



Universidad de Valladolid

**ESTUDIO DE LA GLÁNDULA PINEAL.
RELACIÓN ENTRE MELATONINA Y
OBESIDAD**

AUTORA: ALEJANDRA LLORENTE SANCHO

TUTORA: ISABEL SAN JOSÉ CRESPO

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

CURSO 2022/2023

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
ABSTRACT AND KEY WORDS	3
INTRODUCCIÓN	4
Obesidad	4
Definición y epidemiología	4
Causas.....	4
Consecuencias	6
Sistema nervioso	6
Definición y clasificación	6
Sistema nervioso central	7
Hipotálamo.....	8
Glándula pineal	9
Generalidades	9
Anatomía	10
Citología pineal.....	11
Irrigación	12
Inervación.....	12
Bioquímica.....	12
Melatonina	13
Cronobiología	14
¿Qué es la cronobiología?	14
Descubrimiento	14
Composición y funcionamiento.....	15
Cronotipo	16
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS.....	18
METODOLOGÍA.....	18
Estudio morfológico	18
Inclusión del tejido en parafina	19
Tinción hematoxilina-eosina	19
Estudio bibliográfico.....	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
Cronodisrupción	22

¿Qué es la cronodisrupción?	22
Principales cronodisruptores	23
Trabajo a turnos	23
Contaminación lumínica.....	23
Relación entre cronodisrupción, melatonina y obesidad	25
Alteraciones del sueño	25
Metabolismo del tejido adiposo blanco (WAT) y pardo (BAT).....	25
Metabolismo de los hidratos de carbono	27
RECOMENDACIONES DEL ESTILO DE VIDA.....	29
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30

ÍNDICE DE FIGURAS E IMÁGENES

Figura 1: Desequilibrio entre ingesta y gasto. Elaboración propia.

Figura 2: Factores causales de obesidad. Elaboración propia.

Figura 3: Clasificación del sistema nervioso. Elaboración propia.

Figura 4: Estructura molecular de la melatonina (28).

Figura 5: Mecanismos generales de los ritmos biológicos. Elaboración propia.

Figura 6: Melatonina en plasma en función del cronotipo del individuo (11).

Figura 7: Control circadiano de la secreción de melatonina y su relación con la leptina y adiponectina. Elaboración propia.

Figura 8: Desregulación del control circadiano de la secreción de melatonina y su relación con la leptina y adiponectina. Elaboración propia.

Figura 9: Control circadiano del metabolismo energético. Elaboración propia.

Imagen 1: Partes del encéfalo. Elaboración propia.

Imagen 2: Localización NSQ. Elaboración propia.

Imagen 3: Localización glándula pineal. Elaboración propia.

Imagen 4: Tamaño de la glándula pineal humana. Elaboración propia.

Imagen 5: Histología de la glándula pineal. Elaboración propia.

Imagen 6: Diferentes cortes cerebrales estudiados. Elaboración propia.

Imagen 7: Corte sagital. Elaboración propia.

Imagen 8: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 2,5 aumentos. Elaboración propia.

Imagen 9: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 5 aumentos. Elaboración propia.

Imagen 10: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 10 aumentos. Elaboración propia.

Imagen 11: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 20 aumentos. Elaboración propia.

Imagen 12: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 40 aumentos. Elaboración propia.

Imagen 13: Contaminación lumínica a nivel mundial (18).

Imagen 14: Contaminación lumínica en Europa (18).

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SCG: Ganglio Cervical Superior

REL: Retículo Endoplasmático Liso

RER: Retículo Endoplasmático Rugoso

NSQ: Núcleo Supraquiasmático

NAT: Serotonina N-acetiltransferasa

HIOMT: Hidroxiindol-O-metiltransferasa

IMC: Índice de Masa Corporal

WAT: Tejido Adiposo Blanco

BAT: Tejido Adiposo Pardo

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, es decir, una enfermedad en cuyo desarrollo están implicados diferentes factores. Entre ellos, caben destacar los llamados cronodisruptores, como el trabajo a turnos y la contaminación lumínica, los cuales han provocado cambios en los ciclos de luz y oscuridad, y, por lo tanto, en la secreción de melatonina por la glándula pineal.

A lo largo de esta revisión, llevaremos a cabo un estudio anatómico de la glándula pineal, encargada de la secreción de melatonina. Además, veremos cómo los diferentes cronodisruptores provocan cambios en su secreción, afectando a los patrones del sueño, al metabolismo del tejido adiposo blanco y pardo, y al metabolismo de los hidratos de carbono, contribuyendo a un aumento de riesgo de obesidad.

Palabras clave: Glándula pineal. Melatonina. Cronodisrupción. Obesidad.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Obesity is a multifactorial chronic disease which means that different factors are involved in its development. The chronodisruptors factors, such as shift work and light pollution, are important. They cause changes in the light and dark cycles, which affect the secretion of melatonin by the pineal gland.

This review will allow us an anatomical study of the pineal gland, responsible for the secretion of melatonin. We will also see how the different chronodisruptors cause changes in its secretion, affecting sleep patterns, the metabolism of white and brown adipose tissue, and the metabolism of carbohydrates. A lot of this contributes to an increased risk of obesity.

Key words: Pineal gland. Melatonin. Chronodisruption. Obesity.

INTRODUCCIÓN

Obesidad

Definición y epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud, el sobrepeso y la obesidad son “la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. (1)

Se produce normalmente por un desequilibrio energético, es decir, la cantidad de energía que consumimos es muy superior a la energía que gastamos por lo que tiene lugar un incremento de la energía sobrante que generará una acumulación en los depósitos de grasa.

Cabría pensar que la obesidad es un aumento del peso corporal, pero no siempre es así, pues una persona puede experimentar una ganancia de peso a expensa de un incremento de masa muscular pero no de masa grasa.



Figura 1: Desequilibrio entre ingesta y gasto. Elaboración propia.

Cada vez son más las instituciones que se refieren al sobrepeso y la obesidad como la epidemia del siglo XXI, ya que desde el año 1975 se ha producido un incremento de manera desmesurada.

La OMS refiere que en el año 2016 más de 1900 millones (39%) de adultos en todo el mundo padecían sobrepeso, y más de medio millón (13%) eran obesos. Además, cada vez está cobrando mayor importancia en la edad infantil, ya que en dicho año 41 millones de niños menores de 5 años, y más de 340 millones de niños comprendidos en edades de entre 5 y 19 años padecían sobrepeso u obesidad.

Causas

Es muy común que cuando se habla de sobrepeso y obesidad pensemos en factores genéticos o el estilo de vida del individuo.

Sin embargo, la obesidad es una enfermedad crónica multifactorial, es decir, hay otros muchos factores implicados en su desarrollo (Figura 2).



Figura 2: Factores causales de obesidad. Elaboración propia.

Los factores que influyen en la obesidad resumidos en la *figura 2* pueden clasificarse de la siguiente manera:

Dentro de los factores sociales y el estilo de vida encontramos los factores económicos relacionados con la clase social y el poder adquisitivo, pues existe mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en familias con rentas bajas. El tipo de trabajo más o menos sedentario, ser hijos de madres muy jóvenes así como la alimentación y la edad, también favorecen la obesidad.

Importantes son los factores genéticos, donde podemos encontrar diferentes tipos de obesidad, entre ellas las de herencia monogénica o poligénica. La primera se debe a una mutación en un único gen, como es el gen MCR4 R, que es muy poco frecuente y suele tener un inicio precoz. La segunda se debe a la interacción de varios genes, y es el tipo de obesidad más frecuente.

La microbiota, es un factor cada vez más a tener en cuenta pues se relaciona con la salud del individuo. Se generan variaciones en el número y el tipo de microorganismos que forman parte de la microbiota, dando lugar a cambios en la regulación del metabolismo, el desarrollo de la inflamación y la regulación del balance energético.

Las enfermedades endocrinas, siendo un ejemplo el hipotiroidismo, que genera la acumulación de masa grasa debido a una disminución del gasto energético, o incluso el síndrome de cushing, que da lugar a una obesidad central.

El empleo de fármacos como antipsicóticos, antidepresivos o neurolépticos son ampliamente prescritos en nuestro medio, generando incremento de peso y por tanto influyen de manera importante en el desarrollo de la obesidad.

Un factor relevante es la cronodisrupción, es decir, cambios en los ciclos de luz y oscuridad y por consiguiente en los ciclos de sueño y vigilia, tema que abordaremos a lo largo del presente trabajo. (3,4)

Consecuencias

La presencia de grasa en nuestro organismo es fundamental para la vida, ya que desempeña funciones importantes, como es el aporte energético, la intervención en el sistema nervioso y hormonal, la formación de membranas celulares, la termorregulación, el soporte de órganos internos, y la absorción y almacenamiento de vitaminas liposolubles.

Sin embargo, el exceso de grasa va a generar muchos problemas de salud, como pueden ser la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, algunos tipos de cáncer, etc.

Sistema nervioso

Definición y clasificación

El sistema nervioso es aquel que está constituido por una serie de células que reciben el nombre de neuronas, las cuales se comunican unas con otras a través de la sinapsis, puesto que la principal función de dicho sistema es la recepción y transmisión de información. Las neuronas pueden ser aferentes o sensitivas, eferentes o motoras y neuronas de asociación. Otras células importantes son las células de la glía, las cuales son de diferentes tipos, oligodendrocitos, astrocitos y microglía. (5)

Podemos clasificar al sistema nervioso según posición que ocupa en el organismo, dando lugar al sistema nervioso central (SNC), sistema nervioso periférico (SNP) y sistema nervioso vegetativo. El primero está constituido por el encéfalo y la médula espinal; el segundo por los nervios, los ganglios y los receptores; y el tercero se divide en dos, el sistema nervioso simpático y parasimpático. El sistema nervioso simpático actúa en situación de lucha-huida (incrementa la función del corazón, produce vasoconstricción, broncodilatación, disminuye la micción, las funciones digestivas, produce midriasis y un incremento de la glucosa), y el parasimpático en caso de reposo-digestión (disminuye la función del corazón, produce vasodilatación, broncoconstricción, aumenta la micción, las funciones digestivas y produce miosis).

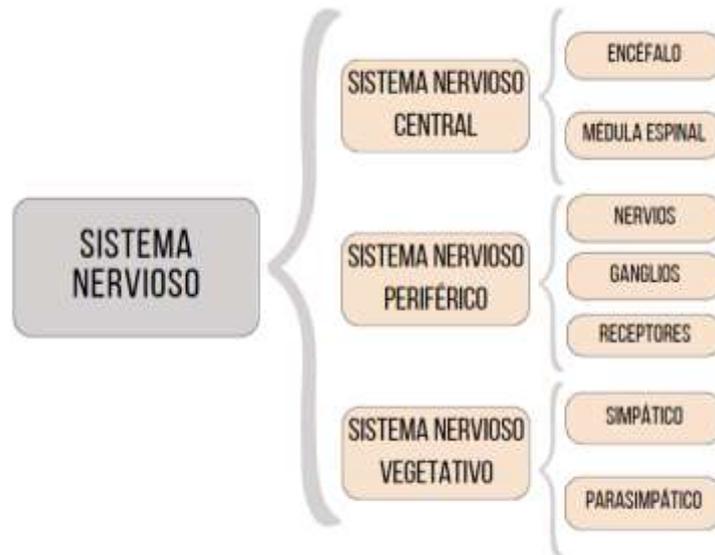


Figura 3: Clasificación del sistema nervioso. Elaboración propia.

Sistema nervioso central

Como ya hemos dicho anteriormente, el sistema nervioso central está constituido por la médula espinal y el encéfalo, ambos protegidos por las meninges, que son una especie de envolturas que los rodea (duramadre, aracnoides y piamadre) y por el líquido cefalorraquídeo, que contiene agua, algunas células, glucosa, proteínas e iones. (5)

El encéfalo es una de las partes que constituye el sistema nervioso central, se encuentra en el interior del cráneo y desde el punto de vista del desarrollo embrionario podemos dividirlo en: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo.

El prosencéfalo es la parte más craneal, y consta de: telencéfalo y diencefalo. El primero contiene el cerebro o hemisferios cerebrales, y el segundo corresponde principalmente al tálamo, y el hipotálamo, epitálamo y subtálamo.

El mesencéfalo embrionario da lugar a la porción homónima adulta en la que podemos observar los llamados pedúnculos cerebrales, situados anteriormente el tectum o lámina cuadrigémina, localizada en la parte posterior.

El rombencéfalo, es la porción más caudal del encéfalo y está constituido por tres partes, que son el bulbo raquídeo o médula oblongada, la protuberancia o puente y el cerebelo. El bulbo raquídeo junto con la protuberancia y el mesencéfalo forman el llamado tronco del encéfalo o tallo cerebral, que se continua caudalmente con la médula espinal y cranealmente con el diencefalo.

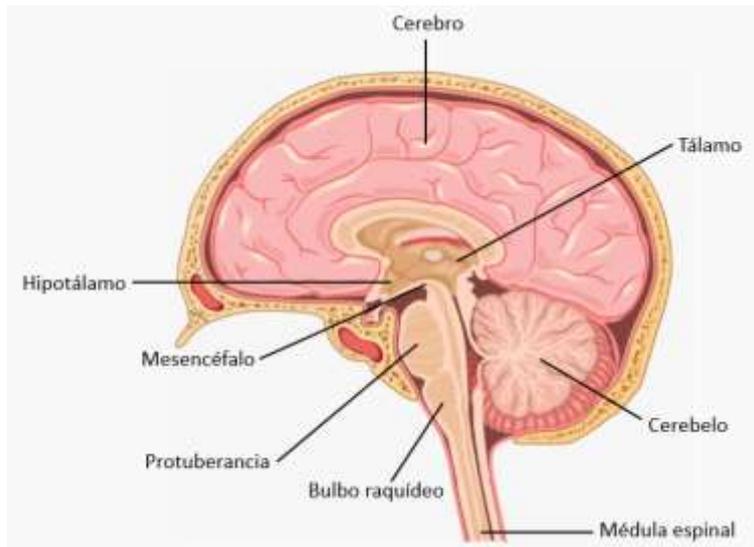


Imagen 1: Partes del encéfalo. Elaboración propia.

El diencefalo es la parte del encéfalo en la que nos vamos a centrar en el presente trabajo. Se trata de una estructura simétrica que se encuentra situada en la línea media, y se corresponde con el tercer ventrículo, el cual es atravesado por el surco hipotalámico, que permite dividir ambos lados en dos partes: la dorsal y la ventral. La primera a su vez se divide en tálamo y epítalamo, y la segunda en hipotálamo y subtálamo. (6)

Hipotálamo

El hipotálamo es una de las partes que forma el diencefalo, constituida por tres zonas: supraóptica, infundíbulo-tuberal y mamilar. Sin embargo, hay autores que prefieren dividirla en zona lateral y medial, clasificándose esta última en otras dos, periventricular e intermedia. La zona periventricular es la de mayor importancia, pues en ella encontramos el núcleo supraquiasmático (NSQ).

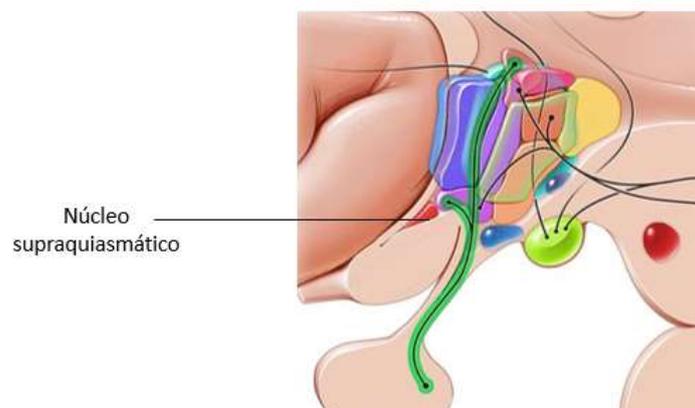


Imagen 2: Localización NSQ. Elaboración propia.

Las funciones del hipotálamo son muy diversas, de tal manera que su afección puede causar alteraciones endocrinas, metabólicas, viscerales y conductuales. Algunas de dichas funciones son las siguientes:

La regulación de la ingesta de alimentos y agua, pues en el hipotálamo se distinguen dos centros, el centro del hambre y el centro de la saciedad. El primero se encuentra en la zona lateral del hipotálamo, y el segundo en la zona medial. Por ello, cuando se estimula la zona lateral se favorece el comportamiento alimentario produciendo una ganancia de peso, mientras que su destrucción produce hipofagia y un adelgazamiento severo. Por el contrario, la estimulación de la zona medial genera una disminución de la ingesta, pero al extirparla se produce hiperfagia, dando lugar a una obesidad importante. Además, cabría destacar que la zona medial posee una sensibilidad importante a la concentración de glucosa sanguínea.

El control de los relojes biológicos, que se definen como los ciclos de las actividades funcionales de diversos órganos y tejidos que tienen una duración de veinticuatro horas. Un ejemplo son los ritmos circadianos que responden a los cambios de luz y oscuridad, de lo cual se ocupa el núcleo supraquiasmático, cuya destrucción va a afectar al sueño, la vigilia, la locomoción y la secreción de N-acetiltransferasa pineal, entre otros.

Otras de las funciones del hipotálamo son el control endocrino, la neurosecreción, la regulación de la temperatura, el control de las emociones, así como del comportamiento sexual y la reproducción, entre otras. (6)

Glándula pineal

Generalidades

Hay autores que definen la glándula pineal como “una de las siete ventanas del encéfalo”, ya que carece de barrera hematoencefálica, por lo que las sustancias del líquido cefalorraquídeo pasan directamente. (7)

Se cree que ha ido evolucionando a lo largo del tiempo, pasando de estar constituida por elementos fotorreceptores a células secretoras.

Su elemento fundamental es el pinealocito, que se considera un importante reloj biológico, ya que es capaz de responder a los ciclos de luz y oscuridad que constituyen el llamado ritmo circadiano.

Sus funciones son muy numerosas, entre ellas cabría destacar las siguientes:

- Se ocupa de la secreción de melatonina a partir de la serotonina.
- Modula los patrones del sueño-vigilia.
- Refuerza el sistema inmune.
- Regula las funciones endocrinas.
- Modula el ritmo circadiano, así como los ritmos estacionales de estrés, ejercicio físico y estado de ánimo.
- Tiene implicación sobre ciertas hormonas sexuales, como la hormona foliculoestimulante y luteinizante. (8)

Anatomía

La glándula pineal, también conocida como epífisis u órgano pineal, es una estructura diencefálica de tamaño muy reducido. Surge como una evaginación del III ventrículo, que se extiende hacia atrás y descansa sobre los tubérculos cuadrigéminos superiores.

Su estructura se divide en dos partes, una parte más superficial y otra más profunda, ambas unidas a través del tallo. Además, la parte superior de este se divide a su vez en dos láminas, la ventral, que comprende la comisura posterior, y la dorsal, que incluye la comisura habenular. En su seno encontramos el receso pineal.

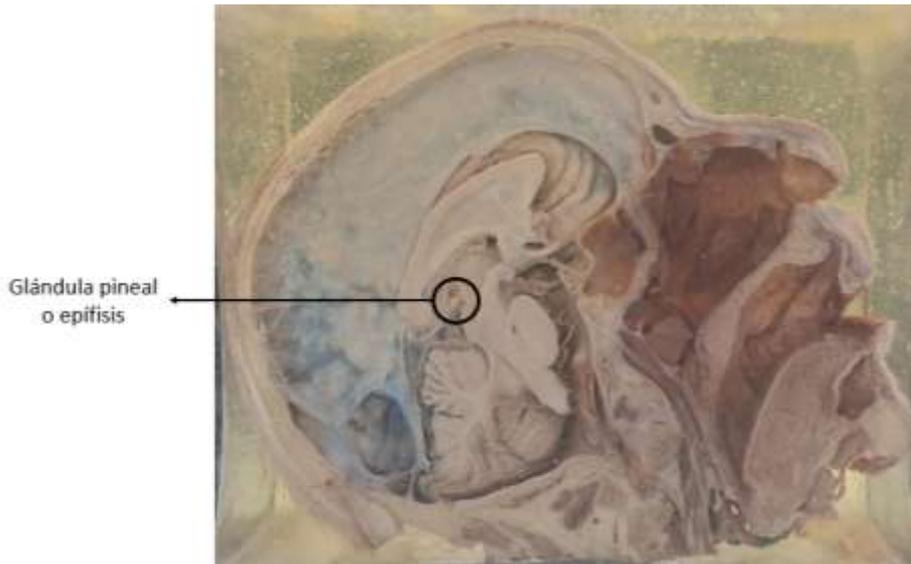


Imagen 3: Localización glándula pineal. Elaboración propia.

El peso de dicha glándula oscila entre 130-140 mg, y su tamaño entre 7x5x4-12x8x4 mm, tal como podemos observar en las siguientes imágenes:



Imagen 4: Tamaño de la glándula pineal humana. Elaboración propia.

Sin embargo, ambos pueden variar en función del sexo, la edad, el ritmo circadiano, las estaciones del año y el volumen de sangre de su interior. Se ha visto que el peso va aumentando con la edad hasta los 50 años, a partir de ahí experimenta un ligero descenso hasta los 70, y posteriormente comienza a disminuir de nuevo.

Hay diferentes tipos de glándula pineal: A, AB, ABC, según su forma, posición, agrupamiento del tejido y las relaciones con los órganos vecinos. Los seres humanos poseemos la de tipo A, ya que se encuentra próxima al tercer ventrículo, de manera profunda y con forma de piña. (9, 10)

Citología pineal

La glándula pineal está constituida por dos tipos de células, el pinealocito (célula parenquimatosa) y el astrocito inmaduro (célula intersticial).

Los pinealocitos son células con una forma y un tamaño muy variable en función de la edad, el momento del día, o incluso el momento reproductivo. Se caracteriza por la existencia de una serie de prolongaciones que se conocen como procesos polares, dando lugar a pinealocitos mono, bi y multipolares, que se encuentran por toda la glándula, a excepción de los primeros que son más abundantes en la periferia.

Debido a la función que desempeñan, los pinealocitos también reciben el nombre de paraneuronas.

Podemos distinguir dos tipos de pinealocitos, los de la población I y los de la población II.

Los pinealocitos tipo I contienen vesículas granulares de naturaleza proteica, los cuales son sintetizados por el retículo endoplasmático rugoso (RER) y posteriormente transportadas y almacenadas por el Aparato de Golgi. Dicha síntesis es controlada por el sistema nervioso simpático y los metoxi-indoles. En el interior de dichas vesículas se almacena la serotonina, la cual es liberada al espacio perivascular.

Los pinealocitos tipo II son muy similares a las células gliales. En su interior contiene retículo endoplasmático liso (REL). Además, presenta una serie de partículas de glucógeno y vacuolas lipídicas que poseen gotas lipídicas. Se cree que podrían ser los responsables de la secreción de melatonina.

Las células gliales, en este caso los astrocitos inmaduros, son más pequeñas que los pinealocitos, y dentro contienen RER y acúmulos de glucógenos. Hay diferentes tipos de astrocitos, entre los cuales cabe destacar los fibrosos, que rodean los pinealocitos formando una red, y los protoplásmicos, que constituyen una especie de barrera con ciertas discontinuidades que separa los pinealocitos del espacio perivascular.

Otras células que forman parte de la glándula pineal pero menos importantes serían las células endimarias, las cebadas y las pigmentarias.

En la siguiente imagen se muestra la histología de la glándula pineal, en la cual aparecen señalados los principales tipos celulares y el cuerpo amiláceo, estructura que aparece en el tejido cerebral de personas de avanzada edad. (9, 10)



Imagen 5: Histología de la glándula pineal. Elaboración propia.

Irrigación

Cabe destacar que la glándula pineal es uno de los órganos que mayor volumen sanguíneo recibe, esto se debe a su gran actividad metabólica.

Su irrigación proviene fundamentalmente de las ramas de la arteria basilar, pero también de las arterias cerebelosa superior, coroidea posterior medial y cuadrigémina. (9, 10)

Inervación

La glándula pineal es un órgano neuroendocrino con características especiales, pues se relaciona tanto con el interior del organismo como con el exterior a través de nervios.

Tiene dos tipos de inervación, la simpática postganglionar y la parasimpática preganglionar, aunque esta última todavía está en estudio.

Las fibras postganglionares simpáticas proceden del ganglio cervical superior (SCG), llegan a la glándula, forman los nervios coronarios, se ramifican terminando en los espacios pericapilares y las células parenquimatosas.

Las fibras preganglionares parasimpáticas se cree que proceden del núcleo salivar superior, llegan a la glándula junto con los nervios coronarios y terminan también en los espacios pericapilares y las células parenquimatosas. (9, 10)

Bioquímica

El conocimiento de la bioquímica de la glándula pineal es fundamental para conocer su funcionamiento y la gran importancia que tiene.

Dicha glándula está constituida por una serie de aminas biógenas, que son compuestos nitrogenados obtenidos a partir de aminoácidos que sufren descarboxilación, entre ellas cabe destacar la noradrenalina, la histamina y la serotonina. Pero la más importante de todas es la melatonina, en la cual nos vamos a centrar en el presente trabajo. (9, 10)

Melatonina

Como ya hemos comentado, la melatonina es una hormona sintetizada por la glándula pineal a partir de las señales enviadas por el NSQ del hipotálamo, que a su vez está regulado por los ciclos de luz y oscuridad. Durante la noche, en plena oscuridad la secreción de melatonina se ve aumentada, mientras que, en presencia de luz, dicha secreción se inhibe, viéndose afectada en su mayoría por la luz azul.

También va a depender de la época del año en la que nos encontremos, ya que en invierno las noches son más largas que en verano, por lo que la secreción de melatonina es mayor. Así pues, la melatonina es capaz de informar al organismo del día del año, así como la hora del día en la que nos encontramos.

La síntesis de melatonina se inicia con el aminoácido triptófano, procedente del torrente sanguíneo, que es hidroxilado dando lugar a 5-hidroxitriptófano, que se transforma en serotonina.

Las neuronas liberan noradrenalina, la cual se une a receptores específicos y produce un aumento de la enzima serotonina N-acetiltransferasa (NAT) generando N-acetilserotonina, que a su vez sufre un proceso de O-metilación por acción de la enzima hidroxindol-O-metiltransferasa (HIOMT), sintetizando así la melatonina.

Se libera a la circulación sanguínea, a través de la cual accede a diferentes órganos y tejidos y ejerce sus funciones.

Finalmente se metaboliza en el hígado y se elimina a través de la orina.

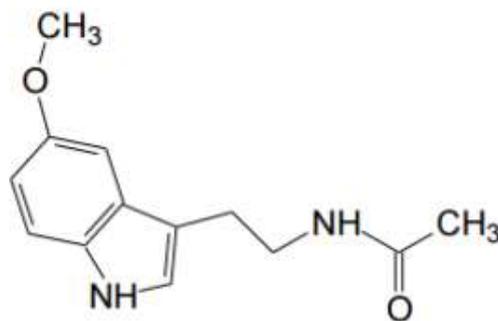


Figura 4: Estructura molecular de la melatonina (28).

Las funciones de esta hormona son muy numerosas, entre ellas encontramos la regulación de los ritmos circadianos, el papel antioxidante, antiinflamatorio y antitumoral, la modulación del sistema inmunitario y la participación en la función mitocondrial para la síntesis de ATP.

Cabe destacar que la melatonina tiene la capacidad de incrementar los niveles de tejido adiposo pardo, el cual es capaz de quemar las calorías del organismo y reducir la cantidad de tejido adiposo blanco, por ello, si la síntesis de melatonina se ve reducida se produce la acumulación de tejido adiposo blanco favoreciendo la aparición de obesidad. (11, 12)

Cronobiología

Para poder entender el tema a abordar en el presente trabajo es importante comenzar hablando de los llamados relojes biológicos que están presentes en nuestro organismo.

¿Qué es la cronobiología?

La ciencia que se ocupa del estudio de los relojes biológicos del organismo es la cronobiología.

La gran mayoría de las funciones biológicas de nuestro cuerpo se repiten de manera periódica, ya sea de forma diaria, mensual, estacional o anual, dando lugar a diferentes tipos de ritmos biológicos:

- Los ritmos ultradianos, cuya periodicidad es de segundos a minutos, como por ejemplo el ritmo cardíaco, el ritmo respiratorio o las secreciones hormonales, entre otros.
- Los ritmos infradianos, que tienen lugar de manera mensual o incluso anual, destacando el ciclo menstrual y la hibernación.
- Los ritmos circadianos, que son ritmos biológicos con un periodo de 24 horas, aunque hay autores que exponen que en realidad son ciclos que oscilan entre 20 y 28 horas. Algunos ejemplos serían la temperatura corporal y la actividad/reposo.

Descubrimiento

Han sido muchos los experimentos llevados a cabo durante siglos por diferentes investigadores sobre el reloj biológicos y los ritmos circadianos. Se iniciaron en plantas y posteriormente se llevaron a cabo en animales hasta llegar al ser humano.

El astrónomo Jean Jacques d'Ortous de Mairan demostró por primera vez que los ritmos circadianos eran de naturaleza endógena y no exógena como habían declarado otros autores anteriormente. Para ello, realizó un experimento, en el cual, colocó una maceta con una planta en la ventana, de tal manera que por la mañana las hojas de la planta se estiraban, mientras que por la noche se retraían, lo cual quería decir que se movían de acuerdo con las señales temporales. Posteriormente, decidió colocar la misma maceta en un armario, manteniendo la planta en oscuridad constante, pero a pesar de ello, ocurría lo mismo, las hojas de la planta respondían a las señales temporales.

Otros investigadores, como Forel, von Frisch, Beling y Renner, demostraron cómo las abejas eran capaces de salir a buscar alimento todos los días a la misma hora en Alemania. Tras llevarlas en avión hasta Nueva York, esta periodicidad se seguía manteniendo, buscaban el alimento a la misma hora que en el país de origen. Lo cual demuestra lo postulado por de Mairan.

Sin embargo, el carácter endógeno de los ritmos circadianos en el ser humano se determinó de manera definitiva en el año 1960 cuando Aschoff y Rütger Wever llevaron a cabo una serie de experimentos en los cuales obtuvieron los registros de temperatura, así como de reposo/actividad de diferentes voluntarios, y vieron que se repetían con una periodicidad de 25 horas.

Composición y funcionamiento

El sistema circadiano del ser humano está constituido por tres componentes: los relojes circadianos, las vías de entrada y las vías de salida, los cuales explicamos a continuación.

Relojes circadianos

Hay dos tipos de relojes circadianos, el reloj central y los relojes periféricos.

El reloj central hace referencia al núcleo supraquiasmático (NSQ), situado en la región hipotalámica, el cual está regulado por los ciclos de luz y oscuridad, y constituye, junto con la retina, la llamada vía retino-hipotalámica. El NSQ está formado por dos tipos de neuronas, las activadoras e inhibidoras, que actúan de manera coordinada gracias a los "genes reloj", que pueden ser elementos activadores, como CLOCK y BMAL 1, o elementos inhibidores, tales como PER y CRY.

Los relojes periféricos son aquellos situados en diferentes órganos y tejidos, como: el corazón, hígado, páncreas, pulmones, riñones y tejido adiposo, entre otros.

Vías de entrada

Incluyen los sincronizadores o "zeitgebers" que responden a los cambios de luz y oscuridad enviando señales al NSQ.

La vía de entrada de la luz en el organismo tanto para la función visual como para la función circadiana es la retina, que como hemos dicho anteriormente, constituye junto con el hipotálamo, la vía retino-hipotalámica.

En el caso de la función visual, la luz es captada por dos fotorreceptores, los conos y bastones. Mientras que, en la función circadiana, la luz es captada por un conjunto de células descubiertas recientemente que reciben el nombre de células ganglionares fotosensibles, capaces de captar la luz azul con una longitud de onda comprendida entre 460-480 nm.

La principal diferencia entre los conos y bastones, y las células ganglionares fotosensibles, es el tipo de pigmento que poseen, pues las primeras contienen rodopsina, y las segundas melanopsina.

Es por ello, por lo que personas ciegas o con pérdida de visión mantienen la función circadiana respondiendo a los ciclos de luz y oscuridad, siempre y cuando las células ganglionares fotosensibles se encuentren intactas.

Vías de salida

Son las responsables de transmitir señales a los órganos efectores, destacando la secreción de melatonina, en la cual nos centraremos en este trabajo.

Dicha secreción tiene lugar por la glándula pineal y está regulada por los ciclos de luz y oscuridad. Así pues, durante el día, en presencia de luz, la secreción de melatonina es mínima, mientras que, por la noche, en ausencia de luz, la secreción de dicha hormona es máxima. (13)

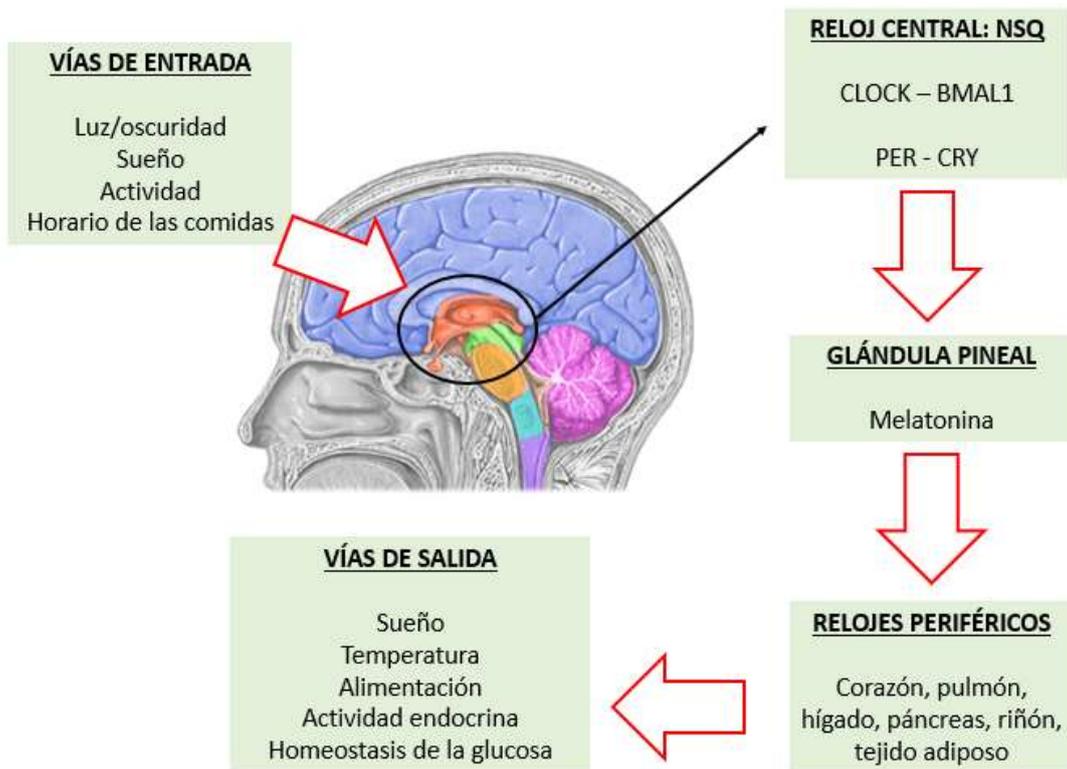


Figura 5: Mecanismos generales de los ritmos biológicos. Elaboración propia.

Cronotipo

En el ser humano existen tres cronotipos diferentes los cuales se corresponden con el reloj biológico del organismo y el ritmo circadiano de secreción de melatonina.

Podemos distinguir: matutino o madrugador, vespertino o trasnochador e intermedio. El cronotipo matutino lo posee el 25% de la población y refiere a todas aquellas personas que se levantan y se acuestan temprano, ya que sus funciones cognitivas son máximas durante la mañana y van disminuyendo a lo largo del día. Todo lo contrario, ocurre con las personas vespertinas, que es otro 25% de la población, que se levantan y se acuestan tarde, ya que sus funciones cognitivas son máximas durante la tarde. Y finalmente el intermedio, que se encontraría entre los dos anteriores y corresponde al 50% de los individuos.

Todos ellos duermen el mismo tiempo, entre 7-8 horas, pero su horario es diferente, pues el pico de melatonina capaz de inducir el sueño se alcanza antes en el cronotipo matutino, seguido el intermedio y finalmente el vespertino (11), tal como podemos observar en la siguiente figura:

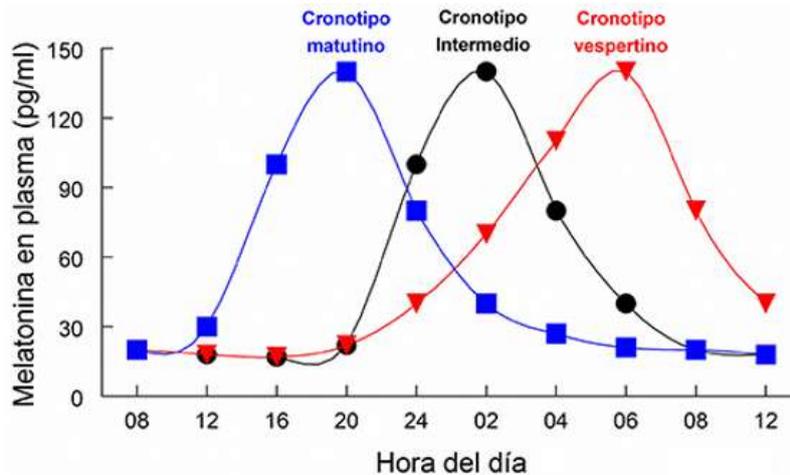


Figura 6: Melatonina en plasma en función del cronotipo del individuo (11).

JUSTIFICACIÓN

Son multitud de datos que en los últimos años indican un aumento del sobrepeso y la obesidad pasando a ser consideradas estas dos entidades como la epidemia del siglo XXI. Haciendo un estudio del estado actual del problema, podemos observar cómo la obesidad es considerada una enfermedad de causa multifactorial, y, por tanto, son muchos los factores que intervienen, no solo en su origen, sino en su desarrollo, en el transcurso y en el tratamiento eficaz o no de la misma. Todos estos factores deberán ser tenidos en cuenta para: evitar, corregir, y mejorar la calidad de vida de los pacientes desde el ámbito de la nutrición.

Por otra parte, es sabido que el Sistema Nervioso Central asiento de la conducta, en conexión estrecha con el Sistema Endocrino, regula el comportamiento visceral. Alteraciones de estos sistemas pueden repercutir de forma directa sobre el peso corporal.

La epífisis o glándula pineal es un componente diencefálico que parece ser de interés, pues la secreción de melatonina y su interacción con los ciclos de luz y oscuridad ha mostrado tener relación, no solo con las conductas alimenticias, sino con el metabolismo de la grasa y de los hidratos de carbono, responsables en gran medida del estado nutricional.

Estudiar la estructura anatómica e histológica de la glándula pineal a través del trabajo de disección y microscopía óptica, así como, la realización de una revisión bibliográfica que permita: conocer el mecanismo de la secreción de melatonina (claramente influida por los ciclos de luz y de oscuridad), su posible relación con la obesidad, y profundizar en el análisis de distintos disruptores que pueden influir directa o indirectamente sobre la secreción de esta hormona, parecen justificar suficientemente el interés del tema que aborda este Trabajo Fin de Grado de Nutrición humana y dietética.

OBJETIVOS

El principal objetivo del presente trabajo es conocer la relación entre la secreción de melatonina, en función de los ciclos de luz y oscuridad, y el desarrollo de la obesidad.

Los objetivos específicos fueron:

- Estudiar la anatomía de la glándula pineal.
- Conocer qué es la cronobiología.
- Saber cómo influyen las diferencias de luz y oscuridad sobre la secreción de melatonina.

METODOLOGÍA

Estudio morfológico

Para la realización de dicho trabajo comenzamos con la visualización y el estudio de una serie de cortes cerebrales humanos. Mientras que en unos se observaba perfectamente la glándula pineal, objeto de nuestro estudio, en otros no podía apreciarse con claridad, probablemente porque debido a la avanzada edad de los cadáveres de los que se dispone en la sala de disección del Dpto. de Anatomía y Radiología, dicha estructura glandular ha sufrido una atrofia, y, por lo tanto, una reducción de su pequeño tamaño.



Imagen 6: Diferentes cortes cerebrales estudiados. Elaboración propia.



Imagen 7: Corte sagital. Elaboración propia.

De uno de los especímenes extrajimos la glándula pineal, la cual se encontraba en buen estado de conservación para su posterior procesamiento, que estuvo constituido por dos fases: la inclusión del tejido en parafina y la tinción con hematoxilina-eosina.

Inclusión del tejido en parafina

Para iniciar el procesamiento, la muestra se lava bajo chorro de agua corriente durante 24 horas.

A continuación, se realiza la deshidratación empleando diferentes alcoholes de concentración creciente:

- Alcohol al 50% durante 45 minutos.
- Alcohol al 70% durante 2 horas.
- Alcohol al 80% durante 4 horas.
- Alcohol al 96% durante toda la noche.
- Primer alcohol al 100% durante 1 hora.
- Segundo alcohol al 100% durante otra hora.

Posteriormente, llevamos a cabo la transparentación de la muestra, utilizando:

- Primer xilol durante 30 minutos.
- Segundo xilol durante 15 minutos.
- Mezcla de xilol y parafina durante 30 minutos.

Finalmente, se coloca la muestra en una placa con parafina líquida y se deja en una estufa a 60°C durante 3 días para que la parafina difunda en el interior del tejido.

Pasado ese tiempo, se realiza el molde con parafina, ya que proporciona un soporte sólido. Este soporte permitirá, tras ser pegado a una base de madera y tallado en forma de pirámide truncada, obtener cortes de 8-10 micras de grosor con el microtomo. Dichos cortes se ponen en agua destilada, se recogen en los portas y se dejan secar en la estufa.

Tinción hematoxilina-eosina

Posteriormente se procede a la desparafinación de los portas utilizando:

- Primer xilol durante 10 minutos.
- Segundo xilol durante 10 minutos.

A continuación, llevamos a cabo la hidratación de la muestra. Para ello, empleamos alcoholes de concentración decreciente:

- Primer alcohol al 100% durante 5 minutos.
- Segundo alcohol al 100% durante 5 minutos.
- Alcohol al 96% durante 5 minutos.
- Alcohol al 80% durante 5 minutos.

Para teñir la muestra aplicamos:

- Agua destilada durante 5 minutos.
- Hematoxilina durante 2 minutos y medio y lavamos con agua corriente y agua destilada.
- Eosina durante 1 minuto y lavamos con agua destilada.

Cabría destacar que esta tinción se lleva a cabo por afinidad iónica, pues la eosina es acidófila y tiñe los citoplasmas de las células, mientras que la hematoxilina es basófila y tiene la capacidad de teñir los núcleos.

Finalmente, llevamos a cabo la deshidratación y el transparentado de la misma manera que en la inclusión del tejido con parafina.

Tras lo cual, procedimos a la observación de los cortes histológicos al microscopio óptico a distintos aumentos, y obtuvimos las siguientes imágenes:

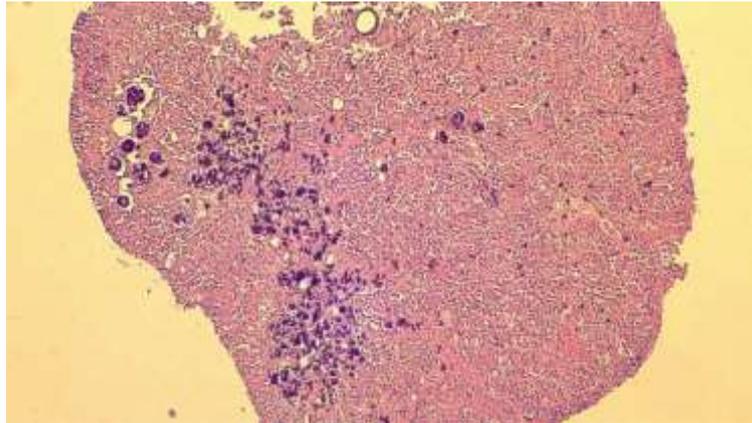


Imagen 8: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 2,5 aumentos. Elaboración propia.

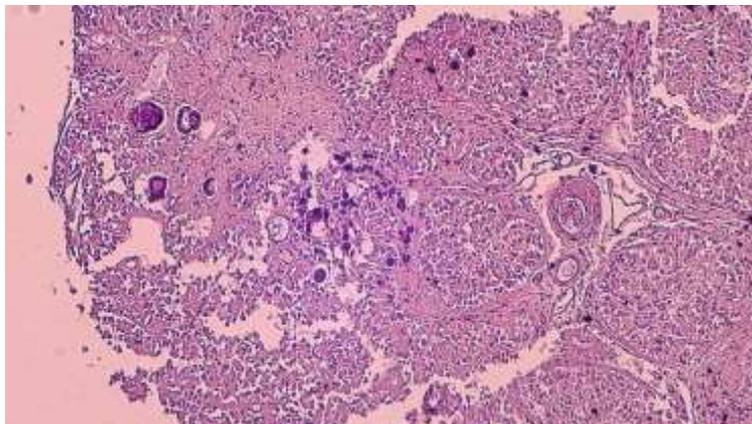


Imagen 9: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 5 aumentos. Elaboración propia.

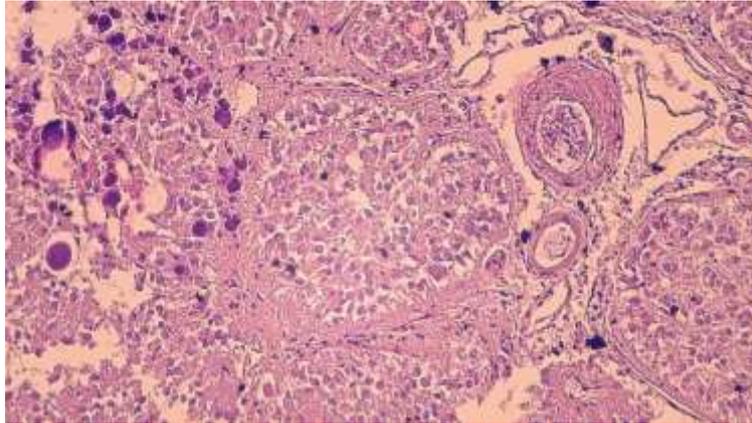


Imagen 10: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 10 aumentos. Elaboración propia.

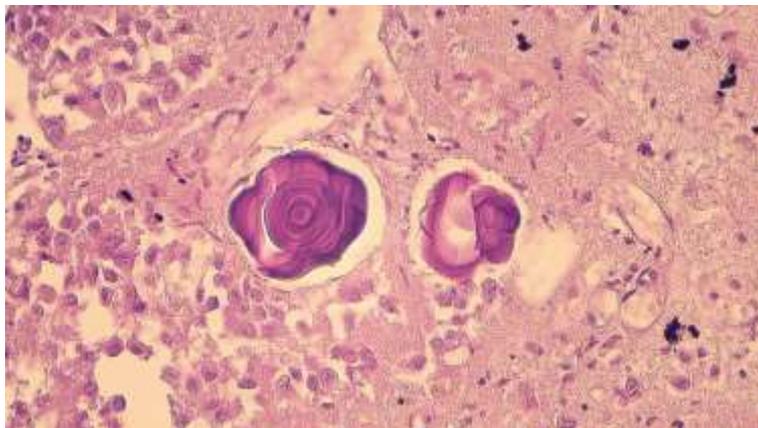


Imagen 11: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 20 aumentos. Elaboración propia.

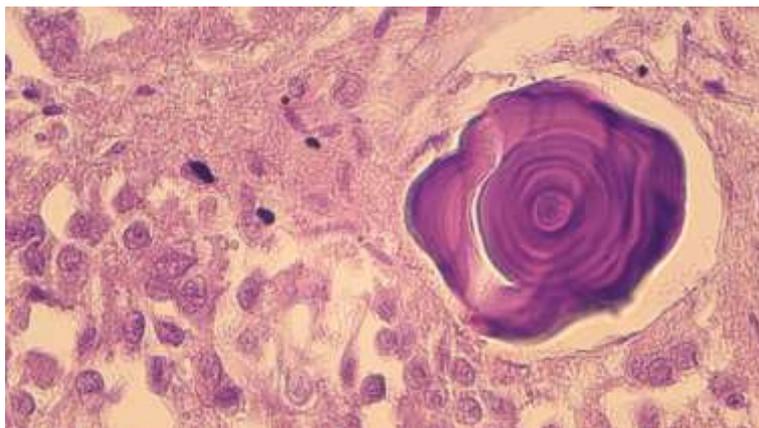


Imagen 12: Histología de la glándula pineal al microscopio óptico con 40 aumentos. Elaboración propia.

Estudio bibliográfico

Posteriormente llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica en diferentes libros, bases de datos, atlas de anatomía e incluso páginas webs, con relación a la anatomía de la glándula pineal, cronobiología, cronodisrupción, secreción de melatonina y obesidad. Muchos de los libros los

extrajimos de la biblioteca de la Universidad de Valladolid. Los artículos se seleccionaron de bases de datos, entre las que destacan PubMed y Scielo. Y se consultaron páginas web, destacando la de la Organización Mundial de la Salud y la del Instituto Internacional de la Melatonina.

Las palabras claves de búsqueda fueron: glándula pineal, melatonina, cronodisrupción y obesidad.

Los criterios de inclusión fueron artículos en español o inglés de los últimos 25 años sobre los cambios en la secreción de melatonina y su relación con la obesidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se ha realizado una revisión bibliográfica para conocer la relación que existe entre la secreción de melatonina por la glándula pineal y el desarrollo de la obesidad. Dicha revisión se ha llevado a cabo de la siguiente manera:

- Qué es la cronodisrupción y por qué se produce.
- Principales cronodisruptores.
- Relación entre los cambios en la secreción de melatonina y el desarrollo de la obesidad.

Cronodisrupción

Como ya hemos dicho anteriormente, todas las funciones fisiológicas, biológicas, moleculares y comportamentales siguen un ritmo diario conocido como ritmo circadiano, que da lugar a un orden temporal interno.

Así pues, por la mañana tanto en varones como en mujeres se produce una mejora del estado de ánimo y aumento de las funciones de alerta. Además, tanto la temperatura como el peso corporal son mínimos. Sin embargo, a medida que pasa el día, la temperatura y la presión arterial aumentan y se produce un incremento de la secreción de melatonina, entre otros.

Sin embargo, este orden interno se puede ver afectado por una serie de trastornos endógenos, es decir, por patologías, en la que se ven afectadas las células ganglionares fotosensibles, o tumores en el NSQ. Pero también por trastornos exógenos como el famoso jet-lag y los turnos rotativos de trabajo, produciendo cambios en la exposición de luz, y dando lugar a lo que conocemos como cronodisrupción. (13)

¿Qué es la cronodisrupción?

La cronodisrupción es el desajuste de los relojes internos de nuestro organismo, y por lo tanto de los ritmos circadianos.

Hay diferentes tipos de cronodisruptores, que pueden ser endógenos y exógenos, pero el más importante de todos y en el que nos vamos a centrar es la luz, que da lugar a los ciclos de luz y oscuridad que regulan la secreción de melatonina.

No todas las luces son igual de cronodisruptoras. Los humanos podemos percibir aquella comprendida en una longitud de onda de entre 380 nm (violeta) y 770 nm (roja), la cual incluye

la luz azul, encontrándose principalmente en los dispositivos electrónicos, y siendo la más perjudicial para los ritmos circadianos de nuestro organismo.

En la actualidad, estos ciclos de luz y oscuridad se ven alterados por diversos factores, como, por ejemplo, el famoso *jet-lag*, que tiene lugar cuando se atraviesan diferentes husos horarios durante un viaje en avión, produciendo cambios en los ritmos circadianos a los cuales es muy difícil adaptarse. O incluso, la vida en latitudes extremas, pues los habitantes de los polos están sometidos a periodos de luz u oscuridad constante, afectando así a la secreción de melatonina por la glándula pineal.

Pero los más importantes son el trabajo a turnos y la contaminación lumínica. (14)

Principales cronodisruptores

Trabajo a turnos

La sociedad ha ido cambiando a lo largo del tiempo, sobre todo el ambiente laboral, por lo que, en la actualidad, cada vez son más las personas con trabajos a turnos, incluidos los nocturnos, dando lugar a una desincronización de los ritmos circadianos. Algunos ejemplos son enfermeras, médicos, guardias civiles, camioneros, personal de seguridad, pilotos, azafatas, operarios de empresas de producción, y otros muchos.

El trabajo a turnos es el trabajo realizado por diferentes grupos de trabajadores que desempeñan una misma labor en distintos horarios y periodicidad. Hay personas que tienen una jornada laboral fuera del horario regular, es decir, desempeñan la mayor parte del trabajo entre las 6 de la tarde y las 7 de la mañana.

Esto supone la aparición de muchos problemas de salud física y mental, tanto a corto como a largo plazo, como: insomnio, depresión, ansiedad, sobrepeso, obesidad, cáncer, alteraciones gastrointestinales... Sin embargo, la capacidad de adaptación a dichos turnos va a depender de las características del individuo, entre las que destacan la edad, el sexo, el cronotipo y la personalidad, pero también del tipo de rotación que posean.

Las personas con turnos de trabajo nocturnos sufren cambios en el estilo de vida, dando lugar a alteraciones en su alimentación, ingiriendo mayores cantidades durante la noche. Además, al inhibirse la secreción de melatonina por la presencia de luz, se produce una desincronización del ritmo de glucosa y triglicéridos, dislipemias e incremento de la grasa abdominal. (15, 16)

Contaminación lumínica

La contaminación lumínica es la presencia de luz durante la noche, lo cual se debe a un aumento de la iluminación artificial en las ciudades, el uso de pantallas (móviles, ordenadores, tabletas), las actividades de ocio nocturnas, el trabajo de noche, y otros muchos.

Todo ello tiene repercusiones, no solamente sobre la salud del ser humano, si no también sobre las conductas de otros seres vivos y el medio ambiente, dando lugar a un problema actual de gran importancia que hay que abordar.

Lo que ahora nos parece normal realmente no lo es. Antiguamente, las noches estaban inmensas en la oscuridad, lo que permitía a las personas descansar durante estas horas para poder

desempeñar sus actividades y trabajos de manera diurna, siendo así sus ritmos circadianos totalmente regulares. (17)

En las siguientes imágenes se observa la contaminación lumínica a nivel mundial, pero también en Europa donde se incluye España.

Tal y como se puede observar las partes de mayor contaminación lumínica son Europa, América del Norte y el este asiático. (18)

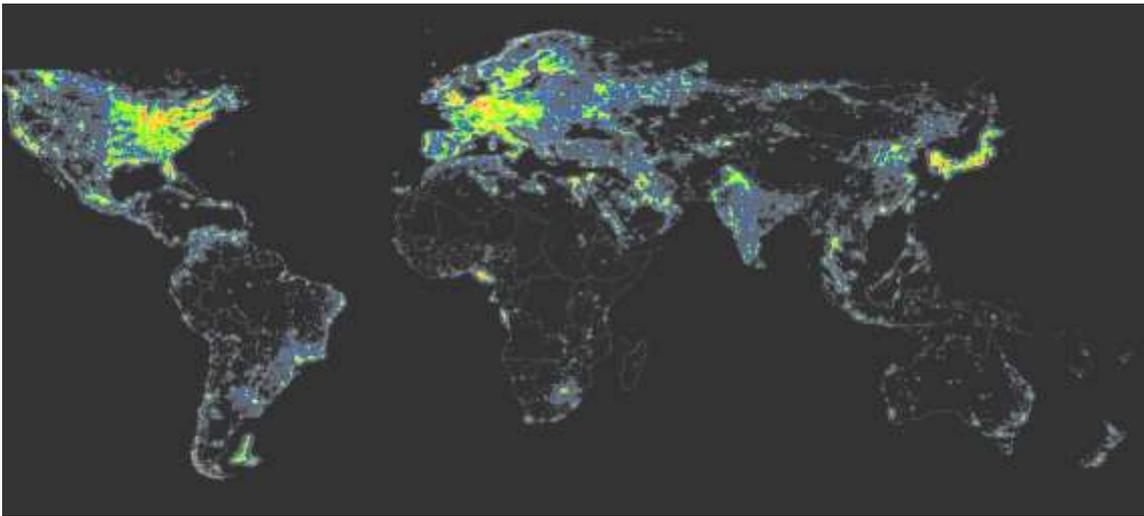


Imagen 13: Contaminación lumínica a nivel mundial.

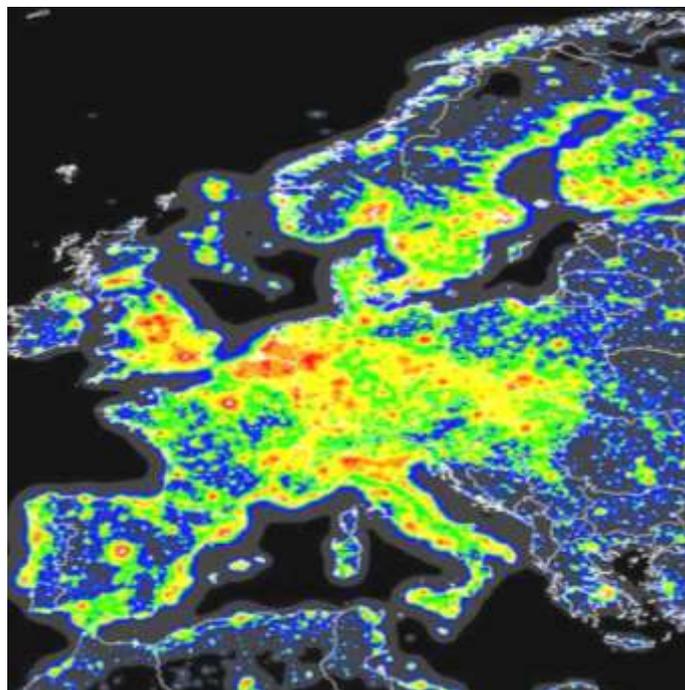


Imagen 14: Contaminación lumínica en Europa.

Relación entre cronodisrupción, melatonina y obesidad

Alteraciones del sueño

Durante la noche, las personas pasamos por seis ciclos de sueño, cada uno de ellos constituido por cuatro etapas, las tres primeras pertenecen al sueño no REM y la última al sueño REM.

En la primera etapa, se empieza a conciliar el sueño y el cuerpo se relaja; en la segunda, se genera un sueño ligero y el cerebro posee pequeñas ráfagas de actividad; y en la tercera, aparece un sueño profundo, conocido como sueño delta.

En la cuarta y última etapa, perteneciente al sueño REM, se produce un incremento de la actividad cerebral, siendo esencial para las funciones cognitivas. (19)

La melatonina es la hormona inductora del sueño, de tal manera que durante este se produce un incremento de la secreción de esta por la glándula pineal, lo cual se corresponde también con un aumento de los niveles de leptina y disminución de los de ghrelina.

La leptina es la hormona de la saciedad y es producida por los adipocitos, mientras que la ghrelina es la hormona del hambre y es segregada por el estómago. Ambas participan en la regulación del apetito, y, por lo tanto, del balance energético.

Sin embargo, en la sociedad actual, el sueño se ve alterado o reducido debido a los cronodisruptores comentados anteriormente, destacando el trabajo a turnos y la contaminación lumínica.

Múltiples estudios muestran cómo estos cambios en los ciclos de sueño y vigilia alteran la secreción de hormonas reguladoras del apetito. La falta de sueño genera un aumento de los niveles de ghrelina y una disminución de los de leptina, generando sensación de hambre y aumentando así la ingesta de energía. (20)

Cabe destacar un estudio longitudinal realizado en personas de entre 30 y 60 años en Wisconsin, a los cuales se les realizó encuestas de sueño, estudios nocturnos de sueño y la medición de hormonas en suero, entre las que destacaron leptina y ghrelina. También se midió la altura y el peso para calcular el índice de masa corporal (IMC) de cada uno de ellos. Se observó que el sueño inferior a 7,7 horas diarias suponía un incremento del IMC. Además, se vio que había una asociación directa entre la duración del sueño, el incremento de ghrelina y la disminución de leptina. Por lo que se concluyó, que el sueño poco duradero suponía un aumento del IMC debido a un incremento del apetito por cambios en los niveles de leptina y ghrelina. (21)

Metabolismo del tejido adiposo blanco (WAT) y pardo (BAT)

El tejido adiposo constituye la principal reserva energética del organismo y se encuentra repartido por todo él. Existen dos tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo blanco (WAT) y el tejido adiposo pardo (BAT), que difieren no solo en su coloración, sino también en su función.

El tejido adiposo pardo tiene un papel fundamental en el metabolismo y la termogénesis, es muy abundante en los recién nacidos y disminuye con la edad. Por otro lado, el tejido adiposo blanco se ocupa de regular la ingesta de energía, ya que produce y secreta hormonas importantes, entre las que destacan la leptina y adiponectina. A diferencia del tejido adiposo pardo, el blanco aumenta con el paso de los años. (22)

La leptina es secretada por el tejido adiposo blanco, aunque también puede ser producida por otros tejidos. Su principal función es disminuir el apetito a través del aumento de los niveles de neuropéptidos anorexígenos. La cantidad de leptina circulante posee una relación proporcional con el contenido de tejido adiposo, el IMC y el porcentaje de masa grasa. Es por eso, por lo que las personas que padecen obesidad tienen elevados niveles de leptina en plasma.

La adiponectina también es secretada por el tejido adiposo blanco y su efecto es contrario al de la leptina. Por ello, los sujetos obesos poseen niveles reducidos de esta hormona en comparación con aquellos individuos con un peso dentro de los límites considerados como normales. (22)

La melatonina, hormona explicada anteriormente, funciona a través de dos receptores que se encuentran en la membrana celular, MT1 y MT2. Sobre el tejido adiposo blanco ejerce su acción a través de receptores situados en el adipocito, pero también por medio del sistema nervioso simpático. (23)

La relación entre leptina y melatonina ha sido un tema a abordar en muchos estudios, sin embargo, existen controversias. Algunos de estos estudios establecen que al aumentar los niveles de melatonina aumentan también los de leptina, por el contrario, otros explican que, aumentando los niveles de melatonina, los de leptina disminuyen. Es por eso por lo que se requiere de más investigaciones.

En condiciones normales se alcanza el pico máximo de melatonina por la noche, cuando el cuerpo está descansando y se encuentra en ayunas, generando un aumento de la secreción de leptina por el tejido adiposo blanco, e inducción de la lipólisis.

Todo lo contrario, ocurre durante el día, cuando se lleva a cabo actividad y se ingieren alimentos, pues los niveles de melatonina se ven reducidos dando lugar a la secreción de adiponectina por el tejido adiposo blanco y aumento de la lipogénesis (Figura 7).



Figura 7: Control circadiano de la secreción de melatonina y su relación con la leptina y adiponectina. Elaboración propia.

Sin embargo, cuando se produce una desincronización circadiana, debido al trabajo a turnos o a la contaminación lumínica, entre otros, la secreción de melatonina se ve disminuida por el día y aumentada por la noche, generando alteración en la secreción de leptina y adiponectina (Figura 8). (24)



Figura 8: Desregulación del control circadiano de la secreción de melatonina y su relación con la leptina y adiponectina. Elaboración propia.

Metabolismo de los hidratos de carbono

El páncreas es un órgano constituido por una parte exocrina, que corresponde con el 98% del total, y otra parte endocrina, correspondiente al 2%. Esta última contiene los islotes de Langerhans, los cuales a su vez están formados por las células β y α que se ocupan de la secreción de insulina y glucagón, respectivamente. (25)

Dichas hormonas son las principales reguladoras de la homeostasis y el metabolismo de la glucosa, pues tratan de mantener estables los niveles de esta en sangre. La insulina actúa cuando los niveles de glucosa en sangre son elevados promoviendo la glucólisis y glucogenogénesis, mientras que el glucagón lo hace cuando los niveles de glucosa disminuyen y estimula los procesos conocidos como gluconeogénesis y glucogenólisis. (26)

La melatonina ejerce su función a través de los receptores MT1 y MT2, como hemos comentado anteriormente, y uno de los lugares donde se encuentran son los islotes de Langerhans, es por eso por lo que influye sobre la secreción de insulina y glucagón. (27)

En condiciones normales se alcanza el pico máximo de esta hormona por la noche, cuando el cuerpo está descansando y se encuentra en ayunas, aumentando la resistencia a la insulina. Se produce un incremento de la secreción de glucagón por el páncreas, así como la inducción de la glucogenólisis y gluconeogénesis en el hígado.

Todo lo contrario, ocurre durante el día, cuando se lleva a cabo actividad y se ingieren alimentos, pues los niveles de melatonina se ven reducidos dando lugar a un aumento de la sensibilidad a

la insulina. De esta manera, el páncreas secreta insulina y en el hígado tiene lugar la glucólisis y la síntesis de glucógeno (Figura 9).



Figura 9: Control circadiano del metabolismo energético. Elaboración propia.

Sin embargo, cuando se produce una desincronización circadiana, debido al trabajo a turnos o a la contaminación lumínica, entre otros, la secreción de melatonina se ve disminuida por el día y aumentada por la noche, generando alteración en la sensibilidad y la resistencia a la insulina (Figura 10). (24)



Figura 10: Desregulación del control circadiano del metabolismo energético. Elaboración propia.

RECOMENDACIONES DEL ESTILO DE VIDA

A continuación, se exponen una serie de recomendaciones del estilo de vida a tener en cuenta para prevenir el desarrollo de obesidad en relación con la cronodisrupción:

- ✓ Dormir las horas necesarias, entre siete y ocho diarias.
- ✓ Exponernos a la luz del sol durante el día y la oscuridad durante la noche.
- ✓ Evitar los trabajos a turnos, sobre todo el turno de noche.
- ✓ Adaptar los trabajos a turnos al cronotipo del trabajador.
- ✓ Evitar el uso de pantallas, ya sea el ordenador, la televisión o el móvil, a altas horas de la madrugada.
- ✓ Tratar de disminuir la iluminación artificial durante la noche y emplear espectros menos perjudiciales.
- ✓ Llevar un horario regular de las comidas, en la medida de lo posible.

Todas las recomendaciones anteriores, junto con la práctica de actividad física de manera diaria y el seguimiento de una dieta mediterránea, contribuyen a disminuir la ganancia de peso y, por tanto, la aparición de sobrepeso y obesidad.

CONCLUSIONES

1. La glándula pineal es un órgano que carece de barrera hematoencefálica, por lo que es considerada una de las siete ventanas del encéfalo. Esa particularidad le permite recibir señales tanto humorales como neurales.
2. El estudio histológico de la glándula pineal nos muestra tanto células secretoras (pinealocitos), como células gliales típicas del tejido neural (astrocitos inmaduros).
3. La secreción de melatonina está claramente relacionada con los ciclos de luz y de oscuridad gracias a la conexión entre las células ganglionares fotorreceptoras, el núcleo supraquiasmático y la glándula pineal.
4. La melatonina repercute sobre el estado de nutrición del sujeto, no solo por sus funciones endocrinas (metabolismo de la grasa y de los hidratos de carbono), sino también por su implicación en la conducta alimenticia.
5. La alteración de la secreción de melatonina puede estar implicada en el desarrollo de la obesidad.
6. Algunos cronodisruptores como el trabajo a turnos o la contaminación lumínica son capaces de alterar la producción de melatonina, y, por tanto, actuar como factores de riesgo de la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who. int. [consultado 3 de febrero de 2023]. Disponible en: [Obesidad y sobrepeso \(who.int\)](#)
2. Santillán NB, Sánchez Barceló EJ. Nuevos enfoques al problema de la obesidad. Papel de la cronodisrupción. Unican.es. [Internet]. [consultado 6 de febrero de 2023]. Disponible en: [BarberoSantillanN.pdf \(unican.es\)](#)
3. Rodrigo-Cano S, Soriano del Castillo JM, Merino Torres JF. Causas y tratamiento de la obesidad. Nutr. clín. diet. hosp. [Internet]. 2017 [consultado 3 de marzo de 2023]; 37(4):87-92. Disponible en: [NUTRICION-30-1](#)
4. Fernando CN, José GF. Etiopatogenia de la obesidad. Rev. Médica Clín. Las Condes [Internet]. 2012 [consultado 7 de marzo de 2023]; 23(2):129-135. Disponible en: [Etiopatogenia de la obesidad - ScienceDirect](#)
5. Juan Suárez Quintanilla, Ignacio Iturrieta Zuazo, Ana Isabel Rodríguez Pérez, Francisco Javier García Esteo. Anatomía humana para estudiantes de ciencias de la salud. 1ª ed. España: Elsevier. 2017
6. Peter L. Williams, Roger Warwick. Gray's Anatomy. 36ª ed. Edimburgo: Churchill Livingstone. 1992
7. David L. Felten, Mary Summo Maida. Cuaderno de neurociencia para colorear. 1ª ed. España: Elsevier. 2019.
8. Duane E. Haines. Principios de neurociencia. 2ª ed. España: Elsevier. 2016
9. A. Muñoz Hoyos, J.M. Fernández García, D. Acuña Castroviejo. Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal. Consideraciones de interés pediátrico. Madrid: Nuevas Creaciones Médicas. 1994
10. Gabino González González, Manuel Alvarez-Uría. La glándula pineal de los mamíferos. Oviedo: Universidad de Oviedo. 1984
11. ¿Qué es la melatonina? Instituto internacional de melatonina. IIMEL; 2017 [consultado 7 de abril de 2023]. Disponible en: [1. ¿QUÉ ES LA MELATONINA? – Instituto Internacional de la Melatonina \(institutodemelatonina.com\)](#)
12. Mª Ángeles Bonmatí, Raquel Argüelles. Melatonina, la hormona de la noche. Rev. Eubacteria [Internet]. 2015 [consultado 10 de abril de 2023]; (33): 16-21. Disponible en: [Revista Eubacteria \(um.es\)](#)
13. Diego Golombek. Cronobiología humana: ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad [Internet]. Universidad Nacional de Quilmes. 2007 [citado 4 de abril de 2023]. Disponible en: [Descubrimiento de Ex Libris - Cronobiología \(uva.es\)](#)

14. M^a Ángeles Bonmatí, Raquel Argüelles. La luz en el sistema circadiano. Rev. Eubacteria [Internet]. 2015 [consultado 5 de abril de 2023]; (33): 9-15. Disponible en: [Revista Eubacteria \(um.es\)](http://Revista Eubacteria (um.es))
15. María José Martínez-Madrid, María Teresa Moreno-Casbas, M^a Ángeles Rol. Cronodisrupción y trabajo a turnos. Rev. Eubacteria [Internet]. 2015 [consultado 3 de abril de 2023]; (33): 61-66. Disponible en: [Revista Eubacteria \(um.es\)](http://Revista Eubacteria (um.es))
16. Elsa María Vásquez-Trespacios, Verónica Jaramillo-Palacio, Génesis Gaviria-Gallo, Andrea Martínez-Valencia. Trabajo durante la noche y alteraciones en la melatonina en trabajadoras expuestas: revisión de la evidencia reciente. Rev. CES Salud Pública. [Internet]. 2015 [consultado 12 de abril de 2023]; 6(1): 181-189. Disponible en: [Vista de Trabajo durante la noche y alteraciones en la melatonina en trabajadoras expuestas: revisión de la evidencia reciente \(ces.edu.co\)](http://Vista de Trabajo durante la noche y alteraciones en la melatonina en trabajadoras expuestas: revisión de la evidencia reciente (ces.edu.co))
17. ¿Qué es la contaminación lumínica? Ministerio del medio ambiente [consultado 14 de abril de 2023]. Disponible en: [Qué es la contaminación lumínica – Contaminación Lumínica \(mma.gob.cl\)](http://Qué es la contaminación lumínica – Contaminación Lumínica (mma.gob.cl))
18. The night sky in the World. Instituto di Scienza e Tecnología dell’Inquinamento Luminoso. ISTIL; 2000 [consultado 14 de abril de 2023]. Disponible en: [The World Atlas of the Artificial Night Sky Brightness \(lightpollution.it\)](http://The World Atlas of the Artificial Night Sky Brightness (lightpollution.it))
19. Stages of sleep: What happens in a sleep cycle [Internet]. Sleep Foundation. 2021 [consultado 16 de abril de 2023]. Disponible en: [Etapas del sueño: lo que sucede en un ciclo de sueño | Fundación del sueño \(sleepfoundation.org\)](http://Etapas del sueño: lo que sucede en un ciclo de sueño | Fundación del sueño (sleepfoundation.org))
20. Carolina Escobar, Eduardo González Guerra, Mario Velasco-Ramos, Roberto Salgado-Delgado, Manuel Ángeles-Castellanos. La mala calidad del sueño es factor promotor de obesidad. Rev. Mex. De trastor. Aliment. [Internet]. 2013 [consultado 17 de abril de 2023]; 4(2): 133-142. Disponible en: [La mala calidad de sueño es factor promotor de obesidad \(scielo.org.mx\)](http://La mala calidad de sueño es factor promotor de obesidad (scielo.org.mx))
21. Shahradsad Taheri, Ling Lin, Diane Austin, Terry Young, Emmanuel Mignot. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin and increased body mass index. PLoS Med. [Internet]. 2004 [consultado 18 de abril de 2023]; 1(3): 210-217. Disponible en: [plme-01-03-12 210..217 \(nih.gov\)](http://plme-01-03-12 210..217 (nih.gov))
22. Yamileth Marcano, Jeaneth Torcat, Luisa Ayala, Beatriz Verdi, Carolina Lairret, Merling Maldonado, Josefa de Vegas. Funciones endocrinas del tejido adiposo. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. [Internet]. 2006 [consultado 22 de abril de 2023]; 4(1): 15-21. Disponible en: [Funciones endocrinas del tejido adiposo \(scielo.org\)](http://Funciones endocrinas del tejido adiposo (scielo.org))
23. Karolina Szewczyk-Golec, Alina Wozniak, Russel J. Reiter. Inter-relationships of the chronobiotic melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. J. Pineal Res. [Internet]. 2015 [consultado 24 de abril de 2023]; 59: 277-291. Disponible en: [Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity \(wiley.com\)](http://Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity (wiley.com))

24. J. Cipolla-Neto, F. G. Amaral, S. C. Afeche, D. X. Tan, R. J. Reiter. Melatonin, energy metabolism and obesity: a review. *J. Pineal Res.* [Internet]. 2014 [consultado 27 de abril de 2023]; 56: 371-381. Disponible en: [Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review \(wiley.com\)](#)
25. Marcos M. Lima-Martínez, Luis Betancourt, Andrés Bermúdez. Glucagón: ¿un simple espectador o un jugador clave en la fisiopatología de la diabetes? *Av. Diabetol.* [Internet]. 2011 [consultado 28 de abril de 2023]; 27(5): 160-167. Disponible en: [Glucagón: ¿un simple espectador o un jugador clave en la fisiopatología de la diabetes? \(elsevier.es\)](#)
26. Diabetes e insulina. Federación Española de Diabetes. FEDE; [consultado 29 de abril de 2023]. Disponible en: [Diabetes e insulina - Federación Española de Diabetes FEDE \(fedesp.es\)](#)
27. Elmar Peschke, Ina Bähr, Eckhard Mühlbauer. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet]. 2013 [consultado 2 de mayo de 2023]; 14(4): 6981-7015. Disponible en: [IJMS | Texto completo gratuito | Melatonina e islotes pancreáticos: interrelaciones entre melatonina, insulina y glucagón \(mdpi.com\)](#)
28. Almudena de la Torre Moreno, Paulina Bermejo. Melatonina y ligandos. Las plantas medicinales como fuente de melatonina. [Internet]. Universidad Complutense de Madrid. UCM. 2016 [consultado 3 de mayo de 2023]. Disponible en: [ALMUDENA DE LA TORRE MORENO.pdf \(ucm.es\)](#)