy MI, Elliot P, Bell JT, Matullo G, Gieger C, Kooner JS, Grallert H, Chambers JC. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature*. 2017; 541: 81-86.

Walker II WH, Borniger JC. Molecular Mechanisms of Cancer-Induced Sleep Disruption. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20: 2780.

Wang B, Dai ZM, Zhao Y, Wang XJ, Kang HF, Ma XB, Lin S, Wang M, Yang PT, Dai ZJ. Current evidence on the relationship between two common polymorphisms in NPAS2 gene and cancer risk. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8(5): 7176-7183.

Wang F, Hu Z, Yang R, Tang J, Liu Y, Hemminki K, Sutter C, Wappenschmidt B, Niederacher D, Arnold N, Meindl A, Bartram CR, Schmutzler RK, Burwinkel B, Shen H. A variant affecting miRNAs binding in the circadian gene Neuronal PAS domain protein 2 (NPAS2) is not associated with breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011; 127: 769-775.

Wang H, Lane JM, Jones SE, Dashti HS, Ollila HM, Wood AR, van Hees VT, Brumpton B, Winsvold BS, Kantojärvi K, Palviainen T, Cade BE, Sofer T, Song Y, Patel K, Anderson SG, Bechtold DA, Bowden J, Emsley R, Kyle SD, Little MA, Loudon AS, Scheer FAJL, Purcell SM, Richmond RC, Spiegelhalter K, Tyrrell J, Zhu X, Hublin C, Kaprio JA, Kristiansson K, Sulkava S, Paunio T, Hveem K, Nielsen JB, Willer CJ, Zwart JA, Strand LB, Frayling TM, Ray D, Lawlor DA, Rutter MK, Weedon MN, Redline S, Saxena R. Genome-wide association analysis of self-reported daytime sleepiness identifies 42 loci that suggest biological subtypes. *Nature Communications*. 2019; 10: 3503.

Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension Research*. 2012; 35: 1012-1018.

Wang X, Lv Y, Zhang W, Meng H. Cognitive Impairment and Personality Traits in Epilepsy. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 2018; 206(10): 794-799.

Wang X, Sato F, Tanimoto K, Rajeshwaran N, Thangavelu L, Makishima M, Bhawal UK. The Potential Roles of Dec1 and Dec2 in Periodontal Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22: 10349.

Wang Y, Kuang Z, Yu X, Ruhn KA, Kubo M, Hooper LV. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science*. 2017; 357(6354): 912-916.

Wang Y, Peng S, Liu T, Zhang Y, Li H, Li X, Tao W, Shi Y. The potential role of clock genes in children attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Medicine*. 2020; 71: 18-27.

Wang Y, Zhu Y, Wang W, Wu F, Cui H, Xun X, Lai J. A Population-based Association Study of Casein Kinase 1 Epsilon Loci with Heroin Dependence in Han Chinese. *Journal of Molecular Neurosciences*. 2014; 53: 143-149.

Watson NC, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, Dinges DF, Gangwisch J, Grandner MA, Kushida C, Malhotra RK, Martin JL, Patel SR, Quan SF, Tasali E. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *SLEEP*. 2015; 38(6): 843–844.

Wei S, Tao J, Xu J, Chen X, Wang Z, Zhang N, Zuo L, Jia Z, Chen H, Sun H, Yan Y, Zhang M, Lv H, Kong F, Duan L, Ma Y, Liao M, Xu L, Feng R, Liu G, Project TE, Jiang Y. Ten Years of EWAS. *Advanced Science*. 2021; 8(20): e2100727.

Weisberg YJ, De Young CG, Hirsh JB. Gender differences in personality across the ten aspects of the Big Five. *Frontiers in Psychology*. 2011; 2, Article 178: 1-11.

White AJ, Kresovich JK, Xu Z, Sandler DP, Taylor JA. Shift work, DNA methylation and epigenetic age. *International Journal of Epidemiology*. 2019; 48(5): 1536-1544.

White MJ, Kodaman NM, Harder RH, Asselbergs FW, Vaughan DE, Brown NJ, Moore JH, Williams SM. Genetics of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) in a Ghanian Population. *PLoS ONE*. 2015; 10(8): e0136379.

Wieckiewicz M, Bogunia-Kubik K, Mazur G, Danel D, Smardz J, Wojakowska A, Poreba R, Dratwa M, Chaszczewska-Markowska M, Winocur E, Emodi-Perlman A, Martynowicz H. Genetic basis of sleep bruxism and sleep apnea – response to a medical puzzle. *Scientific Reports*. 2020; 10: 7497.

Wild CP. The exposome: from concept to utility. *International Journal of Epidemiology*. 2012; 41(1): 24-32.

Wisor JP, O'Hara BF, Terao A, Selby CP, Kilduff TS, Sancar A, Edgar DM, Franken P. A role of cryptochromes in sleep regulation. *BMC Neuroscience*. 2002; 3: 20.

Wittert G. The relationship between sleep disorders and testosterone in men. *Asian Journal of Andrology*. 2014; 16: 262-265.

Wittmann M, Dinich J, Mellow M, Roenneberg T. Social jetlag: Misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*. 2006; 23(1&2): 497-509.

Wong CCY, Parsons MJ, Lester KJ, Burrage J, Eley TC, Mill J, Dempster EL, Gregory AM. Epigenome-Wide DNA Methylation Analysis of Monozygotic Twins Discordant for Diurnal Preference. *Twin Research and Human Genetics*. 2015; 18(6): 662-669.

Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015; 100: 4612-4620.

Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, Gauguier D. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(36): 14412-14417.

Wu L, Yao L, Zhang H, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan Z, Fan T, Lin B, Yin CC, Xie Y. A genome-wide association study identifies WT1 variant with better response to 5-fluorouracil, pirarubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oncotarget*. 2015; 7(4): 5042-5052.

Wu L, Sun D. Sleep duration and falls: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Sleep Research*. 2017; 26: 293-301.

Xiao Q, Garaulet M, Scheer FAJL. Meal timing and obesity; interactions with macronutrient intake and chronotype. *International Journal of Obesity*. 2019; 43(9): 1701-1711.

Xie J, Li Y, Zhang Y, Vgontzas AN, Basta M, Chen B, Xu C, Tang X. Sleep duration and metabolic syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 2021; 59: 101451.

Xing X, Gu F, Hua L, Cui X, Li D, Wu Z, Zhang R. TIMELESS Promotes Tumor Progression by Enhancing Macrophages Recruitment in Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021; 11: 732058.

Xiu LQ, Chang-Quan H, Qian C, Xue-Mei Z, Xiu-Ying H, Song-Bing L. The polymorphism of ARNTL2 (BMAL2) gene rs2306074 C>T is associated with susceptibility of Alzheimer disease in Chinese population. *Neurological Sciences*. 2014; 35: 1743-1747.

Xu P, Fischer-Posovszky P, Bischof J, Radermacher P, Wabitsch M, Henne-Bruns D, Wolf AM, Hillenbrand A, Knippschild U. Gene expression levels of Casein kinase 1 (CK1) isoforms are correlated to adiponectin levels in adipose tissue of morbid obese patients and site-specific phosphorylation mediated by CK1 influences multimerization of adiponectin. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015; 406: 87-101.

Xu P, Ianes C, Gärtner F, Liu C, Burster T, Bakulev V, Rachidi N, Knippschild U, Bischof J. Structure, regulation, and (patho-)physiological functions of the stress-induced protein kinase CK1 delta (CSNK1D). *Gene*. 2019; 715: 144005.

Yamaguchi M, Uemura H, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Hamajima N, Hishida A, Suma S, Oze I, Nakamura K, Takashima N, Suzuki S, Ibusuki R, Mikami H, Ohnaka K, Kuriyama N, Kubo M, Tanaka H. Association between brain-muscle-ARNT-like protein-2 (BMAL2) gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in obese Japanese individuals: A cross-sectional analysis of the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015; 110: 301-308.

Yamamoto K, Ota M, Minematsu A, Motokawa K, Yokoyama Y, Yano T, Watanabe Y, Yoshizaki T. Association between Adherence to the Japanese Food Guide Spinning Top and Sleep Quality in College Students. *Nutrients*. 2018; 10, 1996.

Yang M, Zhang D, Zhao Z, Sit J, Saint-Sume M, Shabandri O, Zhang K, Yin L, Tong X. Hepatic E4BP4 induction promotes lipid accumulation by suppressing AMPK signaling in response to chemical or diet-induced ER stress. *The FASEB Journal*. 2020; 34(10): 13533-13547.

Yang MY, Chang JG, Lin PM, Tang KP, Chen YH, Lin HYH, Liu TC, Hsiao HH, Liu YC, Lin SF. Downregulation of circadian clock genes in chronic myeloid leukemia: Alternative methylation pattern of hPER3. *Cancer Science*. 2006; 97(12): 1298-1307.

Yang P-Y, Ho K-H, Chen H-C, Chien M-Y. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*. 2012; 58:157-163.

Yang Y, Xu T, Zhang Y, Qin X. Molecular basis for the regulation of the circadian clock kinases CK1 $\delta$  and CK1 $\epsilon$ . *Cellular Signalling*. 2017; 31: 58-65.

Ye D, Cai S, Jiang X, Ding Y, Chen K, Fan C, Jin M. Associations of polymorphisms in circadian genes with abdominal obesity in Chinese adult population. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2016; 10S: S133-S141.

Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, Zheng Z, Wood AR, Weedon MN, Frayling TM, Hirschhorn J, Yang J, Visscher PM. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700 000 individuals of European ancestry. *Human Molecular Genetics*. 2018; 27(20): 3641-3649.

Yesavage JA, Noda A, Hernandez B, Friedman L, Cheng JJ, Tinklenberg JR, Hallmayer J, O'Hara R, David R, Robert P, Landsverk E, Zeitzer JM. Circadian Clock Gene Polymorphisms and Sleep/Wake Disturbance in Alzheimer's Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2011; 19(7): 635-643.

Yi C, Mu L, Rigault de la Longrais IA, Sochirca O, Arisio R, Yu H, Hoffman AE, Zhu Y, Katsaro D. The circadian gene NPAS2 is a novel prognostic biomarker for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010; 120(3): 663-669.

Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, Peng X, Peng Z, Yu K, Bao W, Yang W, Chen X, Liu L. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6: e005947.

Yook JH, Rizwan M, Shahid N, Naguit N, Jakkoju R, Laeeq S, Reghefaoui T, Zahoor H, Mohammed L. Some Twist of Molecular Circuitry Fast Forwards Overnight Sleep Hours: A Systematic Review of Natural Short Sleepers' Genes. *Cureus*. 2021; 13(10): e19045.

Yoshiuchi I. Analysis of Evolution and Ethnic Diversity at Glucose-Associated SNPs of Circadian Clock-Related Loci with Cryptochrome 1, Cryptochrome 2, and Melatonin receptor 1B. *Biochemical Genetics*. 2021; 59: 1173-1184.

Yoshizaki T, Togo F. Objectively measured chronotype and social jetlag are associated with habitual dietary intake in undergraduate students. *Nutrition Research*. 2021; 90: 36-45.

Youngstedt SD, Goff EE, Reynolds AM, Kripke DF, Irwin MR, Bootzin RR, Khan N, Jean-Louis G. Has Adult Sleep Duration Declined Over the Last 50+ Years? *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 28: 69-85.

Yu H, Du L, Yi S, Wang Q, Zhu Y, Qiu Y, Jiang Y, Li M, Wang D, Wang Q, Yuan G, Cao Q, Kijlstra A, Yang P. Epigenome-wide association study identifies Behçet's disease-associated methylation loci in Han Chinese. *Rheumatology*. 2019; 58: 1574-1584.

Yu X, Rollins D, Ruhn KA, Stubblefield JJ, Green CB, Kashiwada M, Rothman PB, Takahashi JS, Hooper LV. Th17 cell differentiation is regulated by the circadian clock. *Science*. 2013; 342(6159): 727-730.

Yuan P, Wang S, Zhou F, Wan S, Yang Y, Huang X, Zhang Z, Zhu Y, Zhang H, Xing J. Functional polymorphisms in the NPAS2 gene are associated with overall survival in transcatheter arterial chemoembolization-treated hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Science*. 2014; 105(7): 825-832.

Yuan Y, Hou X, Zhang J, Chen Y, Feng Y, Su Z. Genetic variations in ROR $\alpha$  are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Human Genetics*. 2014; 59: 430-436.

Zambrano Cruz R. Revisión sistemática del cuestionario de personalidad de Eysenck (Eysenck Personality Questionnaire-EPQ). *LIBERABIT*. 2011; 17(2): 147-155.

Zerón-Ruggerio MF, Cambras T, Izquierdo-Pulido M. Social Jet Lag Associates Negatively with the Adherence to the Mediterranean Diet and Body Mass Index among Young Adults. *Nutrients*. 2019a; 11: 1756.

Zerón-Ruggerio MF, Hernández A, Porrás-Loiza AP, Cambras T, Izquierdo-Pulido M. Eating Jet Lag: A Marker of the Variability in Meal Timing and Its Association with Body Mass Index. *Nutrients*. 2019b; 11: 2980.

Zhang J, Lv H, Ji M, Wang Z, Wu W. Low circadian clock genes expression in cancers: A meta-analysis of its association with clinicopathological features and prognosis. *PLoS ONE*. 2020a; 15(5): e0233508.

Zhang L, Dun X, Hou G, Zheng Y, Ju D, Meng P, Liu F, Yuan J, Jin L, Jiang T, Gao M, Yuan J. Construction and internal validation of a prediction nomogram for acquired premature ejaculation (APE) in PE patients. *Andrology*. 2021; 9: 886-893.

Zhang L, Fu YH. The molecular genetics of human sleep. *European Journal of Neuroscience*. 2020; 51: 422-428.

Zhang L, Ptáček LJ, Fu YH. Diversity of Human Clock Genotypes and Consequences. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2013; 119: 51-81.

Zhang Y, Kohnstamm G, Slotboom A, Cheung EE. Chinese and Dutch Parents' Perceptions of Their Children's Personality. *Journal of Genetic Psychology*. 2002; 163: 165-179.

Zhang Y, Liu Y, Liu Y, Zhang Y, Su Z. Genetic Variants of Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor Alpha Determine Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus in Han Chinese. *Genes*. 2016; 7: 54.

Zhang Y, Luo XY, Wu DH, Xu Y. ROR nuclear receptors: structures, related diseases, and drug discovery. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2015; 36: 71-87.

Zhang Z, Cajochen C, Khatami R. Social Jetlag and Chronotypes in the Chinese Population: Analysis of Data Recorded by Wearable Devices. *Journal of Medical Internet Research*. 2019; 21(6): e13482.

Zhao M, Tou H, Wang S, Zhao L. The effects of Dietary Nutrition on Sleep and Sleep Disorders. *Mediators of Inflammation*. 2020; Article ID 3142874, 7 pages.

Zhao Q, Sun H, Yin L, Wang L. miR-126a-5p-Dbp and miR-31a-Crot/Mrp14 interaction pairs crucial for the development of hypertension and stroke. *Molecular Medicine Reports*. 2019; 20: 4151-4167.

Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature*. 2018; 14.

Zhou L, Bryant CD, Loudon A, Palmer AA, Vitaterna MH, Turek FW. The Circadian Clock Gene *Csnk1e* Regulates Rapid Eye Movement Sleep Amount, and Nonrapid Eye Movement Sleep Architecture in Mice. *Sleep*. 2014; 37(4): 785-793.

Zhou ZH, Wang B, Cheng XB, Zhang XE, Tang J, Tang WJ, Gu L. Roles of SHARP1 in thyroid cancer. *Molecular Medicine Reports*. 2016; 13: 5365-5371.

Zhu D, Yuan J, Zhu R, Wang Y, Qian Z, Zou J. Pathway-based analysis of genome-wide association study of circadian phenotypes. *The Journal of Biomedical Research*. 2018; 32(5): 361-370.

Zhu G, Catt M, Cassidy S, Birch-Machin M, Trenell M, Hiden H, Woodman S, Anderson KN. Objective sleep assessment in >80,000 UK mid-life adults: Associations with socialdemographic characteristics, physical activity and caffeine. *PLoS ONE*. 2019; 14(12): e0226220.

Zhu Y, Leaderer D, Guss C, Brown HN, Zhang Y, Boyle P, Stevens RG, Hoffman A, Qin Q, Han X, Zheng T. Ala394Thr polymorphism in the clock gene NPAS2: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Cancer*. 2007; 120(2): 432-435.

Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Fitzgerald LM, Kwon EM, Ostrander EA, Davis S, Zheng T, Stanford JL. Testing the circadian gene hypothesis in prostate cancer: a population-based case-control study. *Cancer Research*. 2009; 69(24): 9315-9322.

Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Tjonneland A, Vogel UB, Zheng T, Hansen J. Epigenetic Impact of Long-Term Shiftwork: Pilot Evidence From Circadian Genes and Whole-Genome Methylation Analysis. *Chronobiology International*. 2011; 28(10): 852-861.

Zhu Y, Stevens RG, Leaderer D, Hoffman A, Holford T, Zhang Y, Brown HN, Zheng T. Non-synonymous polymorphisms in the circadian gene NPAS2 and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008; 107(3): 421-425.

Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neuroscience*. 2016; 3(1): 67-104.

Zienolddiny S, Haugen A, Sigstad Lie JA, Kjuus H, Haugen Anmarkrud K, Kjaerheim K. Analysis of polymorphisms in the circadian-related genes and breast cancer risk in Norwegian nurses working night shifts. *Breast Cancer Research*. 2013; 15(4): R53.

Zimmer P, Alberti KGMM, Stern N, Bilu C, El-Osta A, Einat H, Kronfeld-Schor N. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *Journal of Internal Medicine*. 2019; 286: 181-191.

Zitting KM, Münch MY, Cain SW, Wang W, Wong A, Ronda JM, Aeschbach D, Czeisler CA, Duffy JF. Young adults are more vulnerable to chronic sleep deficiency and recurrent circadian disruption than older adults. *Scientific Reports*. 2018; 8: 11052.

Zuraikat FM, Makarem N, St-Onge MP, Xi H, Akkapeddi A, Aggarwal B. A Mediterranean Dietary Pattern Predicts Better Sleep Quality in US Women from the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network. *Nutrients*. 2020; 12, 2830.

Zuraikat FM, St-Onge MP, Makarem N, Boege HL, Xi H, Aggarwal B. Evening Chronotype Is Associated with Poorer Habitual Diet in US Women, with Dietary Energy Density Mediating a Relation of Chronotype with Cardiovascular Health. *The Journal of Nutrition*. 2021; 151(5): 1150-1158.

Zuraikat FM, Wood RA, Barragán R, St-Onge MP. Sleep and diet: Mounting evidence of a cyclical relationship. *Annual Review of Nutrition*. 2021; 41: 309-332.

Zurita-Ortega F, San Román-Mata S, Chacón-Cuberos R, Castro-Sánchez M, Muros JJ. Adherence to the Mediterranean Diet Is Associated with Physical Activity, Self-Concept and Sociodemographic Factors in University Student. *Nutrients*. 2018; 10, 966.

