

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Alimentación, actividad física, sueño y fisiopatología de la obesidad.

Asociación entre el cronotipo y la obesidad

Egilea /Autor:

Ainhoa Furundarena Iturrioz

Zuzendaria / Director/a:

Carmen Perez Rodrigo

© 2018, Ainhoa Furundarena Iturrioz

INDICE	I
PALABRAS CLAVE	II
RESUMEN	II
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 PATOGÉNESIS, EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y MANEJO DE LA OBESIDAD	1
1.1.1. Etiopatogenia	1
1.1.1.1 Una pandemia del siglo XXI	1
1.1.1.2. Definición de la obesidad	3
1.1.1.3. Herramientas diagnósticas	3
1.1.1.4. Epidemiología y consecuencias económicas de la obesidad	5
1.1.2. Fisiopatología	9
1.1.3. Factores genéticos	13
1.1.4. Novedades en el manejo de la obesidad	14
1.2. CRONOTIPO	18
1.2.1. Cronotipo: concepto y características	18
1.2.2. ¿Cuáles son los determinantes de un cronotipo?	19
1.2.3. Escalas y cuestionarios para medir el cronotipo de un individuo	21
1.3 RELACIÓN ENTRE CRONOTIPO Y OBESIDAD	22
1.3.1. Crononutrición	22
1.3.2. Cronodisrupción y jetlag-social	23
1.3.3. Objetivo	25
2. MATERIAL Y MÉTODOS	25
3. RESULTADOS	29
3.1. ¿EXISTE UNA RELACIÓN DIRECTA ENTRE LA OBESIDAD Y EL CRONOTIPO?	30
3.2 INFLUENCIA DEL CRONOTIPO SOBRE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO.	30
3.3. EL CRONOTIPO Y EL IMC	31

4. DISCUSIÓN	33
4.1 RELACIÓN ENTRE CRONOTIPO Y OBESIDAD	33
4.1.1. ¿Cómo afecta el cronotipo a las medidas antropométricas de una persona?	34
4.1.2. Implicaciones del cronotipo sobre las enfermedades cardio-metabólicas	35
4.1.3. La cronodisrupción y el jet-lag social. Los nuevos determinantes del cronotipo.	36
4.2. CRONOTIPO O CRONONUTRICIÓN. ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE ESTOS 2 CONCEPTOS?	39
4.3 LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES	41
4.4. VALORACIÓN PERSONAL	42
5. CONCLUSIONES	42
6. BIBLIOGRAFÍA	44

PALABRAS CLAVE: obesidad, cronotipo, crono-nutrición, jet-lag social, cronodisrupción

KEY WORDS: obesity, chronotype, chrononutriton, social jetlag, cronodisruption

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Más de la mitad de los adultos españoles tienen sobrepeso y casi un cuarto de ellos es obeso. La obesidad es “una enfermedad crónica, multifactorial y multicausal, que se corresponde con una alteración de la correcta función del tejido adiposo, tanto de forma cuantitativa como cualitativa, en su capacidad para almacenar grasa”. En el mundo occidental la emergencia de la biotecnología permite consumir durante todo el año cualquier tipo de alimento sin que exista un problema de escasez, lo que ha derivado en una «transición nutricional», caracterizada por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético”. La OCDE asegura que una adecuada inversión económica en prevención puede ser muy efectiva para terminar venciendo la inmensa

carga económica y social que conlleva esta enfermedad, por ello es muy importante seguir investigando tanto en la prevención como en el tratamiento.

El cronotipo es un rasgo estable en el tiempo que determina el ritmo circadiano de un individuo y que marca los hábitos para dormir, levantarse y otras actividades diarias. Se clasifica típicamente en 2 grupos los madrugadores y los vespertinos.

No está claro en base a la literatura actualmente disponible si el cronotipo es o no un determinante de los patrones de alimentación, o si se trata de un reflejo del conjunto de comportamientos que también afectan la dieta, pero la evidencia muestra que el cronotipo vespertino se asocia a menos horas de sueño, bajo rendimiento académico y hábitos dietéticos poco saludables.

OBJETIVO

Así pues, no está claro si el cronotipo es un factor de riesgo para desarrollar o para el mal manejo de una obesidad. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es encontrar una posible relación entre el cronotipo con sus hábitos alimenticios determinados o no y la prevalencia de la obesidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

La tarea de búsqueda de documentación para elaborar este trabajo comenzó en noviembre de 2019 y se continuó hasta marzo del 2020. La idea inicial fue investigar de forma general sobre el tema fisiopatológico principal. Una vez formulamos la pregunta del trabajo, lo primero que hicimos fue buscar estudios. Se filtraron los resultados hasta obtener un total de 15 estudios originales que se fueron analizando comparativamente.

RESULTADOS

Se han analizado un total de 15 estudios originales publicados todos entre el año 2013 y el 2019. Los participantes eran adultos mayores de 18 años. Los objetivos de los trabajos se pueden dividir en dos grupos principalmente, los que analizaron la influencia del cronotipo en la obesidad y los que se centraron más en la influencia de

los horarios de las comidas en la eficacia en la pérdida de peso, en los valores de glucemia posprandial o en los niveles de lipoproteínas. Ningún estudio ha podido establecer una relación directa entre un cronotipo de riesgo y una mayor prevalencia de obesidad, pero sí se ha visto que las personas obesas o con sobrepeso representan con mayor frecuencia el tipo vespertino, el cual conlleva hábitos alimenticios menos saludables, niveles de colesterol LDL y glucosa posprandial más elevados, valores del índice de masa corporal (IMC) más altos y menor pérdida de peso.

DISCUSIÓN

El cronotipo puede contribuir de forma independiente al riesgo de obesidad, ya que marca los momentos del día en los que la persona es más probable que duerma, coma o practique actividad física. No obstante, la relación entre el IMC y el cronotipo parece poco clara, ya que los resultados de los diferentes estudios son discrepantes. Por eso puede ser importante entender qué hábitos puede tener más típicamente una persona trasnochadora para que asocie medidas antropométricas alteradas, perfiles lipídicos de riesgo y mayor prevalencia de enfermedades cardio-metabólicas. Parece ser que tanto la ausencia de un patrón regular de sueño como la implementación de horarios de comidas poco comunes tienen un gran peso en el riesgo de obesidad. Así, las investigaciones futuras deberían incluir una evaluación exhaustiva del tiempo, frecuencia y regularidad de la ingesta de alimentos, lo cual puede ayudar a comprender mejor la influencia del cronotipo en la relación entre la dieta y la salud cardio-metabólica.

CONCLUSIONES

No se puede establecer una relación directa entre el cronotipo vespertino y el desarrollo de la obesidad, pero se ha visto que los obesos típicamente presentan características de este cronotipo. Por eso cuando se estudie la influencia del cronotipo como causa o factor contribuyente de la obesidad, es importante, aparte de realizar un cuestionario tipo MEQ o Horne-Ostberg, interrogar al paciente sobre sus hábitos alimenticios y hacer hincapié en una posible variación en sus costumbres entre los días laborables y los festivos. Además, es conocida la varianza interpersonal del éxito en los

tratamientos, pero lo que sí se ha podido demostrar en la eficacia terapéutica es la influencia no solo del “qué”, sino también del “cuando” se come.

ABSTRACT

INTRODUCTION

More than the half of the adult population in Spain are overweight and almost a quarter of them are obese. Obesity is "a chronic, multifactorial and multicausal disease, which corresponds to an alteration in the correct function of the adipose tissue. In the western world, the emergence of biotechnology allows us to consume any type of food throughout the year without a shortage problem. This progress has been known as "nutritional transition", which has led to a continuous imbalance between intake and energy expenditure " The OECD assures that an adequate economic investment in prevention can be very effective to end up the immense economic and social burden this disease entails. Thus it is very important to continue investigating both prevention and treatment.

The chronotype is a stable feature over time that determines an individual's circadian rhythm and marks their habits for sleeping, getting up, and other daily activities. Therefore, by using chronotype questionnaires people can be classified into 2 groups; the early birds and the night owls.

It is not clear from the currently available literature whether or not the chronotype determines eating patterns, or whether it is a reflection of the behaviors' set that also affect diet, but the evidence shows that the evening chronotype is associated with less hours of sleep, poor academic performance and unhealthy dietary habits.

Therefore, the aim of this review is to find a possible relationship between chronotype, its specific food timing and the prevalence of obesity.

METHODS

The search for documentation to prepare this work began in November 2019 and was continued until March 2020. The initial idea was to do a general research on the main pathophysiological problem. Once we defined the aim of our review, the first thing we did was to look for original studies investigating the association between obesity and chronotype. We selected a total of 15 studies, that we have comparatively analyzed.

RESULTS

The selected studies were published between 2013 and 2019. Participants were adults over 18 years of age. The different aims of each study can be divided into 2 main groups. Part of the studies analyzed the influence of chronotype on obesity. The other group observed the effects of meal timing in the development of a metabolic syndrome and its components. No study has been able to establish a direct relationship between chronotype and a higher prevalence of obesity, but it has been seen that obese or overweight people more frequently represent the evening type, which entails less healthy eating habits, higher levels of LDL cholesterol and postprandial glucose. Also night owls were associated with higher body mass index (BMI) values, and less weight loss.

DISCUSSION

Chronotype can contribute to the risk of obesity, since it marks the times of the day in which the person is most likely to sleep, eat or engage in physical activity. However, the relationship between BMI and chronotype seems unclear. For this reason, it may be important to understand what habits a night owl may have, in order to associate altered anthropometric measures, dyslipemia and a higher prevalence of cardiometabolic diseases. It seems that both the absence of a regular sleep pattern and the implementation of unusual meal times have a great weight on the risk of obesity. Thus future research should include a comprehensive evaluation of the time, frequency and regularity of food intake, which may help to understand the influence of chronotype between diet and cardiometabolic health.

CONCLUSIONS

A direct relationship between evening chronotype and the development of obesity cannot be established, but it has been seen that obese people typically show characteristics of this chronotype. Therefore, when studying the influence of chronotype as a cause, or contributing factor, of obesity it is important, apart from completing a MEQ or Horne-Ostberg questionnaire, to ask the patient about their eating habits. There is a huge variance in treatment success and professionals are still working to find the right path to final recovery. Maybe they should consider that not only what we eat is important but when we do it.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 PATOGÉNESIS, EPIDEMIOLOGÍA, FISIOPATOLOGÍA Y MANEJO DE LA OBESIDAD

1.1.1. Etiopatogenia

1.1.1.1 Una pandemia del siglo XXI

La obesidad es, hoy en día, un problema serio de salud pública que guarda estrecha relación con trastornos metabólicos como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la aterosclerosis y las dislipemias. Se trata de una pandemia cronificada en la sociedad relacionada con las principales causas de morbilidad en los países desarrollados (1). De hecho, en el año 2011, ante la alerta generada por los datos epidemiológicos, la Organización Mundial de la salud (OMS) aprueba el concepto de “globesidad”.

Hablando de pandemias, está la emergencia sanitaria que ha provocado el virus Co-Vid 19 y su correspondiente crisis socio-económica. Este hecho ha provocado que una gran mayoría de gobiernos estatales hayan declarado un periodo temporal de confinamiento. Más concretamente en España, el 14 de marzo de 2020 se declara, el estado de alarma, por el que todas las personas tuvieron que confinarse en sus casas y todos los comercios y locales de hostelería y restauración tuvieron que cerrar hasta nuevo aviso. Una situación que todavía hoy se mantiene.

Una de las respuestas iniciales de la sociedad ante tal medida, ha sido la compra masiva de productos alimentarios y de bienes para el hogar con el fin de estar preparados para una cuarentena que nadie se esperaba. Sin embargo, aunque aparecieron imágenes de supermercados con estanterías vacías, al día siguiente éstos volvían a estar llenos de sus productos más queridos. Los dueños de grandes superficies ya aclaraban que no iba a haber problema de abastecimiento y así se ha visto. En el mundo occidental la emergencia de la biotecnología permite consumir durante todo el año cualquier tipo de alimento sin que exista un problema de escasez.

Como señalan Corduras Martínez et al. (2) “desde el fin de la segunda Guerra Mundial se vive una relación diferente con el entorno alimentario, lo que se ha llamado «transición nutricional», caracterizada por un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético”. Por lo tanto, en una sociedad expuesta a una oferta alimentaria que supera con creces la necesidad humana, parece que resulta fundamental, para garantizar la tranquilidad de los consumidores, mantener esta accesibilidad. De esta forma la dieta del ser humano se ha modificado tanto (se consumen más productos de origen animal y más bebidas carbonatadas) que en muchas ocasiones el balance energético en el organismo es positivo.

Así mismo no hay que olvidar que los precios relativos de las frutas y las verduras son superiores a los de productos ricos en grasas poliinsaturadas, y las personas de clases más desfavorecidas tienden a sustituirlos. Lo mismo sucede con la oferta de comidas precocinadas o con los restaurantes de comida rápida, que muchas veces son más baratos que la elaboración de menús caseros más saludables y terminan siendo un mal sustituto. (2)

Un balance energético positivo según las leyes de la termodinámica se traduce en una tendencia hacia el sobrepeso y la obesidad. Se consumen más suministros alimenticios que en muchas ocasiones son los más calóricos y casualmente los más atractivos en la estantería del supermercado. Claro que este balance positivo no solo es resultado de una mayor ingesta, también influyen otros factores. Una menor actividad física y la sustitución de ésta por actividades sedentarias como pueden ser ver la televisión o el uso abusivo de dispositivos electrónicos son características de la sociedad actual de un país desarrollado. Según González (1) desde hace más de 25 años los jóvenes han reducido en un 37% el número de desplazamientos a pie y un 20% el número de kilómetros caminados al año. Añade también que según el estudio ENKID solo un tercio de los chicos y menos de un cuarto de las chicas entre 6 y 9 años practican ejercicio más de 2 días a la semana. No obstante, se ha observado que no todas las personas expuestas a esta situación de superoferta alimentaria y sedentarismo excesivo se vuelven obesas, lo que sugiere la influencia de la genética y la epigenética a nivel individual (3).

Y es que si en algo están de acuerdo todos los autores que han hablado sobre este trastorno es que la obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial. Según Suárez-Carmona et al. (4) “la edad, el sexo, la genética, la etnia, los factores hormonales, la dieta, el nivel de actividad física, los agentes farmacológicos y otros factores como el tabaquismo y el estrés son algunos de los principales impulsores para desarrollar una enfermedad crónica en pacientes con sobrepeso u obesidad.”

1.1.1.2. Definición de la obesidad

De la misma forma que sucede con las causas y enfermedades relacionadas, la obesidad cuenta con múltiples definiciones.

La OMS define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (5). Esta definición, aunque abarca el fenómeno más visible macroscópicamente de este trastorno nos parece algo simple, ya que no recoge la complejidad de la enfermedad. Por lo tanto, nos quedamos con la definición que proponen Carmona et al. (4) que explica que la obesidad es “una enfermedad crónica, multifactorial y multicausal, que se corresponde con una alteración de la correcta función del tejido adiposo, tanto de forma cuantitativa como cualitativa, en su capacidad para almacenar grasa”.

1.1.1.3. Herramientas diagnósticas

Una de ellas por supuesto, hace referencia al índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, nombre que se le dio en un principio a este indicador. Es considerado como el parámetro más útil para definir el sobrepeso y obesidad en la sociedad, ya que se aplica igual en ambos sexos y para adultos de todas las edades (2).

$$\text{IMC} = \text{PESO en kg} / \text{Talla en m}^2$$

(1)

El IMC (Ecuación 1) mide la relación entre el peso y la talla al cuadrado (peso en kg/talla en m²). Esta medida válida tanto para americanos como europeos define la obesidad con un IMC mayor de 30 kg/m². La Sociedad Española para el Estudio de la

Obesidad (SEEDO) establece los siguientes límites para definir el sobrepeso y la obesidad en función del IMC. **Tabla 1.**

Un aumento de la masa grasa corporal se asocia de forma lineal con un mayor IMC, sin embargo, no es el único tipo de masa que tiene este efecto. La masa magra, es decir la muscular también influye en el IMC, lo que puede dar lugar a una subestimación o sobrestimación de la grasa corporal. Es por ello que este parámetro, aunque es una buena herramienta en la evaluación inicial de un paciente con obesidad, no puede ser el único aspecto a tener en cuenta (6). Es importante no olvidar la historia clínica, la exploración física y los estudios serológicos para hacer un correcto diagnóstico y plan de tratamiento. Por ello el IMC no se puede considerar un buen medidor de adiposidad y debería usarse estrictamente en prevención secundaria (screening) o en estudios epidemiológicos (7).

Tabla 1. Criterios de la SEEDO para definir la obesidad y el sobrepeso en función al IMC en adultos.

Fuente: Sociedad española de Obesidad (SEEDO) [Internet] Madrid. [consulta 15 de febrero de 2020]. Cálculo del IMC. Disponible en: <https://www.seedo.es/index.php/pacientes/calculo-imc>

CLASIFICACIÓN	IMC (kg/m ²)
Bajopeso	<18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II (Preobesidad)	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	≥ 50,0

Existe una medición que se añade al IMC para combatir las limitaciones de éste. Se trata de la medición de la circunferencia de cintura, que tiene una relación directa con la distribución regional de grasa. Se considera diagnóstico de obesidad una circunferencia igual o mayor de 88cm en mujeres e igual o mayor a 102cm en hombres (2).

Así, con excepción de las personas que son muy musculosas, aquellas cuyo peso supera en un 20% o más el punto medio de la escala de peso según el IMC, son consideradas obesas (2).

Otro parámetro que lleva años en estudio pero que todavía no ha conseguido arrebatar el puesto al IMC como principal herramienta, es el índice RFM por sus siglas en inglés “Relative fat mass Index” que mide el índice de masa grasa corporal. Este nuevo parámetro lo empezaron a estudiar los doctores Wollcott y Bergman con el fin de hallar una alternativa al IMC. Lo que hicieron fue calcular la masa relativa de grasa de 3.500 pacientes y comparar sus resultados con pruebas de imagen. Los resultados les llevaron a adoptar una nueva fórmula concreta, el Índice RFM (2).

$$\text{Hombres: RFM} = 64 - (20 \times \text{ALTURA/CINTURA})$$

$$\text{Mujeres: RFM} = 76 - (20 \times \text{ALTURA/CINTURA})$$

(2)

Parece ser que este indicador, aunque es una fórmula que calcula concretamente la masa grasa corporal no ha sido aceptado del todo como herramienta de uso en la clínica. Esto se debe en parte a que requiere una medición de la circunferencia de cintura muy precisa, mientras que el IMC es más fácil de obtener. En la práctica es muy difícil que las personas que llevasen a cabo estas mediciones lo hiciesen exactamente igual, por lo que existe el riesgo de obtener grandes diferencias en función de cómo y dónde se mida. Hoy en día se recomienda su uso en epidemiología, pero no se cree que pueda sustituir al IMC en el ámbito clínico (2).

1.1.1.4. Epidemiología y consecuencias económicas de la obesidad

La evaluación de la magnitud de la obesidad es fundamental para llegar a conocerla mejor y así estimular una respuesta adecuada de las autoridades sanitarias.

En concreto si nos centramos en España el observatorio de la OMS nos aporta los siguientes datos acerca de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en los adultos españoles mayores de 18 años. Según los datos aportados un 61,6% de esta población

presenta sobrepeso siendo un 23,8% de ellos obesos (3). La Encuesta Nacional de Salud del año 2017 (8) por su parte señala que la prevalencia de sobrepeso en los adultos mayores de 18 años es de un 54,5%, siendo un 17,43 % de ellos obesos, datos que son algo menores pero muy parecidos. Hemos realizado la siguiente **Tabla 2** para visualizar los datos de estos dos años consecutivos.

Tabla 2. Comparación de la prevalencia de obesidad y sobrepeso en adultos en España en los años 2016 y 2017. Modificado de: World Health Organization [Internet]. [actualizado el 28/09/2017]. Disponible en:

<http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI25Cv?lang=en>

Ministerio de Sanidad [Internet]. Disponible en:

<https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>

ESTUDIO	Observatorio OMS	Encuesta Nacional Salud (MSCBS)
AÑO	2016	2017
METODOLOGÍA	DATOS MEDIDOS	DATOS AUTO REFERIDOS
EDAD (años)	≥18	≥18
RESULTADOS	IMC: 61,6% de exceso de peso SP: 37,8% OB: 23,8%	IMC: 54,5% de exceso de peso SP: 37,07% OB: 17,43%
MUJERES	EP: 54,1% SP: 31,3% OB: 22,8%	EP: 46,8% SP: 30,1% OB: 16,7%
HOMBRES	EP: 68,9% SP: 44,3% OB: 24,6%	EP: 62,5% SP: 44,3% OB: 18,2%

Abreviaturas: MSCBS (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social), IMC (Índice de masa corporal), EP (Exceso de peso), SP (Sobrepeso), OB (Obesidad)

En 2016 el IMC medio de los españoles mayores de 18 años era de 25,9 kg/m² siendo inferior a la media de la Unión Europea (UE) (26,4 kg/m²). Dividido por sexos, el IMC medio de los varones españoles mayores de 18 años es de 27,0 kg/m², siendo exactamente igual a la media de la UE; el de las mujeres españolas era un punto menor a la media europea, siendo de 24,8 kg/m². (**Anexo 1: Tabla 1**).

Estos datos indican que el IMC medio de las españolas mayores de 18 años se sitúa en rangos de sobrepeso y el de los españoles en rango de sobrepeso hacia obesidad. La estimación bruta del sobrepeso en mayores de 18 años en España es de un 67,2%. **(Anexo 1: Tabla 2).**

El Dr. Juan E. del Llano Señarís (director de la fundación Gaspar Casal) habla sobre una investigación del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) de Barcelona que ha revisado medio centenar de estudios sobre la prevalencia del exceso de peso en España (IMC entre 25 y 30) en el prólogo que escribió para el libro “la Obesidad y sus consecuencias” (2). La investigación concluye que 8 de cada 10 hombres y casi 6 de cada 10 mujeres tendrán sobrepeso en 2030. Para ese año, con la tendencia actual, España tendrá más de 27 millones de personas con exceso de peso, lo que supondrá un sobrecoste de 3.000 millones de euros para el sistema de salud.

En octubre de 2019 la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE, OECD en inglés) publica un libro titulado “The heavy burden of obesity. The economics of prevention” (9). El objetivo de esta publicación es ilustrar la efectividad de la prevención y la investigación en este trastorno metabólico. Argumentan que una adecuada inversión económica en prevención es muy efectiva para terminar venciendo la inmensa carga económica que conlleva esta enfermedad. Señalan que por cada dólar invertido en salud preventiva se recuperan seis de lo que se hubiese gastado en el manejo de esta enfermedad. **(Anexo 1: Figura 1)**

En este libro se declara que en 34 de los 36 Estados miembros de la OCDE más de la mitad de la población padece sobrepeso, y casi 1 de cada 4 personas son obesas. Añaden que desde el año 2010 la prevalencia de obesidad en los estados miembros ha aumentado de un 21% a un 24% en 2016 (9), cifra muy cercana a la que nos proporciona el Observatorio Internacional de la OMS ese mismo año en España.

Una de las consecuencias que les preocupa en relación a la alta prevalencia de la obesidad es la falta de rendimiento académico y laboral en esta población. Se ha visto que los niños obesos rinden menos en la escuela y tienen peores notas. Esto no termina aquí si no que cuando terminan la educación obligatoria son menos propensos a seguir estudiando o formándose. Además, una vez son adultos si presentan una enfermedad

crónica aparte de la obesidad, tienen un 8% menos de probabilidades de ser empleados al año siguiente y si consiguen un puesto de trabajo se ha visto que tienden a ser un 3,4% menos productivos y más ausentes (9).

“The heavy burden of obesity” (la pesada carga de la obesidad, en español) no solo es un juego de palabras óptimo para el título del libro publicado por la OCDE, sino que además lanza un mensaje muy claro: la obesidad trae consigo una serie de consecuencias sociales y económicas muy graves.

Se estima que entre el año 2020 y el 2050 la esperanza de vida en personas con obesidad y otras enfermedades relacionadas que viven en estados miembros de la OCDE, la Unión Europea (UE) o los países del G20, se va a reducir aproximadamente en tres años. **(Anexo 1: Figura 2)** En España se verá una reducción de 2,6 años en la esperanza de vida en general y 3,2 años en la esperanza de vida saludable. Estas cifras superan la media de los países del G20, pero son inferiores a las de la UE y las de la OCDE (9).

La elevada prevalencia de personas con un IMC superior a 25 kg/m² (límite superior para un peso normal) reduce los presupuestos de salud debido al alto coste de las enfermedades crónicas relacionadas con el sobrepeso. Los países de la OCDE gastarán alrededor del 8,4% de su presupuesto de salud para tratar enfermedades como la diabetes, el cáncer y las enfermedades cardíacas. De la actualidad al año 2050. **(Anexo 1. Figura 3)** España invertirá un 10% del presupuesto para salud pública en el tratamiento de este tipo de enfermedades, lo cual supera en un 1,6% al presupuesto medio que gastarán los países de la OCDE (9).

En los países que forman esta organización, además, se verá un incremento de las muertes prematuras causadas por la obesidad. Se estima que entre 2020 y 2050 habrá un total de 60,8 muertes prematuras por 100.000 habitantes en los países miembros de la OCDE. **(Anexo 1. Figura 4)** La media española se estima será menor, con un total de 49,3 por 100.000 habitantes.

Para combatir estas consecuencias sociales y económicas, la OCDE y todos sus países miembros tienen un plan nacional de lucha contra la obesidad, así como guías que promueven una dieta saludable y la práctica de ejercicio físico.

La OCDE analiza qué medidas son necesarias para ayudar a los países a lograr un mayor impacto con mejores resultados en la lucha contra la epidemia de la obesidad. El etiquetado de alimentos y menús, la regulación de la publicidad de alimentos poco saludables para los niños y la promoción del ejercicio por parte de médicos y escuelas se encuentran entre las medidas analizadas.

Uno de los hallazgos que se han visto es que al reducir un 20% el contenido calórico de alimentos ricos en energía, se obtienen beneficios significativos para la salud de las personas y la economía de los países. En cuanto a la salud, si dicho plan se implementara en 42 países de todo el mundo, el modelo de la OCDE sugiere que se podrían evitar más de 1 millón de casos de enfermedades crónicas por año, particularmente enfermedades cardíacas (9).

Por ello tal y como expresan Corduras Martínez et al. (2) “es el momento de avanzar y poner medidas aquí y ahora”. Señalan que reconocer la obesidad como una enfermedad crónica y hacer un manejo adecuado es primordial. Para ello se deben introducir “aquellas medidas terapéuticas necesarias, ya sean en la modificación del estilo de vida o incluyendo terapias eficaces y seguras, para mejorar la progresión y evolución de esta enfermedad”.

1.1.2. Fisiopatología

La obesidad es el resultado del desequilibrio entre el gasto y el aporte de energía. Esta energía procede de los macronutrientes ingeridos. Los carbohidratos que son el primer escalón del suministro energético, si se presentan en exceso, se convierten en grasas. Esto se debe a que el tejido adiposo es el principal lugar de almacenamiento energético y cualquier exceso ingerido no se elimina, sino que se transforma en energía química para ser almacenada en los adipocitos. La termodinámica explica el equilibrio entre el ingreso energético (IE) y el consumo energético total (CET). Si el primero supera al

segundo, esta energía no se perderá, se transformará y aumentará así la masa del tejido adiposo (también aumenta la masa magra) e inevitablemente el peso corporal (10).

A parte de la capacidad para almacenar, el adipocito tiene otras dos funciones principales: liberación de energía (en situaciones de necesidad energética) y función endocrino metabólica con la secreción de adipoquinas como la leptina y la adiponectina. Esta célula puede cambiar su diámetro 20 veces y su volumen mil. El volumen máximo de triglicéridos que alcanza un adipocito es de 1,2 microgramos, pero lo normal es que un adipocito contenga un total de 0,6 microgramos de triglicéridos en su interior.

La obesidad se ha visto relacionada con la función secretora del adipocito principalmente observando una alteración en el cociente leptina/adiponectina (11). Esta alteración provoca que los niveles plasmáticos de leptina sean mayores, favoreciendo su efecto inmunomodulador, mientras que se secreta menos adiponectina y así se merman su papel antiinflamatorio y sensibilizador de la insulina, resultando en una inflamación local de bajo grado.

Para entender este proceso es necesario comprender los dos tipos de crecimiento que puede presentar el adipocito. Por un lado, está la hiperplasia (aumento del número celular a través de células precursoras que se diferencian), más característico de los niños y que en la edad adulta permanece prácticamente estable con respecto al número alcanzado durante la adolescencia (12). Por otro lado, está la hipertrofia (aumento del tamaño celular) más típico del adulto que como hemos dicho ha perdido la capacidad de aumentar el número de adipocitos. Suárez Carmona et al. (4) comentan que tradicionalmente se consideraba que al alcanzar el adipocito su volumen máximo, era capaz de inducir a las células precursoras para que iniciasen un proceso de diferenciación por el que se generaran nuevos adipocitos maduros. Hoy en día se ha visto que la sola exposición a una dieta alta en grasas favorece la proliferación de estas células a nivel visceral (13). Sin embargo, nos reiteramos al decir que este es un proceso típico de los niños, ya que, una vez se alcanza la edad adulta el desarrollo del adipocito se produce por un proceso de hipertrofia, que no tiene por qué estimular la hiperplasia.

Como comentan Asterholm et al. (14) “en el desarrollo por hipertrofia se da un estado transitorio de inflamación que se considera necesario e incluso saludable”. No obstante, al cronificarse este proceso aparecen efectos adversos como la disminución a la sensibilidad a la insulina, hipoxia, aumento del estrés intracelular, aumento de la autofagia y de la apoptosis, así como una mayor inflamación de los tejidos (15). Además, esta inflamación persistente puede acabar comprometiendo la integridad del adipocito e incluso llegar a provocar su apoptosis. Cuando esto se produce la inflamación no cesa, sino que es en este momento cuando se crea un fenómeno que se denomina “lipoinflamación”. Este estado lo que hace es secretar a la circulación factores inflamatorios, y finalmente crear una reacción inflamatoria sistémica (16).

Como ya avisábamos previamente, la hipertrofia excesiva del adipocito altera su perfil secretor con una mayor producción de leptina y menor de adiponectina, causando una mayor resistencia tisular a la insulina y aumentando la lipólisis basal, lo que Suárez-Carmona et al. (4) han denominado como “hipótesis del sobre flujo”. Esto quiere decir que el adipocito ha superado su capacidad de almacenamiento y los triglicéridos sobrantes han de migrar a otros órganos para depositarse de forma ectópica en ellos. El tejido adiposo visceral es el primero que rescata este exceso de energía cuando el tejido adiposo subcutáneo se vuelve incompetente, lo cual resulta muy relevante para entender la comorbilidad de la obesidad, ya que el acúmulo de grasa a nivel central se considera el mejor predictor de las enfermedades cardio-metabólicas asociadas (3) y es también un factor de riesgo por sí mismo a la hora de estratificar una mayor incidencia de síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo II (17). Esto último podría explicar también en buena medida la protección de las mujeres frente a eventos cardiovasculares, ya que el sexo femenino tiene una capacidad mayor para almacenar grasa en la región glúteo femoral, mientras que en el hombre predomina la obesidad abdominal (18).

Las manifestaciones anatómicas que surgen de esta inflamación sistémica de bajo grado y el depósito ectópico de grasa se reflejan sobre todo en los órganos que comentamos a continuación. Los liposomas de los hepatocitos pueden hipertrofiarse (esteatosis) y formar grandes vacuolas de grasa (19) que se acompañan de una serie de estados patológicos como son; el hígado graso no alcohólico, la esteatohepatitis y

finalmente cirrosis (20). Aparte de esto también hay que decir que al alcanzar este estado de “lipoinflamación” es más fácil encontrar ácidos grasos libres, citocinas proinflamatorias y más intermediarios del metabolismo lipídico en sangre. Todo esto lleva a una resistencia tisular a la insulina que es todavía más evidente cuando hay un exceso de grasa abdominal (18), y a lo que el páncreas responde con un incremento del número de células beta (19). De esta forma la secreción basal y postprandial de insulina se incrementan de forma lineal con el IMC (4).

El aumento de grasa visceral también afecta a la grasa perirrenal que puede acabar comprimiendo el riñón y así aumentando la presión sanguínea en el riñón, lo cual favorece la aparición de una hipertensión sistémica, también típica de obesos (21). También el aumento de grasa en tejidos blandos como los que rodean la faringe favorece el cierre de ésta lo que lleva a una apnea obstructiva del sueño. Además, algunos pacientes presentan una hiperactividad del sistema simpático que en parte podría conducir a procesos fisiopatológicos como el aumento de la presión arterial sanguínea (21).

En resumen, los efectos que se han visto, surgen de un exceso de grasa incontrolable para el adipocito, están altamente relacionados con las principales enfermedades cardio-metabólicas. Así pues, los efectos comentados son: hipertensión arterial sistémica, resistencia insulínica, dislipemia asociada a la obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (3), todos ellos asociados a enfermedades como la insuficiencia cardiaca, los accidentes cerebro-vasculares y la enfermedad crónica del riñón.

No se deben olvidar, por otro lado, los efectos psicológicos que conlleva la obesidad. Esta enfermedad se ha visto altamente asociada con una mayor prevalencia de trastornos de ansiedad y trastornos depresivos, sobre todo en aquellos con una obesidad severa o con los que fracasan tras una cirugía bariátrica (22). El problema no acaba aquí y es que muchos de los fármacos que se usan para tratar estas enfermedades mentales tienen como efecto secundario una ganancia de peso, lo cual favorece la cronicidad de la enfermedad metabólica (23).

1.1.3. Factores genéticos

La obesidad es una enfermedad cuya distribución no es homogénea por razón de sexo, clase social, nivel de estudios ni zona de residencia (rural/urbana) (2). Las causas directas de la obesidad son una dieta inadecuada y la ausencia o insuficiencia de actividad física, pero cuando existen uno o varios miembros de una misma familia con obesidad severa, se plantea la implicación de la genética en la aparición de este cuadro, sobre todo si es en edades tempranas. Así, se ha determinado que el riesgo de padecer una obesidad extrema a lo largo de la vida se multiplica por siete cuando uno de los progenitores la padece (24). A pesar de que las estimaciones varían, estudios en gemelos y familias han demostrado que el grado de heredabilidad del IMC se sitúa entre un 40 y un 70% (25).

Los genes que se han identificado en relación con las obesidades monogénicas son aquellos que codifican los componentes de la leptina y la melancortina. También entra dentro de este grupo la mutación del cromosoma 15, responsable del síndrome de Prader Willi (26). Así, se ha visto que las mutaciones en el gen del receptor de melancortina-4 son actualmente la causa más común de obesidades monogénicas y se han llegado a detectar en 2-5% de los niños con obesidad severa (27).

En contraste con estos casos de obesidad monogénica, la obesidad común se piensa que está asociada a un gran número de genes cuyo efecto sobre es limitado (26). Hay 115 loci diferentes susceptibles de verse implicados en obesidades poligénicas (1) y se han identificado 71 genes como posibles inductores en la aparición de la obesidad (28). Gonzalez Jimenez (1) añade que si además se tienen en cuenta las regiones cromosómicas el número ascendería a más de 200 genes. De ellos, 15 se asocian de manera íntima con el volumen de grasa corporal.

En concreto el gen FTO, que se considera un inductor de la ganancia de peso corporal en los sujetos en los que se encuentra sobre expresado (29), es conocido por su relación con las sensaciones de saciedad y apetito. En un estudio realizado en niños se vio que los portadores de dos alelos de riesgo mostraban una menor respuesta a la sensación de saciedad (30). Pigeyre et al. (31) añaden que las personas con uno o dos alelos de

riesgo tienen un incremento ponderal de 1,2 kg o 3 kg respectivamente en comparación con aquellos sujetos que no portan ningún alelo de riesgo.

Otro punto de vista muy expandido es el que argumenta que la obesidad es fruto de la interacción del medio ambiente y la susceptibilidad genética. En este momento habría que mencionar la hipótesis del genetista y diabetólogo James V. Neel que habla del genotipo ahorrador e intenta explicar por qué hay poblaciones más susceptibles a padecer una diabetes mellitus tipo II. Según Speakman (32) esta teoría afirma que durante la evolución humana (cuando se inventaron las primeras armas, los humanos dejaron de sentirse amenazados por el mundo animal y se dio comienzo al sedentarismo) se seleccionaron genes que promueven la ingesta de energía sobre aquellos que promueven su consumo.

El problema de la susceptibilidad a las mutaciones epigenéticas, en relación con los trastornos del metabolismo, radica en que se transmite a las futuras generaciones acelerando la epidemia de la obesidad. Por ello los genes de la obesidad no actúan solo obedeciendo a la regulación homeostática del hipotálamo. También están involucrados el entorno obesogénico y las decisiones independientes del individuo (6).

1.1.4. Novedades en el manejo de la obesidad

La pérdida de peso debería recomendarse a todos los pacientes con obesidad y a todos aquellos con sobrepeso que asocien comorbilidades tipo prediabetes o diabetes establecida, hipertensión o dislipemia (6). La cuestión está en cuánto peso se debe perder para llegar a un estado de salud adecuado. Los pacientes que quieren someterse a una cirugía bariátrica se les recomienda que bajen entre un 5% y un 10% de su peso en los 6 primeros meses. Aparte de una disminución del peso, los pilares de un buen tratamiento son: la práctica de ejercicio físico regular y el cambio en la conducta alimentaria. Sin embargo, es importante saber que no todos los tratamientos funcionan de igual forma en todos los pacientes.

Hoy en día, el diagnóstico de obesidad se basa en el cálculo del IMC. No obstante, como ya venimos comentando desde un principio, se trata de un trastorno multifactorial y que por lo tanto, cursará con consecuencias y respuestas al tratamiento

heterogéneas. Aun así, hay un factor que predice el mayor éxito en la pérdida de peso a largo plazo y se trata de un descenso ponderal inicial (33).

Al igual que el diagnóstico, el manejo de la obesidad se clasifica según el IMC. La **Tabla 3** recoge los distintos tipos de tratamiento según el valor del IMC.

Tabla 3. Diferentes manejos de la obesidad según el valor del IMC. Las intervenciones en el estilo de vida deberán acompañar a los distintos tratamientos. Fuente: Gadde KM, et al. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 2;71(1):69-84

IMC	TRATAMIENTO
<30kg/m ²	Dieta y ejercicio físico (Intervenciones en el estilo de vida)
≥ 30 kg/m ² o ≥ 27 kg/m ² con comorbilidades asociadas	Farmacoterapia Intervenciones en el estilo de vida
30 kg/m ² - 40 kg/m ²	Balón gástrico
≥ 40 kg/m ² o ≥ 35 kg/m ² con comorbilidades asociadas	Cirugía bariátrica

Cuando el tratamiento implantado, sea el que sea, no consigue los objetivos planteados en un marco de 3- 4 meses, sería prudente o escoger una alternativa terapéutica o reforzar el tratamiento inicial. Esto es porque como ya avisábamos, una pérdida de peso considerable en los primeros meses del tratamiento, es hoy en día, la medida que garantiza un mejor curso en la recuperación del paciente.

Las intervenciones en el estilo de vida son el primer escalón del tratamiento para la obesidad y se consideran necesarias acompañando al resto de procedimientos. El objetivo principal de estas medidas es conseguir la mayor bajada de peso inicial posible, pero sobre todo educar al paciente de forma que las integre en su día a día y así no recupere el peso perdido en la medida de lo posible. Para ello lo mejor es instaurar controles en la cantidad de raciones servidas y hacer un control diario del

peso. Se recomiendan las sesiones personalizadas con una ratio de 14 sesiones en 6 meses (34). Un programa de este tipo que tiene en cuenta las necesidades personales del paciente resulta en una pérdida de peso de entre el 5 y el 8% del inicial siendo el porcentaje de pacientes que pierden al menos un 5% de peso de un 60-65% (34). No se recomiendan las terapias que se puedan encontrar en la web y que garantizan una pérdida de peso eficaz sin apenas dificultades añadidas, ya que se ha visto que resultan en una bajada de tan solo un 1% después de 4 y 12 meses (35). No obstante, es común la ganancia de peso tras este periodo intensivo; de ahí la importancia de la educación al paciente y el seguimiento posterior con controles que pueden ser vía telefónica o con Apps personalizadas que incluyan seguimiento por parte de profesionales (34).

El estudio Look AHEAD (36) (Action for Health in Diabetes) examinó los beneficios de un programa de intervención en el estilo de vida “ILI”, por el significado de sus siglas en inglés: intensive lifestyle intervention, en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II. Observaron que los pacientes que se sometieron a este programa durante un año, perdieron una mayor cantidad de peso (8% vs. 0.7% en grupo control) y obtuvieron un valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor (de 7.3% a 6.6% vs. 7.3% a 7.2% en grupo control).

En cuanto a si hay dietas que mejoran o previenen los efectos adversos cardiovasculares secundarios a una obesidad, hay estudios epidemiológicos que han demostrado que la dieta mediterránea con aceite de oliva o frutos secos como suplemento tiene un efecto protector (6). La guía del 2013 de manejo de la obesidad pide a los profesionales que se tengan en cuenta los factores de riesgo particulares del paciente cuando se prescriban dietas. Al fin y al cabo, lo importante es que el tratamiento se ajuste lo mejor posible a las necesidades del individuo (37).

La farmacoterapia forma el segundo eslabón en el manejo de la obesidad y se recomienda en pacientes con un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o pacientes con un $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ que asocien alguna comorbilidad. Antes de que un paciente comience con un medicamento de este grupo es muy importante que entienda bien que es lo que éste le va aportar y qué resultados puede esperar, incluyendo los beneficios y los efectos adversos que pueden surgir.

La asociación entre farmacoterapia y un cambio en el estilo de vida, es una combinación muy efectiva en el mantenimiento del peso corporal logrado después de una pérdida inicial (3). (**Anexo II: Figura 1**). Una pérdida de peso en los primeros 3-4 meses desde el comienzo con la medicación es el único predictor consistente de éxito en el futuro próximo (6). Así pues, se recomienda abandonar la medicación tras este periodo si no se ha conseguido al menos un 5% de pérdida ponderal, lo cual suele ser más beneficioso que continuar con la medicación de forma indefinida (3).

Hay 5 terapias aprobadas para su uso a largo plazo hoy en día. Tres de ellas son monoterapias y dos son combinaciones de fármacos. En la **Tabla 1** del **Anexo II** quedan recogidos estos 5 medicamentos los cuales consiguen entre un 3 y un 9 % de pérdida del peso inicial (6). Aun así, la ganancia de peso, una vez terminada la farmacoterapia es algo común en todos los fármacos, por ello muchos profesionales reclaman que los organismos competentes aprueben los fármacos empleados en el tratamiento de la obesidad como terapias crónicas, lo mismo que los utilizados en el tratamiento de la hipertensión, las dislipemias o la diabetes mellitus tipo II (3).

En la **Tabla 2** del **Anexo II** se recogen las distintas opciones de tratamiento cuando el IMC se sitúa entre 30 kg/m^2 - 40 kg/m^2 y la farmacoterapia está descartada. La opción preferida entre las disponibles en la actualidad es el balón gástrico, que debe permanecer un máximo de 6 meses dentro de la cavidad (6).

Por último, cuando el IMC es superior a 40 kg/m^2 se propone la opción de cirugía bariátrica. Este procedimiento se ha vuelto especialmente popular y cuenta con medio millón de intervenciones anualmente en todo el mundo (38) y es (a pesar de los riesgos quirúrgicos) la medida terapéutica más efectiva (**Anexo II: Figura 2**) en comparación con los cambios en el estilo de vida y la farmacoterapia (35).

Hay 3 procedimientos quirúrgicos que se emplean en la actualidad: la banda gástrica, la gastrectomía tubular y el Bypass gástrico en y de Roux (**Anexo II: Tabla 3**). Los dos últimos son los más empleados y en 2013 representaron un 43% y un 49% del total de cirugías bariátricas en comparación con la banda gástrica, que solo supuso el 6% del total de los procedimientos. Sin embargo, para que un paciente pueda optar a una cirugía bariátrica debe estar un año en seguimiento por las consultas de endocrino y

bajar durante este tiempo al menos un 5% de su peso inicial. Para que todo esto funcione es muy importante la voluntad del paciente, quien se debe mostrarse en todo momento receptivo y colaborativo, debe comprender que a pesar de someterse a procedimientos más invasivos sufre una enfermedad crónica que requiere un cuidado personal de por vida para evitar un fracaso terapéutico continuo (3).

1.2. CRONOTIPO

1.2.1. Cronotipo: concepto y características

La vida del ser humano está controlada al menos por 3 relojes diferentes. El más conocido mundialmente es el reloj social, el que marca la hora local. Este reloj permite la interacción con otros seres humanos y el establecimiento de horarios laborales y sociales entre otros. Este está frecuentemente (o por lo menos así era antes de que se crearan las distintas zonas horarias) asociado al reloj solar, aquel que forma un ciclo de 24 horas y que se divide en distintas fases (madrugada, mañana, noche) según la presencia o no de luz solar. Por último, existe el reloj biológico que crea el ritmo circadiano, un sistema controlado por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y que se encarga de procesos fisiológicos y metabólicos de nuestro organismo. (39)

Se trata de un patrón regular de fluctuación en procesos fisiológicos que está asociado al ciclo de sueño-vigilia (CSV) que presenta una duración de 24 h. Se ha descrito que cada individuo desarrolla su propio ritmo circadiano. Este CSV regula diferentes procesos fisiológicos y se sincroniza con el medio ambiente a través de la luz solar, actividad física, alimentación y sueño (estado fisiológico reversible de pérdida temporal de conciencia. (40)

La alineación diaria entre el reloj circadiano y el ciclo día-noche es muy importante, siendo la luz la señal de tiempo externa más potente (zeitgeber en alemán). (41) Es cierto que, debido a la variación genética interindividual, esta alineación puede diferir de una persona a otra. Así es como surge el concepto de cronotipo. Si el ciclo interno de una persona es más largo que el ciclo marcado por el reloj social se formará un cronotipo más vespertino, cuando sucede lo contrario el cronotipo será más diurno. (39)

Por lo tanto, cuando un individuo tiene características propias respecto a los ritmos circadianos marcando sus propios hábitos para dormir, levantarse y actividades diarias, genera un rasgo estable en el tiempo denominado cronotipo. Este depende de factores genéticos, edad, género y ambiente (p. ej. exposición a la luz). (40). Entonces el cronotipo es una característica que determina el ritmo circadiano de un individuo. (42)

De esta manera se pueden distinguir individuos que se acuestan y levantan temprano (diurnos), en contraposición a los que lo hacen más tarde (vespertinos) (3). La diferencia horaria en la regulación de la temperatura corporal o la secreción hormonal de melatonina, cortisol y otras hormonas puede variar de 2 a 3 horas dependiendo del cronotipo. En estos extremos, el período de la noche biológica (caracterizada por la inactividad conductual, la disminución del gasto de energía y la temperatura, y la elevada secreción de melatonina) es significativamente diferente de la noche ambiental. (40)

Por ejemplo, el ciclo sueño-vigilia, como uno de los ritmos biológicos más importantes regidos por el sistema circadiano, se avanza en los tipos de la mañana y se retrasa en los de la tarde. Además, la evidencia muestra que el cronotipo vespertino se asocia a menos horas de sueño, bajo rendimiento académico, hábitos dietéticos poco saludables y un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas como la obesidad. (43)

1.2.2. ¿Cuáles son los determinantes de un cronotipo?

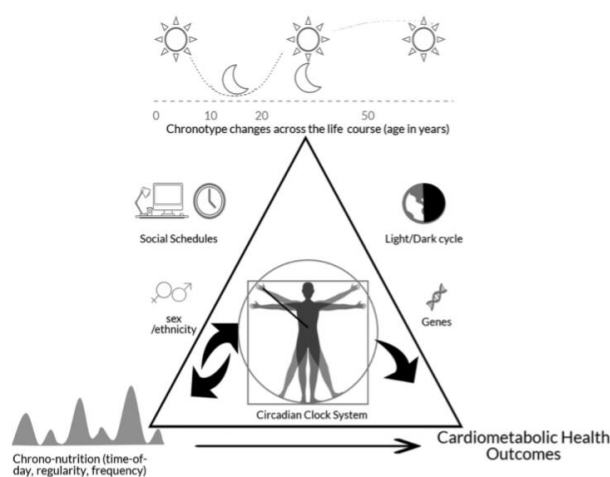
Los determinantes de un cronotipo se pueden clasificar entre aquellos que se consideran estables y los que se pueden modificar (44).

Con respecto a la influencia de los determinantes fijos, se han descrito casos raros de trastornos familiares con un cronotipo extremo, como el síndrome avanzado de la fase del sueño. Aquí, se han identificado mutaciones específicas en los reguladores del reloj circadiano que afectan al ritmo individual y al período del reloj subyacente (45).

En relación con el origen étnico, los datos del Estudio del Biobanco del Reino Unido han demostrado que las personas con un origen étnico negro británico tienen 1,4 veces

más probabilidades de tener un cronotipo diurno en comparación con el británico de raza blanca (46).

Figura 1: Sumario de los determinantes que influyen en el cronotipo y su relación con la crononutrición y las consecuencias cardio-metabólicas. Fuente: Almoosawi S, et al. Adv Nutr 2019 Jan 1;10(1):30-42.



El sexo es otro determinante fijo del cronotipo. Algunos estudios encontraron una mayor prevalencia de trasnochadores dentro del género masculino. De todas formas, los resultados no son concluyentes, ya que hay resultados que demuestran lo contrario (44). Lo que sí se ha visto es que, dentro del género femenino, la maternidad supone un gran incentivador para que éstas adopten hábitos más acordes con el cronotipo madrugador, si se les compara con su pareja (47), y es un posible un modificador que debe considerarse en el análisis de encuestas nutricionales (44).

En los niños, es más frecuente un cronotipo madrugador, pero se observa un cambio hacia la noche durante la pubertad. Por el contrario, se observa otro cambio hacia los 50 años de edad, lo que indica que el envejecimiento influye en el cronotipo y este es muy variable dependiendo de la edad. Estas oscilaciones y los demás determinantes se pueden observar en la **Figura 1**.

En adolescentes, varios factores fisiológicos y ambientales parecen ser responsables en la transformación hacia un fenotipo más vespertino. Por ejemplo, los niños cuyos padres no han impuesto una rutina para acostarse durante la infancia tienen más probabilidades de hacer este cambio (48).

Las señales ambientales como la luz, las interacciones sociales y los horarios de estudio / trabajo atraen al sistema circadiano (**Figura 1**). Hasta ahora la luz ha sido el sincronizador más fuerte del ritmo circadiano y se cree que las variaciones en el ciclo de luz y oscuridad en diferentes latitudes y zonas horarias puede provocar diferencias en el cronotipo de las distintas poblaciones (44).

No obstante, otras condiciones sociales impuestas por diferentes culturas o estilos de vida (rurales o urbanos) pueden determinar la prevalencia de un cronotipo sobre otro dentro de una población específica (44). De hecho, las condiciones sociales pueden influir en el momento y la duración de la exposición a la luz artificial en comparación con la luz natural. De acuerdo con esto último, Roenneberg et al. (49) observaron que el momento de la exposición a la luz solar intensa al aire libre determina la fase del sueño y que cada hora adicional que se pasa al aire libre se asocia con 30 minutos de sueño anticipado.

Factores como los horarios de trabajo deben considerarse en los estudios epidemiológicos que investigan la relación entre el cronotipo, la dieta y la salud, ya que se han visto diferencias de cronotipo entre poblaciones de trabajadores a turnos y trabajadores con un horario fijo (44).

1.2.3. Escalas y cuestionarios para medir el cronotipo de un individuo

La preferencia por realizar diferentes actividades en distintos momentos del día es un procedimiento rápido y fiable para determinar el cronotipo de una persona (50). El primer cuestionario fue diseñado por Horne y Östberg en el año 1976. Crearon una versión inglesa que está formada por 19 ítems referentes a las horas de acostarse y levantarse, horarios preferidos para realizar actividades físicas e intelectuales, y alerta subjetiva en determinados momentos del día (50). Una elevada puntuación indica una mayor tendencia hacia un cronotipo matutino y una menor puntuación es característico del cronotipo trasnochador.

En la página del Center for Environmental Therapeutics (CET) (51) se puede descargar una versión en castellano del cuestionario que fue traducido a nuestro idioma por Martín en el año 1989.

Desde que se creó el primer cuestionario en 1976, se han ido formulando nuevas adaptaciones que trataban de mejorar la validez externa de esta herramienta. (**Anexo III: Tabla 1**)

En 1979 Folkard, Monk y Lobban generaron una medida de 19 ítems, el Cuestionario de Tipología Circadiana, CTQ, que pretende medir el constructo matutinidad, la estabilidad de los ritmos y la amplitud de las diferencias. Posteriormente, Torsvall y Akerstedt (1980) reclamaban que los cuestionarios precedentes eran demasiado extensos e inapropiados para trabajadores a turnos o personas con horarios irregulares. Por ello, elaboraron una escala de 7 ítems, la Escala de Tipología Diurna, DTS por sus siglas en inglés (50). Smith, Reilly y Midkiff (1989) analizaron en profundidad las propiedades de estos tres cuestionarios observando que los tres tenían deficiencias. De esta forma, los autores unieron el cuestionario MEQ y la escala DTS con el fin de crear una escala breve, cuyas características psicométricas no se vieran afectadas por el reducido número de ítems. Se llamó Composite Scale of Morningness (CS) o Escala Compuesta de Matutinidad y se componía de 12 ítems, 9 del MEQ y 4 de la DTS (50).

Después de esta escala se han creado hasta 3 escalas y 3 cuestionarios más a lo largo de los años, pero éstos no distinguen explícitamente entre laborables y días libres y no evalúan el tiempo real de sueño o la exposición a luz. Por ello, en el año 2003, Roenneberg et al. crearon el Cuestionario de Cronotipo de Munich, MCTQ, que evalúa el tiempo de sueño dentro de un ciclo de 24 horas y distingue entre los días de diario y los días libres (50). Este es el cuestionario que más se usa hoy en día para evaluar el cronotipo de una persona, ya que no es demasiado extenso y es fácil de usar en estudios con grandes muestras poblacionales (39).

1.3 RELACIÓN ENTRE CRONOTIPO Y OBESIDAD

1.3.1. Crononutrición

No está claro en base a la literatura actualmente disponible si el cronotipo es o no un determinante de los patrones de alimentación o de la ingesta de alimentos, o si se trata de un reflejo del conjunto de comportamientos que también afectan la dieta (44).

El cronotipo trasnochador se asocia con hábitos menos saludables como fumar, actividad física escasa y peor sueño, además de una dieta menos saludable con mayor consumo de alcohol y menor consumo de cereales, frutas y verduras. También se vio que los que forman este grupo muestran menos preocupación por su propia salud y, tienen peor autocontrol (52). Por eso, de forma general, se podría decir que el trasnochador se asocia más frecuentemente con trastornos metabólicos como obesidad o descontrol glucémico. Además, se ha observado que este grupo sigue unos hábitos dietéticos menos saludables; ingestas por la noche mayores y más tarde, poco consumo de frutas y vegetales y menor restricción calórica (42). Y es que una mayor ingesta de calorías durante la cena y un cambio en la hora de la comida hacia un momento posterior del día se han asociado con mayores probabilidades de desarrollar obesidad (39).

Tal vez el problema está en que el cronotipo marca un determinado patrón en el horario de comidas que sigue una persona, por eso resulta relevante en este momento rescatar el concepto de crononutrición. Esta teoría se encarga del estudio del efecto de la alimentación sobre nuestro sistema circadiano. Es decir, estudia el efecto de la ingesta sobre la secreción de hormonas relacionadas con el hambre, la saciedad, el sueño, la vigilia, la tolerancia a la glucosa, etc. y las repercusiones de estos efectos (53). Además, la ingesta de alimentos es un sincronizador de los relojes periféricos. Es por ello que el horario de comidas puede ser decisivo en la acumulación y movilización de grasa, además de afectar negativamente a la efectividad de los tratamientos para perder peso (54).

1.3.2. Cronodisrupción y jetlag-social

Es importante conocer la diferencia entre ambos conceptos, al igual que no se puede olvidar su posible influencia sobre el cronotipo de una persona. El jet -lag social es un concepto que describe la descoordinación entre el reloj biológico de una persona y el reloj social. Se trata de un proceso crónico en personas cuyo ritmo biológico se frecuentemente interrumpido por las obligaciones sociales que pueda tener (41).

Según Maukonen et al. (52) el problema aparece cuando los hábitos socio-culturales interfieren con el reloj biológico de la persona. Un individuo con un reloj biológico de

características madrugadoras que termina adoptando un horario más trasnochador debido, por ejemplo, a su horario laboral tiene más riesgo de desarrollar un trastorno metabólico y viceversa con el cronotipo trasnochador.

Incluso se ha podido apreciar que el grupo vespertino es más propenso a ser víctima de este jet-lag social. Esto se explica porque los horarios académicos y laborales comienzan pronto por la mañana lo que les provoca una mayor privación de su sueño (55). De esta forma el ritmo biológico de un vespertino extremo puede llevar un retraso de 2-3 horas con respecto al ritmo de un diurno extremo. Esta variación puede resultar en esta desincronización propia del jet-lag social (56).

Gracias a la utilidad de la luz eléctrica las personas trasnochadoras, en su tiempo libre pueden prolongar el periodo de luz y de esta forma hacer actividades normalmente diurnas cuando ya es de noche. Por eso se ha visto que este grupo sufre normalmente el jet-lag social durante los días de trabajo y por eso, a pesar de no ser una enfermedad, es capaz de alterar esta función normal del ritmo circadiano (57).

Es bien sabido que seguir un horario regular de comidas ayuda a mantener el orden temporal interno del sistema circadiano, pero la sociedad tan activa en la que vivimos hace que con frecuencia abandonemos estos patrones. De esta situación surge la cronodisrupción (CD) que hace referencia a la interrupción o desincronización interna del sistema circadiano. Esto se produce porque cada vez es más frecuente comer a horas inusuales fisiológicamente hablando y los receptores periféricos del tejido adiposo son sensibles a estos cambios.

Los relojes periféricos o genes reloj son capaces de regular la expresión rítmica de diversas sustancias secretadas por el tejido adiposo como son: la adiponectina y la leptina (57). De esta forma se pueden crear nuevos ritmos que interfieren con el ritmo principal del organismo regido por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Este es el encargado de relacionar la información que le llega de los órganos periféricos y de otras áreas del cerebro (58) respondiendo a las necesidades energéticas, actuales y futuras, de todo el organismo (59). Entendiendo lo anterior cabe esperar que cualquier interferencia en este circuito integrador pueda provocar alteraciones en la regulación del balance energético.

De esta forma se ha demostrado que al comer a horas fisiológicamente reservadas para el sueño se produce un mayor peso y situaciones metabólicas adversas (60). En la revista *Eubacteria* (57) añaden que en un estudio experimental que duró 12 semanas, pudieron observar que a los sujetos a los que se les asignaba una alta ingesta calórica de aproximadamente 700 kcal en el desayuno perdían significativamente más peso que aquellos que hacían esta ingesta por la noche.

Relacionando los conceptos de jet-lag social y cronodisrupción, es entendible que las personas con un cronotipo trasnochador sean más propensas a sufrir alteraciones cardio-metabólicas, ya que por un lado se ha visto que son víctimas de este jet-lag social con más frecuencia que los madrugadores y, por otro lado, cuando están libres de sus obligaciones sociales tienden a favorecer su cronotipo, alargando sus fases de vigilia y haciendo ingestas en horas reservadas normalmente para el sueño.

1.3.3. Objetivo

Así pues, no está claro si el cronotipo es un factor de riesgo para desarrollar o para el mal manejo de la obesidad o si son factores como el jet-lag social y la cronodisrupción que afectan a éste, los responsables de una mayor prevalencia de trastornos metabólicos. Llegados a este punto me parece curioso estudiar si se puede establecer una relación directa entre un cronotipo de riesgo y la prevalencia de la obesidad, teniendo en cuenta la esfera de determinantes que afectan al cronotipo y buscando la posible relación con un horario dietético determinado. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es encontrar una posible relación entre el cronotipo con sus hábitos alimenticios determinados o no y la prevalencia de la obesidad.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

La tarea de búsqueda de documentación para elaborar este trabajo comenzó en noviembre de 2019 y se continuó hasta marzo del 2020. La idea inicial fue investigar de forma general sobre el tema fisiopatológico principal. No existía en ese momento una pregunta concreta que posteriormente condujera el hilo del trabajo. Por lo tanto, se abarcó el tema por sus bases relacionándolo con los cuatro aspectos planteados por la tutora en un inicio. “Alimentación, actividad física, sueño y fisiopatología de la

obesidad”. Se planteó como una estrategia de búsqueda sistemática de información documental.

Se accedió a la base de datos de Pub Med y se dividió el proceso de búsqueda en cuatro pasos. Primero se introdujeron los conceptos “Obesidad AND Fisiopatología”. De esta forma se obtuvieron un total de 2.706 artículos. Se introdujeron a continuación los siguientes filtros “Abstract”, Free full text” y en idiomas se seleccionó el español. Esto fue así ya que, para tener un primer contacto con el tema, vimos conveniente que el idioma de los textos fuese el materno. Al aplicar estos filtros el número total se redujo a 41. De estos 41, 30 se descartaron por el título y de los 11 restantes 9 se descartaron por su resumen.

El procedimiento fue el mismo en los siguientes tres pasos en los que se introdujeron; en segundo lugar, los conceptos “Obesidad AND Alimentación”. Esta vez se aplicaron los filtros desde un principio y se obtuvo un total de 34 resultados de los cuales se seleccionaron finalmente 2 por ser los que realmente abarcaban ambos conceptos, ya que muchos de los artículos en realidad se centraban en dietas específicas y no tanto en la relación que puede existir entre un tipo de alimentación concreta y el riesgo a desarrollar una obesidad.

En tercer lugar, se buscó en la misma base de datos los artículos que reunieran estos conceptos “Obesidad AND actividad física” y se obtuvieron 45 resultados con los filtros ya mencionados. En este caso se añadió un cuarto filtro más, que excluía los trabajos publicados en los últimos 5 años y así se redujo el número a 31 en total. Finalmente 25 fueron eliminados por su título y 3 por su resumen por lo que quedaron 3.

En cuarto y último lugar se introdujeron los conceptos “Obesidad AND Sueño” con los 4 filtros usados en la anterior búsqueda. De esta forma se obtuvieron 9 artículos, pero fue uno el seleccionado por ser el único en español con texto completo disponible. Este trabajo introdujo un nuevo concepto “cronotipo”. El estudio analizaba la relación entre los distintos cronotipos y el riesgo de padecer una obesidad en una muestra de 65 estudiantes chilenos de entre 18 y 25 años.

Después de una discusión conjunta con la directora se decidió que el objetivo de la revisión podría ser investigar cuál es la asociación entre los dos cronotipos principales y el riesgo de obesidad en menores de 25 años. De esta forma sería fácil incluir los aspectos planteados en un principio, ya que el cronotipo de una persona habla tanto de sus hábitos alimenticios como de tantos otros hábitos diarios, entre los que se incluyen, por ejemplo, la hora de acostarse, el horario de ingestas diarias, etc.

A partir de este momento la búsqueda se enfocó en la pregunta planteada. Para ello se volvió a hacer un plan estructurado en distintos pasos. En este caso pudimos hacer la búsqueda más precisa, ya que el objetivo de esta era responder a nuestra pregunta. En un primer momento nos interesaba encontrar información de base orientativa sobre la bibliografía disponible acerca de este tema, pero ahora el fin del trabajo era más concreto. De esta manera lo primero que hicimos, fue buscar estudios originales que hubiesen investigado sobre nuestro tema. Para ello, de nuevo dentro de la base de datos Pubmed se utilizó el descriptor MESH [literature review as topic] y su correspondiente denominación en inglés: "Chronobiology Phenomena"[Mesh] AND "Obesity, Abdominal/physiology"[Mesh].

Aplicando estos filtros: Free full text, in the last 5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years, Adult: 19+ years, Young Adult: 19-24 years se obtiene un total de 11 resultados. Seis se descartaron por título y/o resumen y 5 quedan para ser estudiados.

Pubmed me proporcionó artículos relacionados con los que yo había seleccionado. La lista presente en la base de datos contenía un número de 15 trabajos. De esta lista 10 fueron eliminados por su título y/o resumen.

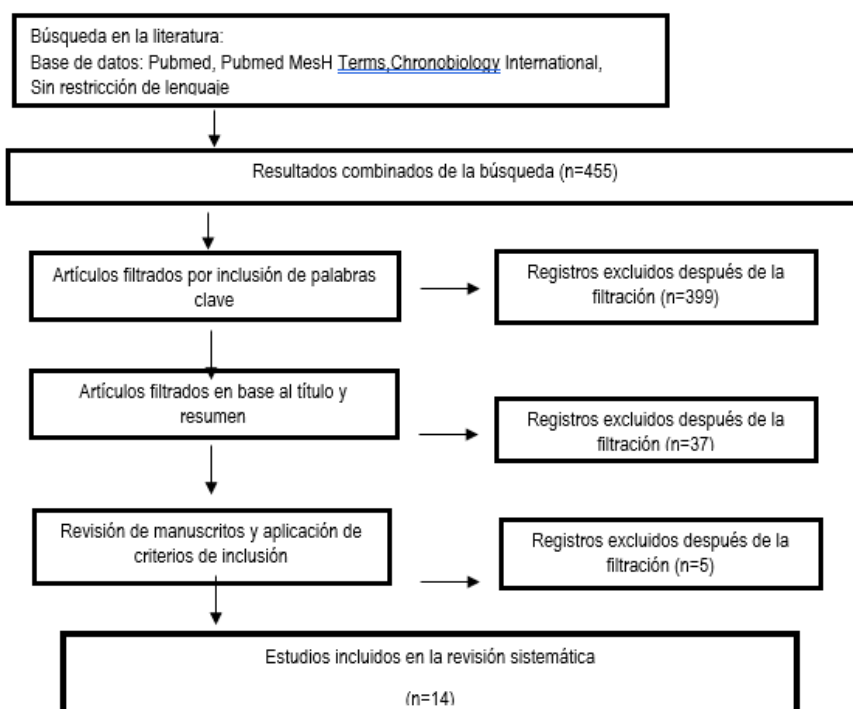
A continuación, se prosiguió la búsqueda en otra base de datos, esta vez se trata de la página "Chronobiology International". Se introdujeron los filtros [All: obesity] AND [in Journal: Chronobiology International] y el primer resultado es de 423 artículos. Para reducir este número se buscaron aquellos trabajos que contuvieran el concepto de obesidad dentro de sus palabras clave y se filtraron los que hubiesen sido publicados después del 2015, así se redujeron los trabajos de 423 a 24. De los cuales filtrados en base a título y/o resumen se excluyen 21.

De esta forma se consiguieron 13 artículos, que se relacionaban con la pregunta conductora de nuestra revisión. De los 13, 12 eran estudios originales y uno de ellos una revisión sistemática, cuyo objetivo era estudiar las consecuencias de comer durante la “noche biológica en el metabolismo, la tolerancia a la glucosa y los factores relacionados con la obesidad. En ésta se analizaron distintos estudios originales que hablaban sobre este tema. De los trabajos comparados en la revisión, seleccionamos los 6 que más se acercaban a nuestra pregunta, teniendo en cuenta también los filtros aplicados en las búsquedas anteriores.

Con todo esto, manejábamos un total de 18 estudios originales, que íbamos a revisar para intentar resolver nuestra pregunta. Cuando empezamos a trabajar sobre éstos nos encontramos con 2 limitaciones. A pesar de que habíamos hecho una búsqueda que incluyera solo los estudios realizados en menores de 25 años, la gran mayoría de ellos había trabajado con participantes de mayor edad, por eso decidimos aceptarlos y quitar el criterio de edad de la revisión. Por lo tanto, el objetivo seguía siendo parecido, estudiar la influencia del cronotipo en el riesgo de obesidad en una población con edades más diversas. La segunda limitación fue que varios de los estudios habían sacado sus conclusiones de experimentación con animales, por lo que los descartamos para la comparación de resultados. **Figura 2.**

Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA para exponer los criterios en la selección de artículos encontrados en la búsqueda basada en la pregunta.

Fuente: PRISMA 2009, flow diagram (61)



De esta forma, finalmente nos quedamos con 14 trabajos originales a los que sumamos el estudio chileno de la primera búsqueda.

Otras fuentes consultadas para documentar la contextualización del problema en la introducción del trabajo fueron: La actualización del 2013 de la revista de Endocrinología y Nutrición de Elsevier, también se consultó “The New England Journal of Medicine” (3) donde se halló una revisión sobre los mecanismos, la fisiopatología y el manejo de la obesidad. Así como en otras dos revistas internacionales; una de ellas fue el “Journal of the American College of Cardiology” (6) y la segunda, la Revista Chilena de Nutrición (4).

3.RESULTADOS

Se han analizado un total de 15 estudios originales que de una manera u otra han comparado la influencia del cronotipo o de los horarios de comidas en el riesgo de obesidad. **Tabla 4.** Todos ellos se publicaron entre el año 2013 y el 2019, ambos inclusive. En todos ellos los participantes eran adultos mayores de 18 años.

En la **Tabla 1** del **Anexo IV** se recogen los objetivos y los principales resultados de cada estudio. De los 15 estudios seleccionados 6 analizaron la influencia del cronotipo en distintos factores de riesgo o medidas relacionadas con la obesidad, mientras que otros 5 se centraron más en la influencia de los horarios de las comidas (lo cual está relacionado con el cronotipo) en la eficacia en la pérdida de peso, en los valores de glucemia posprandial o en los niveles de lipoproteínas.

El objetivo del estudio de Xiao et al. (60) agrupa estas dos cuestiones y trata de investigar si hay relación entre hora de ingesta y el IMC y comprobar si el cronotipo es un modificador de la relación entre los horarios de comida y la obesidad.

Los otros dos trabajos tuvieron objetivos distintos, pero relacionados con el tema. Uno investigó si el peso era mayor en personas que comen snacks por la noche, el otro estudio los beneficios del ayuno intermitente. (**Anexo IV: Figura 1**)

3.1. ¿EXISTE UNA RELACIÓN DIRECTA ENTRE OBESIDAD Y CRONOTIPO?

Ninguno de los estudios ha podido establecer una relación directa entre un cronotipo de riesgo y una mayor prevalencia de obesidad, aunque el estudio de Xiao et al. (60) observó que las personas obesas o con sobrepeso tienen con mayor frecuencia características del cronotipo vespertino. En cuanto a los hábitos de las personas con un cronotipo vespertino, en 5 estudios observaron costumbres menos saludables dentro de este grupo. Así, el estudio de Maukonen et al. (52) afirma que los trasnochadores son menos activos y consumen más grasas y más alcohol que otros grupos. Otros estudios añaden que este grupo pasa más horas al día sentados (42) y consume menos cereales, más azúcar y menos fibra (62,63). **(Anexo IV: Figura 2)**

3.2 INFLUENCIA DEL CRONOTIPO SOBRE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

En cuanto al perfil sérico de lipoproteínas, los estudios de Chen et al (64), Yoshida et al. (65) y Vera et al. (42) obtuvieron resultados parecidos. Los dos primeros coinciden en que los niveles de colesterol LDL son mayores en las personas que ingieren más cantidad de alimentos por la noche (aumenta en 1,46 mg/dl (95 CI; 2.42,0.5) (64). El estudio de Chen et al. (64) añade incluso que el colesterol HDL es más alto en personas que no tienen este hábito. Por otra parte, según Vera et al. (42) las personas con cronotipo vespertino presentan niveles de HDL más bajos. En el trabajo de Bandín et al. (66) también dividieron a sus participantes en dos grupos según la hora a la que comían (a las 13:00 horas y a las 16:30). Observaron que los que comían más tarde tuvieron un nivel de glucemia posprandial más elevado que los otros ($p=0.002$). **(Anexo IV: Figura 3)**

En un estudio se han observado diferencias en la pérdida de peso de pacientes obesos que se sometieron a un tratamiento dietético durante 28 semanas acompañado de un seguimiento con terapias grupales una vez por semana, según si hacían la comida principal del día antes o después. Se dividió a los pacientes en dos grupos, los que comían a las 13:00 horas y los que lo hacían a las 15:00 horas. El resultado fue que los que comían antes perdieron más peso (9.7 ± 0.43 kg) que los que lo hacían después

(8.07 ± 0.41 kg) ($p=0.006$) (63). En contraste con estos resultados, un estudio de la misma autora, pero del año 2013 no pudo establecer relación entre la eficacia en la pérdida de peso y un cronotipo de riesgo (67).

3.3. INFLUENCIA DEL CRONOTIPO SOBRE MEDIDAS ANTROPOMETRICAS

El trabajo de Yoshida et al. (66) evalúa si la presencia del hábito de comer por la noche se asocia con el síndrome metabólico y sus componentes. Vieron que los participantes que comían más por la noche o tomaban algún snack después de cenar tenían una circunferencia de cintura superior y eran más propensos a padecer obesidad abdominal. En relación con esto hay otro estudio que observó que los hombres con un cronotipo trasnochador tenían una circunferencia de cintura algo superior: 82,8 cm v/s 73,5 cm. ($p = 0,03$) en comparación con los no vespertinos (40).

En cuanto a la medida del IMC se han observado discrepancias entre los resultados de los distintos trabajos. El estudio de Yoshida et al. (65) que estudiaba si comer mayores cantidades por la noche o un snack después de cenar influía en la aparición del síndrome metabólico, observó que el IMC es más alto en las personas que presentan uno o los dos hábitos comentados. Por otro lado, 2 estudios buscaron una relación entre el aumento del IMC con un cronotipo de riesgo y llegaron a resultados dispares. Así pues, según Hi Hee et al. (43) no se pueden establecer diferencias significativas de IMC entre cronotipos, pero Vera et al. (42) afirman que los trasnochadores tienen en general índices más elevados. **(Anexo IV: Figura 4)**

Por último, hay un estudio que da importancia al concepto de cronodisrupción como factor de riesgo para la aparición de obesidad o trastornos metabólicos. Una de las conclusiones más relevantes del trabajo de McHill et al. (68) dice que el momento en el que un individuo consume el 50% de la ingesta diaria total en relación a la fase del ciclo circadiano en la que se encuentre tiene un papel más importante en su composición corporal, que la hora local a la que se produzca esta ingesta.

Tabla 4: Sumario de las 15 referencias que se han comparado para responder a la pregunta del trabajo.

Referencia	País del Estudio	Nº de sujetos	Proporción entre mujeres y hombres (M/H)	Edad de los participantes en años
Maukonen M et al, 2016 [52]	Finlandia	4421	No especificado	25-74
Chen H.J. et al, 2019 [64]	Taiwán	1283	570 / 713	> 19
Garaulet M. et al, 2013 [67]	España	510	253 / 257	42 +/- 11
Bandín C et al, 2014 [66]	España	32	100% Mujeres	24 +/- 4
Xiao Q et al, 2019 [60]	EE.UU.	872	462 / 410	> 18
Garaulet M et al, 2016 [63]	España	1287	1058 / 229	39 +/- 12
Yoshida J et al, 2019 [65]	Japón	8153	3278 / 4875	47 +/- 8
Shubhroz G et al, 2016 [73]	EE.UU.	8	3 / 5	H: 34.4 +/- 2.9 M: 36.3 +/- 4.3
McHill A.W. et al, 2017 [59]	EE.UU.	110	46 / 64	18-22
Roßbach S et al, 2017 [58]	Alemania	223	No especificado	10-18
Vera B et al, 2018 [42]	España	2126	1722 / 404	40+/-13
Valladares M et al, 2016 [40]	Chile	65	No especificado	18-25
Hi Hee Y et al, 2015 [43]	Corea del Sur	1620	No especificado	47-59
Baron KG et al, 2017 [62]	Reino Unido	97	13 / 36	26.8 +/- 7.3
McHill A. W. et al, 2019 [68]	EE.UU.	106	21 / 51	19 +/- 1

4.DISCUSIÓN

4.1 RELACIÓN ENTRE CRONOTIPO Y OBESIDAD

Ya en el 2015 Miller et al. (69) recalcaron la importancia de una investigación profunda de la relación entre el cronotipo y la obesidad. Vieron que puede contribuir de forma independiente al riesgo de obesidad. El cronotipo es al fin y al cabo un constructo de las preferencias circadianas de cada individuo, por lo que marca los momentos del día en los que la persona es más probable que duerma, coma o practique actividad física. Los autores de esta revisión llegaron a la conclusión de que en los estudiantes universitarios y adultos cuyo estado de alerta es mayor por la noche, asocian dietas menos saludables junto con un aumento de peso. Entre los adolescentes (11-16 años), el cronotipo nocturno también se asoció con un IMC más alto y comportamientos alimenticios menos saludables (69).

Estas conclusiones se aproximan a las que podemos deducir de los resultados de la presente revisión. Un año después de la revisión de Miller et al. se publica el estudio de Valladares et al. (40), en el cual concluyen que “el estudio del cronotipo podría contribuir al desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad, constituyendo un nuevo foco para la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas.”

También, en el trabajo de Maukonen et al. (52) señalan que los trasnochadores ingieren comida menos saludable y su ingesta nutricional podría aumentar el riesgo de obesidad en comparación con el grupo vespertino.

Valladares et al. (40) van más allá y buscan una explicación para esta relación. Vieron que las personas nocturnas son más sedentarias, ya que pasan una media de 48 minutos más sentados delante de una pantalla y 27 minutos menos practicando una actividad física moderada comparado con los diurnos. Además, este estudio declara que en lo relativo a la temperatura de muñeca, los trasnochadores tienen un porcentaje rítmico y un CFI (Índice de función circadiana) menor que los madrugadores. Un patrón de este tipo en la temperatura de la muñeca se ha visto en estudios precedentes que se asociaba a obesidad, alteraciones metabólicas y niveles elevados de grelina (hormona orexígena) (66).

4.1.1. ¿Cómo afecta el cronotipo a las medidas antropométricas de una persona?

El estudio de Valladares et al. (40) investigó la relación entre el cronotipo y la obesidad en una población de 65 jóvenes chilenos de entre 18 y 25 años. Para medir el cronotipo utilizaron el cuestionario de Horne Ostberg y para medir el grado de obesidad utilizaron tres medidas antropométricas: el IMC, la circunferencia de cintura y el porcentaje de grasa. Los resultados de este trabajo informan que por un lado el 78% de los jóvenes presenta un cronotipo intermedio y un 22% uno trasnochador. Por otro lado, observaron que las mujeres con un IMC mayor de 25 kg/m² tienen un índice de alerta superior por la noche en comparación con aquellas con IMCs en rangos de normopeso, sin embargo, esta tendencia no es estadísticamente significativa. La medición de las otras dos variables sí encontró resultados significativos. En hombres trasnochadores se vieron perímetros de cintura mayores que en los madrugadores y en las mujeres se vio que el índice de grasa corporal > 25% (rango obeso) se asocia a puntajes del cuestionario típicos del cronotipo vespertino.

El trabajo chileno no es el único que concluye con estos resultados. Según Hi Hee et al. (43) el cronotipo vespertino se vio asociado con mayor perímetro de cintura y mayor grasa visceral en mujeres, pero no en hombres. Se piensa que estos resultados son válidos para justificar el alto índice metabólico (MET) que presentan las mujeres trasnochadoras, lo cual normalmente se asocia con volúmenes corporales de mayor envergadura. Sin embargo, no logran establecer diferencias significativas de IMC entre cronotipos,

Por otro lado, en los hombres de este mismo cronotipo se ve un riesgo aumentado de diabetes que no se vio en el otro sexo. Estos carecían de masa muscular, la cual es un órgano importante en el metabolismo proteico y la regulación de la glucosa, por lo que su ausencia podría afectar negativamente a la sensibilidad a la insulina (43).

Parece que las medidas antropométricas sí presentan cierta variación entre cronotipos. No obstante, la relación entre el IMC (la mayor herramienta para medir el grado de obesidad) y el cronotipo parece poco clara, ya que los resultados de los diferentes estudios son discrepantes. Claro que el IMC no es el único determinante de la obesidad y hay otros parámetros que sí se han visto alterados en estudios consecutivos. En

resumen, los sujetos vespertinos tienen un perímetro de cintura y un porcentaje de grasa mayores. Por eso, puede ser importante el estudio de todas las esferas del cronotipo y entender qué hábitos puede tener más típicamente una persona trasnochadora para asociar medidas antropométricas alteradas y así constituir un nuevo foco para la prevención y tratamiento de enfermedades metabólicas (40).

4.1.2. Implicaciones del cronotipo sobre las enfermedades cardio-metabólicas

Hay un más de un trabajo de los analizados que asocian mayores niveles de colesterol LDL con mayores ingestas por la noche (64,65). El primero de ellos también comenta que los niveles de colesterol HDL son menores en personas con cronotipo vespertino. Estas personas con un nivel de alerta superior por la noche tienden a retrasar sus ingestas durante el día y tienden a comer en horas que normalmente se dedican al reposo y el sueño. En el control de la diabetes mellitus, que mantiene una estrecha relación con la obesidad, se exigen unos niveles de colesterol LDL por debajo de los 100 mg/dl. Por este motivo, pienso que sería importante el estudio de la influencia del cronotipo y los horarios de comidas en las alteraciones séricas del perfil lipídico, sobre todo cuando la persona obesa asocia otras enfermedades relacionadas.

Relacionado con lo anterior en el estudio FINRISK 2007 (70) comprobaron que los individuos con un cronotipo nocturno tienen 2,5 más probabilidades de sufrir una diabetes mellitus tipo 2, lo cual tiene sentido si se observa la fisiología de la tolerancia a la glucosa. Esta se rige por el ciclo circadiano de una persona: con un pico máximo por la mañana y un declive progresivo a medida que van avanzando las horas. Así, es lógico encontrar niveles de glucemia más elevados en las personas que comen más tarde como se muestra en el trabajo de Bandín et al. (66). Observaron que los que comían más tarde tuvieron un nivel de glucemia posprandial más elevado que los otros ($p=0.002$).

La revisión de Almoosawi et al. (44), que analizó profundamente la asociación entre el cronotipo, una dieta determinada y la prevalencia de enfermedades cardio-metabólicas, obtiene resultados parecidos a los descritos en esta revisión. Los autores pudieron observar que el cronotipo vespertino asocia una dieta pobre en verduras,

cereales y fibra si se compara con el extremo más madrugador. Esta relación se aprecia tanto en adolescentes como en adultos maduros.

Por último, según los datos que proporciona el Biobanco del Reino Unido, las personas con un cronotipo de tipo trasnochador y que además tienen un sueño reducido son más propensas a adoptar hábitos que favorecen la aparición de enfermedades cardiovasculares como son un alto consumo de tabaco y/o alcohol, baja ingesta de frutas o verduras o el comportamiento sedentario (71).

4.1.3. La cronodisrupción y el jet-lag social. Los nuevos determinantes del cronotipo.

La comida es un modulador externo de los relojes periféricos de nuestro cuerpo y la alteración de los horarios de comidas en relación al reloj central del núcleo supraquiasmático produce lo que se conoce como cronodisrupción. Este fenómeno a su vez puede provocar alteraciones en la salud humana como, por ejemplo, la obesidad (63).

Hay varios estudios que han demostrado que comer a horas fisiológicamente reservadas para el sueño favorece un aumento de peso y la aparición de situaciones metabólicas adversas. Las poblaciones más susceptibles de realizar estas prácticas son habitualmente los trabajadores a turnos, adolescentes y estudiantes universitarios, grupos que también muestran mayor tendencia a ganar peso o a padecer trastornos metabólicos (59).

Otro dato relevante es la cantidad de calorías ingeridas cerca de la hora de acostarse. El trabajo de McHill et al. (59) encontró una asociación significativa entre la cantidad de calorías ingeridas antes de dormir y la cantidad de horas de sueño. Duermen más los que no atrasan tanto la última ingesta del día.

Otro trabajo de McHill et al. (68), uno de los más recientes en este campo, explica que la ingesta calórica ocurre en todas las fases del ciclo circadiano y que las personas menos delgadas tienden a ingerir comida en fases más tardías que las personas más delgadas (**Anexo IV: Figura 5**). Sin embargo, me parece importante recalcar que estas

diferencias en las características corporales se vieron en relación a la fase circadiana en la que se encuentra la persona y no con respecto a la hora local. Es decir, tal vez no sea solo cuestión de cuándo se haga una ingesta, si no de su relación con el ciclo circadiano de la persona, ya que si no se sigue un patrón fijo y continuo se podría crear un segundo ciclo paralelo, regido por los receptores periféricos del tejido adiposo.

Por otro lado, el jet-lag social se caracteriza por una privación intensa de sueño sobre todo en días laborables y una recuperación durante los días festivos. Es, en resumen, una descoordinación entre el cronotipo de una persona y la hora local impuesta por las obligaciones sociales. Las personas nocturnas son frecuentemente víctimas de este trastorno. Esto se debe a que una persona trasnochadora tiene mayores dificultades para conciliar el sueño a una hora más a o menos temprana. A esto se suma que no pueden completar su fase de sueño, por tener que levantarse mucho más pronto de lo que su reloj interno lo haría. Este trastorno se vuelve crónico en las personas de este grupo, puesto que ya en la época escolar están sometidos a horarios no acordes con su ritmo circadiano, y esto se prolonga durante el resto de sus vidas, por lo menos hasta la jubilación.

En el trabajo de Maukonen et al. (52) restan importancia a la influencia del cronotipo. Estos autores no pudieron hallar evidencia de que la dieta mediara relación entre cronotipo y obesidad. De esta forma, son partidarios de que el “jet lag” social es mejor predictor del sobrepeso y la obesidad que el propio cronotipo. Añaden, incluso, que las personas que sufren este trastorno terminan adoptando conductas poco saludables: fuman más, practican menos ejercicio, tienen falta de sueño acumulada y no siguen un patrón regular de ingestas.

Con respecto a esto el trabajo de Almosaawi et al. (72) identificó una relación entre una larga duración del sueño de lunes a viernes y un patrón dietético saludable. Las personas que duermen más horas entre semana consumen más fruta, ensalada, otras verduras crudas, un desayuno rico en fibra, nueces y otras semillas. Además, aunque este no era el objetivo inicial del estudio, pudieron observar que las personas en este grupo también tuvieron valores del IMC más bajos.

El problema de no dormir lo suficiente hace que el tiempo de ayuno sea todavía más corto, porque se ha visto que la tendencia dentro de la población es a prolongar la ingesta calórica durante todo el tiempo que están despiertos. Es por ello que una corta duración del sueño puede contribuir a la aparición de trastornos metabólicos. Aunque no existe una correlación directa entre la reducción del tiempo de ingesta con el peso corporal, se ha visto que hacer esta restricción alimentaria temporal trae consigo una serie de beneficios que repercuten positivamente en la reducción del peso corporal. El ayuno intermitente disminuye la ingesta calórica sin que aumente necesariamente la sensación de hambre y mejora la calidad y cantidad del sueño (73).

Por lo que parece, la aparición del jet-lag social y la cronodisrupción podrían estar relacionados y, aunque han demostrado tener un efecto mayor en la obesidad que el propio cronotipo, están relacionados y no se pueden separar. Como hemos visto hasta ahora, son los trasnochadores los que más sufren estos dos trastornos. Por un lado, se ven frecuentemente afectados por la imposición de las obligaciones sociales que les hace seguir un ritmo no acorde a su ciclo biológico. Por otro lado, cuando disponen de tiempo libre no logran seguir conductas saludables como lo hace el cronotipo madrugador y terminan adoptando comportamientos perjudiciales para su salud cardio-metabólica. Es cierto que estos trastornos no son exclusivos de las personas nocturnas, pero sí se ha visto que son más propensos a sufrirlos. El caso claro es el de los adolescentes. A esta edad se produce un cambio fisiológico hacia la nocturnidad y los estudios demuestran que esta población es muy sensible a estos cambios, por ejemplo, con el horario de ingestas, ya que tienden a consumir más calorías durante la noche (44). Lo mismo pasa con los trabajadores a turnos, que no pueden mantener un patrón constante de comidas y que tienden a invertir su ciclo de sueño-vigilia y a consumir más calorías durante la noche.

Aunque el objetivo de esta revisión es encontrar la relación entre un posible cronotipo de riesgo y la obesidad, parece que no se puede contemplar éste como un concepto aislado y que sería necesario investigar su relación con trastornos que favorecen la aparición de enfermedades metabólicas.

4.2. CRONOTIPO O CRONONUTRICIÓN. ¿EXISTE RELACIÓN ENTRE ESTOS DOS CONCEPTOS?

Una vez analizados los estudios hay una conclusión que se puede sacar en claro: los horarios de comidas tienen una cierta repercusión en el aspecto físico y la salud metabólica de las personas. Así pues, el trabajo de Chen et al. comenta que no tiene el mismo efecto comer un snack de 192 kcal a las 10:00 de la mañana que comerlo a las 23:00 horas. Y es que lo que podríamos denominar como “recena”, se ha visto que aumenta el colesterol LDL en 7mg/dl en mujeres jóvenes japonesas (64). Es cierto que el IMC seguía bajo control en estas mujeres, pero la alteración del perfil lipídico era notoria.

Hay una teoría que defiende que esta alteración es debida a la actividad fluctuante de la HMG-CoA reductasa. Se ha visto que es más activa por la noche, por lo que es en este momento cuando más síntesis de colesterol se produce, mientras que durante el día predomina su excreción (64). Esto podría justificar que un mayor consumo de nutrientes, especialmente grasa, a partir de la tarde-noche provoque un aumento notable del colesterol total.

Teniendo en cuenta que el metabolismo lipídico muestra variaciones a lo largo del día dependientes de la demanda energética, el consumo de una cantidad alta de energía a partir de ciertas horas puede contribuir a la mala movilización de grasa junto con otras alteraciones metabólicas (63).

Yoshida et al. (65) confirman lo explicado anteriormente y añaden que ser obeso se asocia con un patrón de comidas (con raciones significativamente mayores) que se desplaza a lo largo del día. Comer a altas horas de la noche se asocia con más riesgo de obesidad (OR: 1.62; 95% CI, 1.10-2.39) en comparación con aquellos que no comen tarde por la noche.

Por otra parte, añaden que las personas que consumen > 33% de su ingesta diaria total por la noche tienen el doble de riesgo de ser obesos (OR: 2.00; 95% CI, 1.03-3.89) (65).

Existe un gen, el gen BMAL1, que regula el ritmo circadiano y la adipogénesis. Este se activa principalmente entre las 22.00 y las 2.00 de la noche. Cuando aumenta la ingesta nocturna de alimentos hay una sobreexpresión de este gen en los adipocitos y favorece la síntesis y acumulación lipídica (65).

Otros estudios asocian el retraso de las ingestas con una mayor limitación para perder peso en pacientes obesos. En un grupo de pacientes obesos que se sometieron a un tratamiento dietético durante 28 semanas se dividió a los sujetos en dos grupos, según si comían a las 13:00 horas o si lo hacían a las 15:00 horas. El resultado fue que los que comían antes perdieron más peso (9.7 ± 0.43 kg) que los que lo hacían después (8.07 ± 0.41 kg) ($p=0.006$) (63). No es el único trabajo que ha visto estos resultados. Ya en la revisión de Lopez-Minguez (54) hablan de esta diferencia en pacientes obesos españoles que acudían a distintas clínicas por todo el estado para seguimiento de su tratamiento. Los resultados mostraron que los comedores tardíos (después de las 15:00 horas) perdieron menos peso durante el tratamiento que los que comían temprano (antes de las 15:00 horas), a pesar de tener una edad, hormonas del apetito, consumo y gasto de energía, duración del sueño o distribución de macronutrientes similares. Casualmente los consumidores tardíos fueran del tipo nocturno. Cuando los autores de la revisión vieron estos resultados abrieron la puerta a la crono-nutrición y recalcan la importancia de profundizar en la importancia del horario de las comidas en el metabolismo, la obesidad y la pérdida de peso.

Según Almoosawi et al. (44) el momento de la ingesta diaria, que se conoce como crononutrición, está marcado por el cronotipo de una persona. Por lo tanto, sí parece existir una relación entre el ritmo circadiano personalizado de un individuo y el horario que sigue para comer.

Los tipos nocturnos permanecen despiertos hasta altas horas de la noche, se levantan más tarde por la mañana y presentan mejor rendimiento mental y físico al final de la tarde-noche y tienen la variante de riesgo en el gen CLOCK rs4580704 (tiene relación con una resistencia tisular a la insulina) con mayor frecuencia (54). Con estas características típicas del cronotipo vespertino, parece lógico, y así se ha visto también, que sean estas personas las que coman a horas más tardías.

El problema está en que muchos estudios tratan de hallar una asociación entre el cronotipo y la obesidad u otros trastornos metabólicos usando solo los cuestionarios de medición del cronotipo, que no tienen en cuenta el horario de ingesta dietética que pueda llevar la persona estudiada. De esta forma, parece importante evaluar la relevancia y la aplicabilidad de las diferentes metodologías para determinar el cronotipo de una persona y así poder profundizar en la relación entre el cronotipo y la crononutrición.

4.3 LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DE ESTA REVISIÓN

Creo que la principal dificultad de esta revisión ha sido la complejidad de un tema emergente en la literatura científica y que cuenta casi exclusivamente con artículos publicados en inglés. Cuando digo que se trata de un tema emergente, me refiero a que se han publicado cantidad de estudios originales y revisiones en la última década y aunque muchos de ellos llegan a conclusiones parecidas, también son numerosas las dudas de los autores. Por consiguiente, cuanto más se intenta profundizar en el tema se van descubriendo nuevas hipótesis que requieren de nuevas búsquedas. Cuando desarrollé el objetivo de la revisión tenía una idea superflua sobre lo que significaba el cronotipo y pensaba que contaba con un número suficiente de estudios que me ayudarían a entender su relación con la obesidad. Sin embargo, estaba equivocada y tuve que ampliar la bibliografía varias veces, ya que cada vez iban surgiendo nuevos conceptos que determinaban las características del cronotipo y que requerían de nuevas búsquedas, eso sí cada vez más concretas y concisas.

Quizás esta dificultad haya convertido el trabajo en un pequeño resumen de todos los factores presentes en la esfera de la cronobiología. Así pues, considero que esta revisión ha unido tres factores que influyen en el ritmo biológico de una persona: la cronodisrupción, el jet-lag social y la crononutrición. Estudios o revisiones anteriores se centraban prioritariamente en uno de los tres conceptos y relacionaban su presencia con el desarrollo de la obesidad. Por mi parte he tratado de exponer como el cronotipo es demasiado complejo como para valorarlo únicamente con un cuestionario o una escala que evalúe el ritmo de sueño de una persona y que necesita valorar otros aspectos (principalmente los horarios de las ingestas diarias).

4.4. VALORACIÓN PERSONAL

Esta revisión comenzó con el objetivo de encontrar una causa o factor de riesgo más en el estudio de la obesidad, una enfermedad crónica multicausal y que a pesar de los esfuerzos médicos y por parte del paciente, no consigue contar con un tratamiento efectivo. Honestamente pensaba encontrar una explicación sencilla que visualizara la influencia de una conducta, tal vez, más lenta, menos activa y más trasnochadora en el riesgo de padecer obesidad. Pero no fue así, encontré un tema muy profundo y complejo que me hizo ir paso a paso para montar un puzle nada sencillo.

Una conclusión que me llevo personalmente de este trabajo es que la obesidad es una enfermedad de la cual se conocen muy bien las causas y los factores de riesgo, pero en la que, aun así, el tratamiento falla en la gran mayoría de pacientes, que acaban recuperando el peso perdido. Creo que el estudio del cronotipo tal vez no tenga tanta fuerza como factor causante de un trastorno de sobrepeso; sí, en cambio, como condicionante a la hora de elegir un tratamiento u otro. Y es que actualmente está emergiendo la literatura sobre este tema, pero estamos lejos de comprender la relación entre cronotipo y dieta. No obstante, aunque la varianza interpersonal del éxito en los tratamientos es bien conocida, lo que sí se ha podido demostrar en la eficacia terapéutica es la influencia no solo del “qué”, sino también del “cuando” se come.

5. CONCLUSIONES

La obesidad es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por un aumento del tejido adiposo corporal. En el proceso de esta enfermedad intervienen factores ambientales, genéticos y epigenéticos, pero hoy en día la causa principal es una sobrealimentación masiva que sobrepasa las necesidades fisiológicas. Estas necesidades se coordinan secretando una serie de hormonas que son reguladas por el ciclo biológico interno de cada uno. La expresión conductual de estas necesidades se conoce como cronotipo y puede ser muy variable de una persona a otra.

A pesar de que la obesidad es una enfermedad crónica, en muchas ocasiones no recibe el tratamiento continuo que corresponde. Se trata de una enfermedad con un alto porcentaje de fracaso terapéutico. El tratamiento de esta debería por un lado

contemplar el uso de farmacoterapia a largo plazo, ya que la suspensión de la medicación conlleva en gran medida la recuperación de peso. Por otro lado, son de gran importancia los cambios en el estilo de vida. A la hora de establecer una dieta, debería contemplarse no solo lo que se puede comer, sino que también cuándo se puede. Para ello es necesario establecer unas pautas que indiquen al paciente en qué momento del día es mejor que coma si quiere tener un mayor éxito en sus objetivos.

Debería fomentarse también la implantación del ayuno intermitente por lo menos durante unos días a la semana. Así el paciente se acostumbrará a adelantar la ingesta diaria y de forma indirecta terminará reduciendo la cantidad total de calorías.

No se puede establecer una relación directa entre el cronotipo vespertino y el desarrollo de la obesidad, pero se ha visto que los obesos típicamente presentan características de este cronotipo. Los resultados que relacionan un mayor IMC con el cronotipo trasnochador son discrepantes. No obstante, sí se han podido hallar medidas antropométricas alteradas en las personas nocturnas.

A pesar de que la relación entre obesidad y cronotipo es todavía poco clara, no se pueden dejar de lado las enfermedades acompañantes a este trastorno, que sí se ven afectadas por un ciclo biológico propio. Así pues, el cronotipo trasnochador asocia niveles de lipoproteínas y glucosa posprandial más elevados que el madrugador.

Conceptos como el jet-lag social, la cronodisrupción y la crononutrición deben ir ligados al estudio del cronotipo. De esta forma, cuando se estudie la influencia del cronotipo como causa o factor contribuyente de la obesidad, es importante, aparte de realizar un cuestionario tipo MEQ o Horne-Ostberg, interrogar al paciente sobre sus hábitos alimenticios y hacer hincapié en una posible variación en sus costumbres entre los días laborables y los festivos.

Por último, me parece relevante recalcar la correcta comprensión de la crononutrición dentro de la salud pública. Así, las investigaciones futuras deberían incluir una evaluación exhaustiva del tiempo, frecuencia y regularidad de la ingesta de alimentos. Esta herramienta puede ayudar a comprender mejor la influencia del cronotipo en la

relación entre la dieta y la salud cardio-metabólica. El objetivo final no es otro que encontrar estrategias efectivas de promoción de la salud.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez Jimenez E. Obesidad: Análisis etiopatogénico y fisiopatológico. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60(1):17-24.
2. Coduras Martínez A, Del Llano Señarís J, Gol-Montserrat J. La obesidad y sus consecuencias [Internet]. Fundación Gaspar Casal. Madrid;2019 [consulta, 9 mar,2020]. Disponible en: https://fundaciongasparcasal.org/publicaciones/Libro-obesidad-y_consecuencias.pdf
3. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med* 2017; 376:254-66.
4. Suárez-Carmona W, Sánchez-Oliver AJ, González-Jurado JA. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev Chil Nutr Vol.* 44, Nº 3, 2017.
5. World Health Organization [Internet]. [actualizado el 28/09/2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI25Cv?lang=en>
6. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 2;71(1):69-84
7. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries Over 25 Years. *N Engl J Med* 377 (1), 13-27 2017 Jul 6
8. Ministerio de Sanidad [Internet]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
9. OECD (2019), The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>.
10. Ravussin E. A neat way to control weight? *Science.*2005;307:530-1.
11. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism* 2015; 64(1): 131-45.

12. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008; 453(7196): 783-87.
13. Rosen ED. Two paths to fat. *Nat Cell Biol* 2015; 17(4): 360-61.
14. Asterholm IW, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV, et al. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab* 2014; 20(1): 103-18.
15. Klötting N, Blüher M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2014; 15(4): 277-87.
16. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Low-grade systemic inflammation and its relation to the development of metabolic diseases: from molecular evidence to clinical application. *Cir Cir* 2015; 83(6): 543-51.
17. Sironi A, Petz R, De Marchi D, Buzzigoli E, Ciociaro D, Positano V, et al. Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabet Med* 2012; 29(5): 622-27.
18. Eckel N, Mühlenbruch K, Meidtner K, Boeing H, Stefan N, Schulze MB. Characterization of metabolically unhealthy normal-weight individuals: Risk factors and their associations with type 2 diabetes. *Metabolism* 2015; 64(8): 862-71.
19. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Shen W, Redman L, Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule. *Obes Rev* 2014; 15: 310-21.
20. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521-33.
21. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, Dubinon J, Hamza S, Munusamy S, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 2010; 285: 17271-6.
22. Wadden TA, Sarwer DB. Behavioral assessment of candidates for bariatric surgery: a patient-oriented approach. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: Suppl 2: 53-62.
23. Berkowitz RI, Fabricatore AN. Obesity, psychiatric status, and psychiatric medications. *Psychiatr Clin North Am* 2011; 34: 747-64.

24. Hernández Cordero S. Prevention of infant obesity. *Gac Med Mex.*2011;147:46-50.
25. Bray MS, Loos RJ, McCaffery JM, et al. NIH working group report-using genomic information to guide weight management: from universal to precision treatment. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24: 14-22.
26. Angulo MA, Butler MG, Cataletto ME. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of Endocrinological Investigation* 2015; 38:1249–63.
27. Van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell* 2015; 161: 119-32.
28. Doo M, Kim Y. Association between ESR1rs1884051 polymorphism and dietary total energy and plant protein intake on obesity in Korean men. *NutrResPract.*2011;5:527-32.
29. Peng S, Zhu Y, Xu F, Ren X, Li X, Lai M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Med.* 2011; 9:71.
30. Wardle J, Carnell S, Haworth C, Farooqi S, O'rahilly S, Plomin R. Obesity associated variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab.*2008;93:3640-3.
31. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sei (Lond)* 2016; 130: 943-86.
32. Speakman JR. Thrifty genes for obesity and the metabolic syndrome: time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3 :7-11
33. Elfhag K, Rossner S. Who succeeds in maintaining weight loss? A conceptual review of factors associated with weight loss maintenance and weight regain. *Obes Rev* 2005; 6:67-85.
34. American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert Panel Report: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: Suppl 2: S41-410.

35. Womble LG, Wadden TA, McGuckin BM, Sargent SL, Rothman RA, Krauthamer-Ewing ES. A randomized controlled trial of a commercial internet weight loss program. *Obes Res* 2004; 12:1011-18.
36. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30:1374-83.
37. Porier P, Cornier MA, Mazzone T, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1683-701.
38. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg* 2015; 25:1822-32.
39. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag; A (Self-) Critical Review. *Biology (Basel)* 2019 Jul 12;8(3):54.
40. Valladares M, Campos B, Zapata C, Durán Agüero S, Obregón AM. Asociación entre cronotipo y obesidad en jóvenes. *Nutr Hosp.* 2016; 33(6):1336-39.
41. Mazri FH, Manaf ZA, Shahar S, Mat Ludin AF. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health* 2019 Dec 20;17(1):68.
42. Vera B, Dashti HS, Gómez-Abellán P, Hernández Martínez AM, Esteban A, J. L. Scheer FA, et al. Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes. *Sci Rep* 2018 Jan 17;8(1):945.
43. Hee Yu J, Yun C-H, Ahn JH, Suh S, Cho HJ, Lee SK, et al. Evening Chronotype Is Associated With Metabolic Disorders and Body Composition in Middle-Aged Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Apr;100(4):1494-502.
44. Almoosawi S, Vingeliene S, Gachon F, Voortman T, Palla L, Johnston JD, et al. Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health. *Adv Nutr* 2019 Jan 1;10(1):30-42.
45. Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinz WA, Virshup DM, et al. A *nhPer2* phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001;291(5506):1040-3.

46. Malone SK, Patterson F, Lu Y, Lozano A, Hanlon A. Ethnic differences in sleep duration and morning-evening type in a population sample. *Chronobiol Int* 2016; 33(1):10–21.
47. Leonhard C, Randler C. In sync with the family: children and partners influence the sleep-wake circadian rhythm and social habits of women. *Chronobiol Int* 2009;26(3):510–25.
48. Takeuchi H, Inoue M, Watanabe N, Yamashita Y, Hamada M, Kadota G, et al. Parental enforcement of bedtime during childhood modulates preference of Japanese junior high school students for eveningness chronotype. *Chronobiol Int* 2001;18(5):823–9.
49. Hale L, Do DP. Racial differences in self-reports of sleep duration in a population-based study. *Sleep* 2007;30(9):1096–103.
50. Escribano Barreno C. Matutinidad-Vespertinidad, rendimiento académico y variaciones de la atención durante la jornada escolar: Control de la influencia de la edad, el tiempo de sueño y la inteligencia [tesis]. Madrid: Universidad Complutense;2012.
51. Center for Environmental Therapeutics.org. Nueva York: [consulta, 20 marzo de 2020]. Disponible en: <https://cet.org/translated-self-assessments/espanol/>
52. Maukonen M, Kanerva N, Partonen T, Kronholm E, Konttinen H, Wennman H, et al. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. *Chronobiology International* 2016; 33:8, 972-981.
53. ENDOCS. Endocrinología y Nutrición. Barcelona: 2015[última actualización 22 de julio de 2016, consulta, 20 marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.endocrino.cat/es/>
54. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients* 2019 Nov 1;11(11):2624.
55. Roßbach S, Diederichs T, Nöthlings U, Buyken AE, Alexy U. Relevance of chronotype for eating patterns in adolescents, *Chronobiology International* 2018 35:3, 336-347.

56. McHill AW, Phillips A Jk, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr* 2017 Nov;106(5):1213-1219.
57. Gómez-Abellán P, Bandín C, López-Mínguez J, Garaulet M. Cronobiología y obesidad. *Revista Eubacteria [Internet]* 2015[consulta 23, diciembre 2019] N°33: 53-60.
Disponible en: <https://www.um.es/eubacteria/cronobiologia%20obesidad.pdf>
58. Berthoud HR, Münzberg H. The lateral hypothalamus as integrator of metabolic and environmental needs: From electrical self-stimulation to opto-genetics. *Physiol Behav* 2011; 104:29-39.
59. Berthoud HR, Munzberg H, Morrison CD. Blaming the brain for obesity: Integration of hedonic and homeostatic mechanisms. *Gastroenterology* 2017; 152:1728-38.
60. Xiao Q, Garaulet M, Scheer FAJL. Meal timing and obesity; interactions with macronutrient intake and chronotype. *Int J Obes (Lond)* 2019 Sep;43(9):1701-1711.
61. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D G. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
62. Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, Wolfe L, et al. Circadian timing and alignment in healthy adults: associations with BMI, body fat, caloric intake and physical activity. *Int J Obes (Lond)* 2017 Feb;41(2):203-209.
63. Garaulet M, Vera B, Bonnet-Rubio G, Gómez-Abellán P, Lee Y-C, Ordovás JM. Lunch Eating Predicts Weight-Loss Effectiveness in Carriers of the Common Allele at PERILIPIN1: The ONTIME (Obesity, Nutrigenetics, Timing, Mediterranean) Study. *Am J Clin Nutr* 2016 Oct;104(4):1160-1166.
64. Chen HJ, Chuang SY, Chang HY, Pan WH. Energy intake at different times of the day: Its association with elevated total and LDL cholesterol levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019 Apr;29(4):390-397.
65. Yoshida J, Eguchi E, Nagaoka K, Ito T, Ogino K. Association of night eating habits with metabolic syndrome and its components: a longitudinal study. *BMC Public Health* 2018 Dec 11;18(1):1366.

66. Bandín C, Scheer FAJL, Luque AJ, Avila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes (Lond)* 2015 May;39(5):828-33.
67. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee J-C, Ordovás JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Apr;37(4):624.
68. McHill AW, Czeisler CA, Phillips AJK, Keating L, Barger LK, Garaulet M. Caloric and Macronutrient Intake Differ with Circadian Phase and between Lean and Overweight Young Adults. *Nutrients* 2019 Mar 11;11(3):587.
69. Miller AL, Lumeng JC, LeBourgeois MK. Sleep patterns and obesity in childhood. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015 Feb;22(1):41-7.
70. Lahti-Koski M, Harald K, Saarni SE, Peltonen M, Männistö S. Changes in Body Mass Index and Measures of Abdominal Obesity in Finnish Adults Between 1992 and 2007, the National FINRISK Study. *Clin Obes* 2012 Feb;2(1-2):57-63.
71. 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. *Ann Behav Med* 2016;50(5):715–26.
72. 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 Aug 21;10(9):1131.
73. Gill S, Panda S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metab*. 2015 Nov3; 22(5):789-98.

ANEXO I: FIGURAS RELACIONADAS CON LA EPIDEMIOLOGÍA Y LAS CONSECUENCIAS ECONOMICAS DE LA OBESIDAD

Tabla 1: IMC medio total y por sexo en kg/m², estimado en los países de la UE el año 2016.


Fuente: World Health Organization [Internet]. [actualizado el 28/09/2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI25Cv?lang=en>

PAÍS	AMBOS SEXOS 18+	HOMBRE 18+	MUJER 18+
Irlanda	27,5	27,9	27,0
Croacia	27,4	28,0	26,8
Hungría	27,3	28,2	26,4
República Checa	27,1	27,9	26,2
Grecia	27,1	27,5	26,7
Malta	27,1	27,7	26,3
Reino Unido	27,1	27,3	27,0
Rumania	26,9	27,0	26,8
Chipre	26,8	27,5	26,0
Letonia	26,7	27,0	26,2
Polonia	26,7	27,4	25,9
Alemania	26,6	27,3	25,8
Eslovenia	26,6	26,6	26,5
Bulgaria	26,4	27,1	25,7
Estonia	26,4	26,9	25,9
Lituania	26,4	27,0	25,8
Eslovaquia	26,4	27,3	25,5
Luxemburgo	26,3	27,0	25,6
Bélgica	26,1	26,6	25,6
Suecia	26,0	26,7	25,4
Finlandia	25,9	26,4	25,5
España	25,9	27,0	24,8
Italia	25,6	26,5	24,7
Austria	25,6	26,5	24,6
Países Bajos	25,6	26,0	25,1
Portugal	25,6	26,1	25,1
Dinamarca	25,3	26,2	24,4
Francia	25,0	25,9	24,2
Media de la UE	26,4	27,0	25,8
Otros países de referencia	AMBOS SEXOS 18+	HOMBRE 18+	MUJER 18+
Islas Cook (Máximo)	32,9	32,7	33,1
EEUU	28,9	28,8	28,9
Madagascar (Mínimo)	21,3	21,5	21,1



Tabla 2: Estimación bruta de la prevalencia de sobrepeso en la población de más de 18 años de los países de la Unión Europea en 2016. Porcentaje de individuos que tienen un valor de IMC superior o igual a 25 kg/m²

Fuente: World Health Organization [Internet]. [actualizado el 28/09/2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.BMI25Cv?lang=en>



	% sobre población total de 18+	% sobre población masculina de 18+	% sobre población femenina de 18+
Malta	70,0	76,2	63,9
España	67,2	73,6	61,0
Reino Unido	67,2	71,8	62,7
Grecia	67,1	72,4	62,0
República Checa	66,7	73,3	60,3
Bulgaria	66,3	73,0	60,2
Hungría	65,4	72,8	59,0
Croacia	64,3	70,0	59,1
Bélgica	64,1	71,4	57,2
Italia	64,1	70,1	58,6
Irlanda	63,6	69,0	58,3
Francia	62,9	70,0	56,0
Lituania	62,9	64,8	61,3
Alemania	62,8	69,7	56,2
Países Bajos	62,6	69,3	56,1
Finlandia	62,5	69,3	56,1
Polonia	62,4	68,8	56,7
Portugal	62,3	67,3	57,6
Letonia	61,7	63,7	60,1
Luxemburgo	61,7	69,6	54,0
Rumania	61,4	67,6	55,8
Chipre	60,8	66,6	54,8
Eslovenia	60,7	66,5	55,0
Estonia	60,4	62,8	58,4
Suecia	59,9	67,3	52,8
Eslovaquia	59,7	66,7	53,3
Dinamarca	59,2	67,0	51,6
Austria	58,1	65,3	51,3
Media de la UE	63,1	69,1	57,5
Otros países de referencia	% sobre población total de 18+	% sobre población masculina de 18+	% sobre población femenina de 18+
Timor-Leste	17,9	15,6	20,3
EEUU	70,2	74,8	65,8
Nauru	87,9	87,6	88,3

FIGURA 1. The heavy burden of obesity and the economics of prevention. Infográfico resumen de la obesidad, sus consecuencias económicas y los beneficios de su prevención.

Fuente: OECD analyses based on the OECD SPHeP-NCDs model, 2019

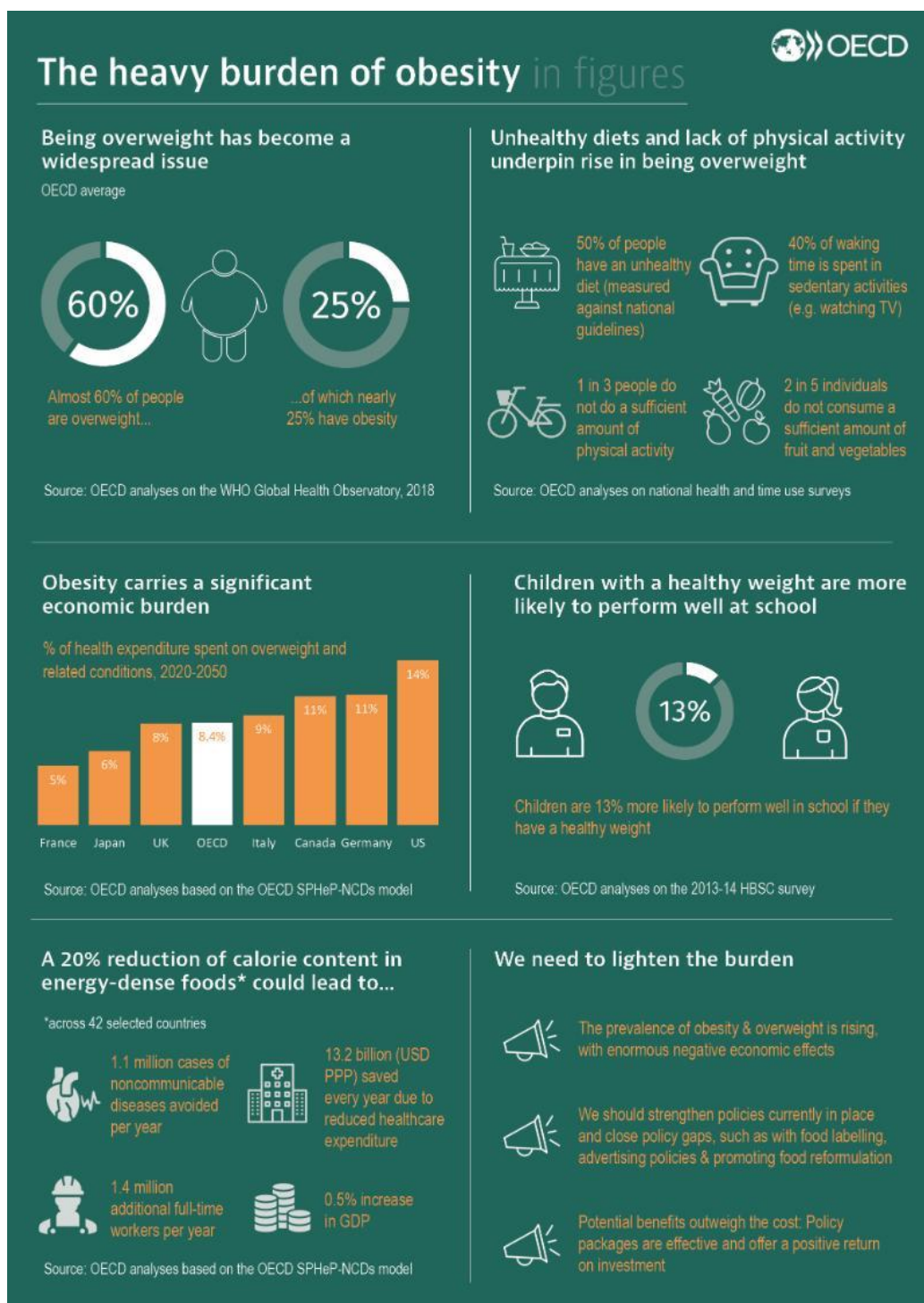


FIGURA 2. Impacto de la obesidad en la reducción de la esperanza de vida (en años) entre los años 2020 y 2050. Se comparan los datos obtenidos entre España, la Unión Europea (UE) y la OCDE. Fuente: Modificado de OECD (2019), *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>.

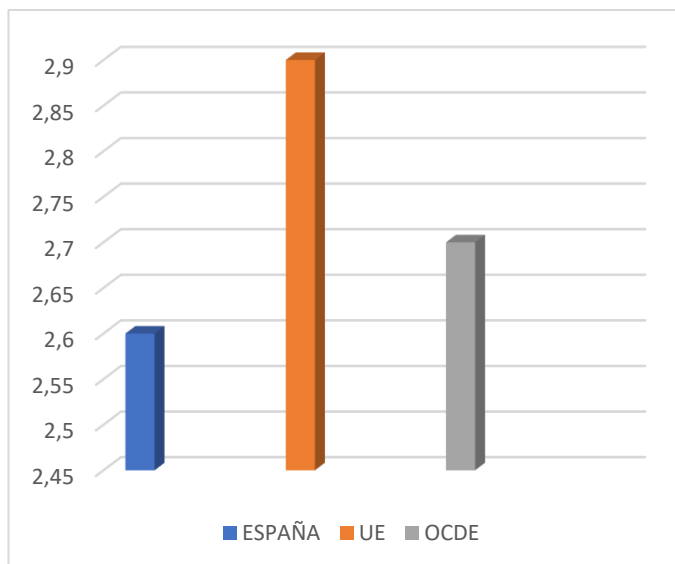


FIGURA 3. Porcentaje del gasto sanitario total que se destinará a la prevención y tratamiento de la obesidad entre el 2020 y el 2050. Se comparan los datos obtenidos entre España, la Unión Europea (UE) y la OCDE. Fuente: Modificado de OECD (2019), *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>.

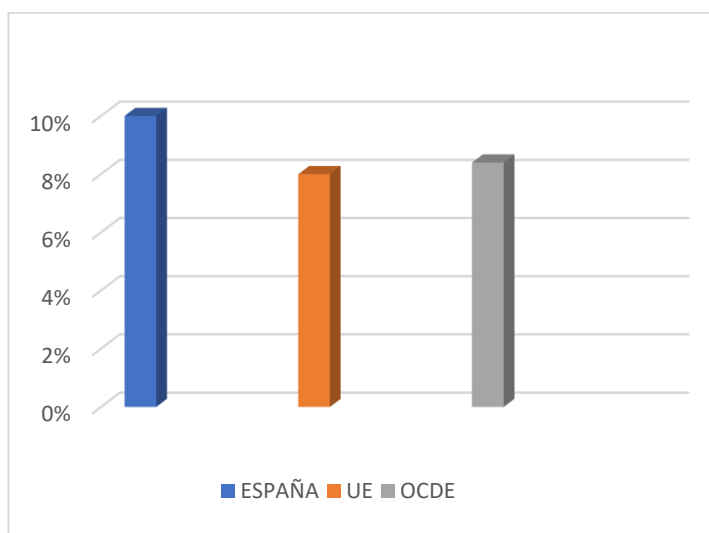
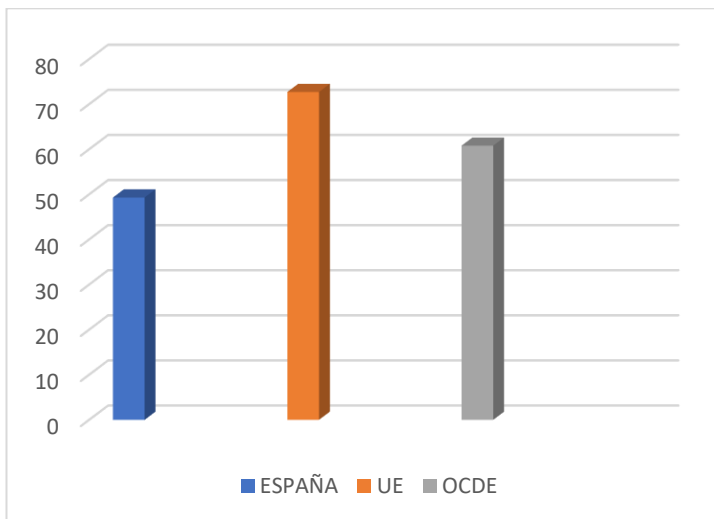


FIGURA 4. Impacto de la obesidad en el número anual de muertes prematuras por 100.000 habitantes entre los años 2020 y 2050. Se comparan los datos obtenidos entre España, la Unión Europea (UE) y OCDE. Fuente: Modificado de OECD (2019), *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>.



ANEXO II: FIGURAS RELACIONADAS CON LAS VARIANTES ACTUALES DEL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

FIGURA 1: Pérdida de peso tras 1 año de terapia intensiva en el estilo de vida o farmacoterapia asociada a terapia moderada-baja en el estilo de vida. Se exponen 3 ensayos que analizaron la eficacia de una intervención intensiva en el estilo de vida en la pérdida de peso inicial en comparación con la eficacia individual de las 5 fórmulas aprobadas por la FDA en el tratamiento de la obesidad. Los porcentajes son acumulativos. Por ejemplo, 68% de los participantes del estudio Look AHEAD perdieron $\geq 5\%$ de su peso inicial y de ese 68% un 38% perdieron $\geq 10\%$.

Fuente: Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. N Engl J Med 2017;376:254-66.

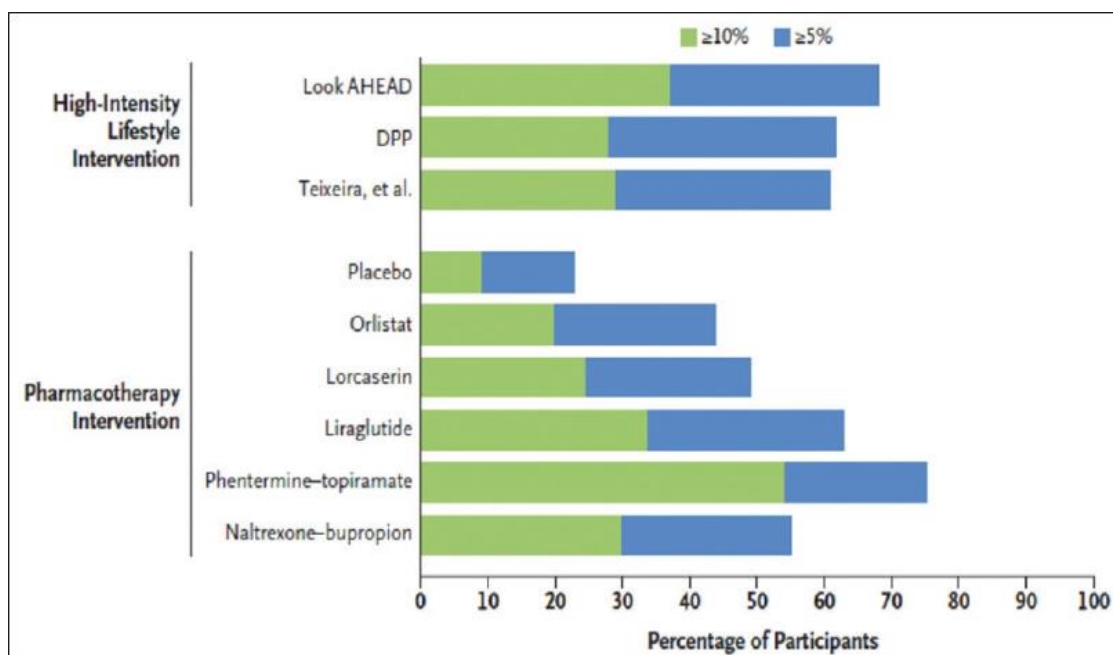


Tabla 1: Medicaciones aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en el tratamiento a largo plazo de la obesidad. Se exponen las dosis utilizadas en los estudios, la duración de estos en semanas, la pérdida media de peso conseguida, el mecanismo de acción, efectos adversos y contraindicaciones de cada fármaco.

Fuente: Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. N Engl J Med 2017;376:254-66.

Drug	Main Mechanisms of Action	Dose	Study Duration wk	Mean Weight Loss† kg (%)	Common Side Effects	Contraindications
Orlistat ²¹	Pancreatic and gastric lipase inhibitor; resulting fat malabsorption reduces net energy intake	120 mg before meals (three times a day)	52	Drug, 8.8 (8.8); placebo, 5.8 (5.8); P _{SWL} , 2.6	Only spotting, flatulence with discharge, fecal urgency, oily evacuation, increased defecation, fecal incontinence	Pregnancy, chronic malabsorption syndrome, cholestasis
Lorcaserin ²²	Selective 5HT _{2C} receptor agonist; promotes satiety to reduce food intake	10 mg twice a day	52	Drug, 5.8 (5.8); placebo, 2.2 (2.2); P _{SWL} , 3.2	In patients without diabetes: headache, dizziness, fatigue, nausea, dry mouth, constipation; in patients with diabetes: hypoglycemia, headache, back pain, fatigue	Pregnancy
Liraglutide ²⁰	GLP-1 agonist; delays gastric emptying to reduce food intake	Starting dose, 0.6 mg given subcutaneously; dose increased weekly by 0.6 mg as tolerated to reach 3.0 mg	56	Drug, 8.4 (8.0); placebo, 2.8 (2.6); P _{SWL} , 5.3	Nausea, vomiting, constipation, hypoglycemia, diarrhea, headache, fatigue, dizziness, abdominal pain, increased lipase levels	Pregnancy, personal or family history of medullary thyroid cancer or multiple endocrine neoplasia type 2
Phentermine-topiramate ²⁴	Norepinephrine-releasing agent (phentermine), GABA receptor modulation (topiramate); decreases appetite to reduce food intake	Starting dose, 3.75 mg/23 mg for 2 wk; recommended dose, 7.5 mg/46 mg; maximum dose, 15 mg/92 mg	56	Drug, 8.1 (7.8) at recommended dose, 10.2 (9.8) at maximum dose; placebo, 1.4 (1.2); P _{SWL} , 8.8	Insomnia, dry mouth, constipation, paresthesias, dizziness, dysgeusia	Pregnancy, hyperthyroidism, glaucoma, MAOIs, hypersensitivity to sympathomimetic amines
Naltrexone-bupropion ²⁵	Opioid antagonist (naltrexone), dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor (bupropion); acts on CNS pathways to reduce food intake	1 tablet (8 mg of naltrexone and 90 mg of bupropion) daily for 1 wk; dose subsequently increased each wk by 1 tablet per day until maintenance dose of 2 tablets twice a day at wk 4	56	Drug, 6.2 (6.4); placebo, 1.3 (1.2); P _{SWL} , 5.0	Nausea, constipation, headache, vomiting, dizziness, insomnia, dry mouth, diarrhea	Uncontrolled hypertension, seizure disorders, anorexia nervosa or bulimia, drug or alcohol withdrawal, use of MAOIs, long-term opioid use, pregnancy

* For each medication, weight-loss data are from a pivotal phase 3 trial submitted to the FDA for drug approval.^{66,67,72} CNS denotes central nervous system, GABA gamma-aminobutyric acid, GLP-1 glucagon-like peptide 1, 5HT_{2C}-5-hydroxytryptamine 2C, and MAOI monoamine oxidase inhibitors.

† Data on placebo-subtracted weight loss (P_{SWL}) are from a meta-analysis of studies.²⁹

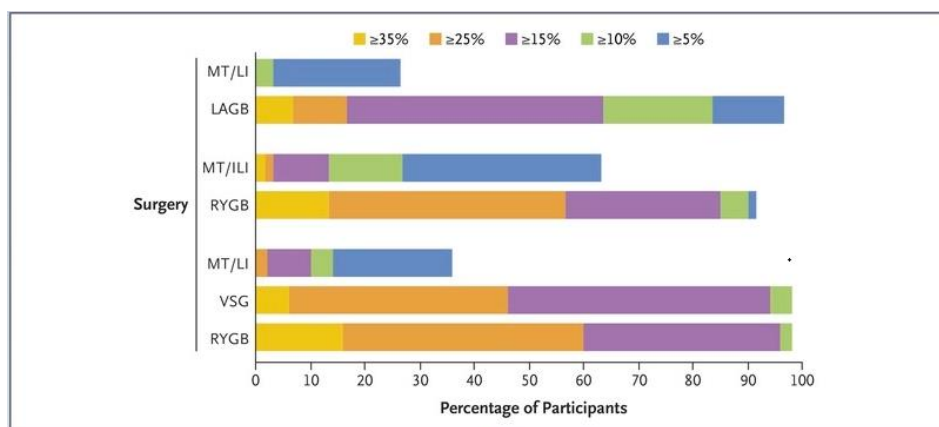
Tabla 2: Variantes médicas para el tratamiento de obesidad con un IMC entre 30kg/m² y 40kg/m² cuando alternativas a la farmacoterapia. Se exponen las indicaciones de cada una según el IMC, la pérdida de peso conseguida en comparación con un grupo control, los efectos adversos y contraindicaciones de cada una.

Fuente: Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 2;71(1):69-84

Device	Indications	Weight Loss vs. Control	Adverse Events	Contraindications
Intragastric balloons				
Orbera	BMI 30–40 kg/m ²	10.2% vs. 3.3%	Abdominal pain, bloating, nausea Rare cases of gastrointestinal obstruction or perforation	Prior GI surgery, inflammatory GI disease, gastroduodenal ulcers, large hiatal hernia, esophageal structural abnormalities, esophageal motility disorders, gastric mass, severe coagulopathy, hepatic insufficiency or cirrhosis, serious mental disorders, alcoholism or drug addiction, unable to use proton pump inhibitors during device use, or receiving aspirin, NSAIDs, or blood thinners
ReShape Duo	Up to 6 months	6.8% vs. 3.3%		
Obalon		6.6% vs. 3.4% (at 6 months)		
Electrical stimulation systems				
Maestro	BMI 35–45 kg/m ² Long-term use	9.2% vs. 6.0%* (at 1 yr)	Pain at neuroregulator disc site, heart burn, abdominal pain, nausea, belching	Cirrhosis, portal hypertension, esophageal varices, large hiatal hernia
Gastric emptying systems				
AspireAssist	Age >22 yrs BMI 35–55 kg/m ² Long-term use	12.1% vs. 3.5% (at 1 yr)	Pain, abdominal discomfort, nausea, change in bowel habits, electrolyte abnormalities, irritation or infection at site	Prior GI surgery, esophageal stricture, severe gastroparesis, inflammatory GI disease, severe ulcers or bleeding conditions, or gastric masses, chronic abdominal pain, coagulation disorders, moderate-to-severe anemia, hepatic insufficiency or cirrhosis, serious pulmonary or cardiovascular disease, eating disorders, physical or mental disability that could affect compliance, poor general health

Figura 2: Pérdida de peso relativa tras un año de cambios en el estilo de vida asociado a una cirugía bariátrica en comparación con cambios en el estilo de vida como monoterapia. Se muestran las pérdidas categóricas de peso en un año en personas con sobrepeso u obesidad y DM 2 que participaron en ensayos randomizados. En estos se analizó la eficacia para perder peso de las 3 variantes quirúrgicas combinadas con cambios en el estilo de vida y farmacoterapia en comparación con la eficacia de la farmacoterapia y los cambios en el estilo de vida como tratamiento único. Los porcentajes que indican la pérdida ponderal se identifican con por los distintos colores y son acumulativos. Por ejemplo, de los pacientes que se sometieron a una banda gástrica un 97% perdió $\geq 5\%$ de su peso inicial y de ese 97% un 7% perdió $\geq 35\%$.

Fuente: Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. N Engl J Med 2017;376:254-66.



Abreviaturas: MT (Medical Therapy), LI(Lifestyle intervention), RYGB (Bypass Gástrico en Y- Roux), VSG (Vertical Sleeve Gastrectomy)

Tabla 3: Variantes de la cirugía bariátrica. Se exponen el porcentaje de pérdida ponderal después de un y seis años los puntos a favor y contraindicaciones de cada técnica. Fuente: Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-R, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 2;71(1):69-84

Procedure	Weight Loss*		Pros and Cons†	
	1 Year	≥6 Years	Pros	Cons
LAGB	14% to 30%	13% to 14%	<ul style="list-style-type: none"> • Short outpatient procedure • Adjustable and reversible • Low rate of complications • Low risk of malabsorption of vitamins and minerals 	<ul style="list-style-type: none"> • Less long-term weight loss than other bariatric procedures • High rates of reoperation for band slippage, obstruction, or erosion • Possible progressive dilation of esophagus due to band obstruction
RYGB	23% to 43%	25% to 28%	<ul style="list-style-type: none"> • Large and sustained long-term weight loss • High rates of T2D remission 	<ul style="list-style-type: none"> • Complex procedure requiring skill • Requires hospital stay of 1 to 2 days • Higher rate of perioperative complications compared with LAGB and SG • Late complications that include marginal ulcer, internal hernia, and small bowel obstruction. • Needs long-term vitamin and mineral supplementation
Sleeve gastrectomy	20% to 28%	22%	<ul style="list-style-type: none"> • Significant weight loss • Less complex procedure compared with RYGB • Can be converted to RYGB at a later stage • Less risk of vitamin and mineral deficiencies 	<ul style="list-style-type: none"> • Somewhat higher risk of weight regain compared with RYGB • Higher rate of complications compared with LAGB • Post-operative GERD • Late complications that include chronic obstructive symptoms

Abreviaturas: LAGB (*Laparoscopic adjustable gastric band*) (RYGB (*Bypass Gástrico en Y- Roux*))

ANEXO III: FIGURAS RELACIONADAS CON LA MEDICIÓN DEL CRONOTIPO

Figura 1: Versión en inglés del Cuestionario de Cronotipo de Munich, MCTQ.

Fuente: The weP, The worldwide experimental platform [Internet]. Munich. Universidad Ludwig-Maximilian.

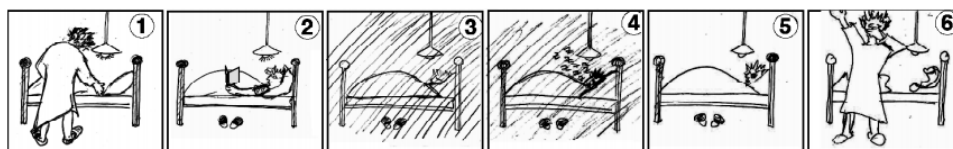
Disponible en: <https://www.thewep.org/documentations/mctq>

Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ)

In this questionnaire, you report on your typical sleep behaviour over the past 4 weeks. We ask about work days and work-free days separately. Please respond to the questions according to your perception of a standard week that includes your usual work days and work-free days.

I have a regular work schedule (this includes being, for example, a housewife or househusband):
 Yes I work on 1 2 3 4 5 6 7 days per week.
 No

Is your answer "Yes, on 7 days" or "No", please consider if your sleep times may nonetheless differ between regular 'workdays' and 'weekend days' and fill out the MCTQ in this respect.



Please use 24-hour time scale (e.g. 23:00 instead of 11:00 pm)!

Workdays

Image 1: I go to bed at _____ o'clock.
 Image 2: Note that some people stay awake for some time when in bed!
 Image 3: I actually get ready to fall asleep at _____ o'clock.
 Image 4: I need _____ minutes to fall asleep.
 Image 5: I wake up at _____ o'clock.
 Image 6: After _____ minutes I get up.

I use an alarm clock on workdays: Yes No

If "Yes": I regularly wake up BEFORE the alarm rings: Yes No

Free Days

Image 1: I go to bed at _____ o'clock.
 Image 2: Note that some people stay awake for some time when in bed!
 Image 3: I actually get ready to fall asleep at _____ o'clock.
 Image 4: I need _____ minutes to fall asleep.
 Image 5: I wake up at _____ o'clock.
 Image 6: After _____ minutes I get up.

My wake-up time (Image 5) is due to the use of an alarm clock: Yes No

There are particular reasons why I cannot freely choose my sleep times on free days:
 Yes If "Yes": Child(ren)/pet(s) Hobbies Others , for example: _____
 No

Tabla 1: Resumen de los cuestionarios y escalas para la evaluación del cronotipo.

Fuente: Escribano Barreno C. Matutinidad-Vespertinidad, rendimiento académico y variaciones de la atención durante la jornada escolar: Control de la influencia de la edad, el tiempo de sueño y la inteligencia (tesis). Madrid: Universidad Complutense;2012.

Autores	Inventario, cuestionario o escala	Características
Horne & Ostberg (1976) Traducido y adaptado al castellano por Martín, 1989	MEQ , Morningness/eveningness Questionnaire (Cuestionario de Matutinidad/Vespertinidad)	Cuestionario de referencia: cuestiones sobre horarios de acostarse y levantarse, momento de máximo rendimiento físico y mental, y alerta subjetiva tras despertar. 19 ítems 5 categorías: 70-86, definitivamente matutino; 59-69, moderadamente matutino; 42-58, intermedio; 31-41, moderadamente vespertino; 16-30, definitivamente vespertino. Nota: los puntos de corte mostraron no ser válidos para muestras mayores.
Folkard, Monk & Lobban (1979) Matín et al., 2008	CTQ , Circadian Typology Questionnaire (Cuestionario de Tipología Circadiana)	19 ítems Creada con el propósito de predecir el ajuste al trabajo a turnos en base a 3 dimensiones: Facilidad para vencer la somnolencia (V); Rigidez en los hábitos de sueño (R); Matutinidad (M, bajas correlaciones con cuestionarios de M/V)
Torsvall & Akerstedt (1980)	DTS , Diurnal Type Scale (Escala de Tipología Diurna)	7 ítems Escala corta con el propósito de ser utilizada con independencia de los horarios de trabajo
Moog (1981)	Marburger Questionnaire (Cuestionario de Marburger)	20 ítems 2 dimensiones: Posición de fase circadiana subjetiva (mejor momento y máxima alerta, SCP); estabilidad percibida de la fase circadiana (duración mejor momento, PSCP).
Smith, Reilly & Midkiff (1989) Traducida al castellano por Díaz Ramiro (2000) Adaptada al castellano por Díaz-Morales & Sánchez-López (2004); Adan et al. (2005); Martín et al. (2008)	CS , Composite Scale of Morningness (Escala Compuesta de Matutinidad)	13 ítems (9 obtenidos del MEQ y 4 de la DTS): surge con el propósito de mejorar las deficiencias de las escalas anteriores. Los autores proponen percentiles 10 y 90: 22 ó menos, vespertino; 23-43, intermedio; 44 ó más, matutino.
Versión reducida: Pornpitakpan (1998)		7 ítems
Adan & Almirall (1991)	MEQr	MEQ versión reducida, 5 ítems 4-11, vespertino; 12-17, intermedio; 18-25, matutino.
Brown (1993) Versión reducida: Pornpitakpan (2000)	BALM , Basic Language Morningness Scale (Escala de Matutinidad de Lenguaje Básico)	Simplificación CS. Nivel de lectura 12-13 años Versión inicial 13 ítems (omite la inconsistencia del factor vespertinidad: total 9 ítems) > 44, matutino; 43-22, intermedio; <22, vespertino
Smith et al., 2002	PS , Preferences Scale (Escala de Preferencias)	Creada para que pueda ser cumplimentada por personas que no siguen habitualmente horarios matutinos. 14 ítems.
Carskadon, Vieira, & Acebo (1993) Traducción y adaptación al castellano: Díaz-Morales y Gutiérrez (2008); Díaz-Morales, Dávila de León y Gutiérrez (2007).	MESC , Morningness/eveningness Scale for Children (Cuestionario de Matutinidad/Vespertinidad para Niños)	Utiliza un lenguaje comprensible para niños. 10 ítems
Barton et al. (1995)	CTI , Circadian Typology Inventory (Inventario de Tipología Circadiana)	CTQ revisado 18 ítems Dimensiones: Flexibilidad/rigidez (habilidad para permanecer despierto a deshora); Laguidez/vigorosidad (dificultad para vencer la somnolencia)
Roberts (1998, 1999)	LOCI , Lark-Owl Chronotype Questionnaire (Cuestionario de Cronotipo Alondra-Búho)	Considera la matutinidad y la vespertinidad como dos dimensiones relativamente independientes.
Roenneberg, Wirz-Justice, & Mrosovsky (2003)	MCTQ , Munich Chronotype Questionnaire (Cuestionario de Cronotipo de Munich)	Distingue tiempo de sueño días laborables y días libres (calcula la diferencia); disposición genética (compara cronotipo con otros miembros de la familia) y tiempo de exposición a la luz
Randler & Frech (2006, 2009)	PMEQ , Pupil Morningness-Eveningness Questionnaire (Cuestionario de Matutinidad/Vespertinidad para alumnos).	Derivado de la versión alemana del MEQ para población de 10-17 años. 19 ítems
Di Milia, Folkard, Hill, & Walker, Jr. (2011a)	CAPS , Circadian Amplitude and Phase Scale (Escala de Amplitud y Fase Circadiana)	38 ítems (incluye la Escala de Preferencias, PS). Factores Conciencia del tiempo (Time Awareness, TA), fuerza de la preferencia (Strength of Preference, SOP), Escala de Preferencias (PS).

ANEXO IV: FIGURAS RELACIONADAS CON LOS RESULTADOS OBTENIDOS TRAS LA REVISIÓN.

Tabla 1: Objetivos y resultados principales de los 15 estudios analizados.

Estudio y número de Referencia	Objetivo	Resultado principal
Maukonen M et al, 2016 [52]	¿Modifica el cronotipo la asociación entre dieta y obesidad?	Los trasnochadores son menos activos y consumen más grasas y más alcohol que otros grupos. Las personas menos activas asocian mayores medidas de fenotipo obeso en todos los grupos.
Chen H.J. et al, 2019 [64]	¿Afecta la hora de ingesta energética y macronutrientes a los niveles lipídicos en sangre?	1. El colesterol HDL es mayor en las personas que comen menos por la noche. 2. Retrasar la ingesta de energía a la noche aumenta los niveles de LDL colesterol en 1,46 mg/dl (95 CI; 2.42,0.5).
Garaulet M et al, 2013 [63]	¿Cómo afecta la hora de ingesta en la pérdida de peso en una muestra de pacientes obesos que siguen una terapia conservadora?	La pérdida de peso es significativamente menor en aquellos que hacen la comida principal del día (siendo está prácticamente igual) más tarde. Dentro del grupo de los que comen más tarde se vio un mayor número de portadores del alelo de riesgo del gen "Clock rs4580704" y una mayor presencia de cronotipos vespertinos, aunque no se establece relación entre la pérdida de peso y el cronotipo.
Bandín C et al, 2014 [66]	Comprobar la influencia de la hora para comer en 1) medidas metabólicas como gasto energético y tolerancia glucémica 2) medidas circadianas como cortisol diario y temperatura cutánea.	No se encuentran diferencias significativas en el gasto energético entre grupos. La glucosa posprandial está más elevada en el grupo de los que comen tarde. p=0.002
Xiao Q et al, 2019 [60]	1. Investigar la relación entre hora de ingesta y el IMC 2. Comprobar si el cronotipo es un modificador de la relación entre los horarios de comida y la obesidad.	Participantes obesos o con sobrepeso representan con mayor frecuencia un cronotipo trasnochador, se acuestan más tarde, practican menos actividad física, ingieren una cantidad total de calorías con una mayor proporción de grasas, proteínas y colesterol y muy poca fibra. Cronotipos vespertinos consumen más azúcar y tienen un horario retrasado en las comidas.

Tabla 1 Objetivos y resultados principales de los 15 estudios analizados (Continuación).

Estudio y número de Referencia	Objetivo	Resultado principal
Garaulet M et al, 2016 [62]	1. Investigar la interacción entre los horarios de comidas y el genotipo PLIN1 2. Demostrar la asociación entre PLIN1 y la eficacia de pérdida de peso en grupo de pacientes en terapia de reducción de peso.	De forma general no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes nucleótidos del gen PLIN1 y el grado de obesidad. Se vio que los que comen más temprano son más propensos a perder peso que los que lo hacen más tarde. (p=0.006)
Yoshida J et al, 2019 [65]	Evaluar si la presencia del hábito de comer por la noche está asociada con el síndrome metabólico y sus componentes.	Se vio un IMC más alto, una CC mayor, y unos niveles de LDL colesterol superiores. (p<0.0001). Mujeres con este hábito desarrollan un Sd. metabólico con más frecuencia que aquellas sin él. (OR :1.68; 95%CI,1.00-2.84). No se vieron diferencias significativas en los hombres. Mujeres y hombres con el hábito tuvieron mayor prevalencia de obesidad abdominal y dislipemia que aquellos participantes sin hábitos. (OR :1.42; 95%CI,1.03-1.97)
Shubhroz G et al, 2016 [72]	Comprobar si reducir el intervalo de tiempo para comer a 10-12 horas puede llevar a una pérdida de peso en individuos con sobrepeso.	No se encontró una correlación simple entre el IMC y la duración del tiempo para comer. 4. Todos los participantes redujeron su ventana de ingesta en un promedio de 4h35(95% CI: 3H30-5H40; p<0.001) así redujeron su peso en 3.27 kg (95% CI: 0.9081-5.624) y su IMC en 1.15kg/m ² (95% CI: 0.3247-1.980KG/m ²).
McHill A.W. et al, 2017 [59]	1. Caracterizar los patrones de ingesta alimentaria entre estudiantes universitarios durante una semana documentando el horario y contenido de la ingesta diaria total.	1. Los participantes describen un 19% del consumo calórico diario en el desayuno, 20% en la comida, 28% en la cena, 23% como bebidas o snacks antes de la cena y un 10% después de la cena. 2. No se encontraron diferencias significativas para la media horaria de ingesta calórica (momento del día en el que se consumen el 50% de las calorías diarias totales) entre sexos ni entre el grupo de delgados y no delgados.
Roßbach S et al, 2017 [58]	Investigar si el cronotipo es decisivo en el patrón de ingesta diario.	El cronotipo vespertino trasnochador ingiere más por la noche que los otros grupos. La ingesta por la mañana fue menor en el cronotipo trasnochador (p=0.0079).

Tabla Objetivos y resultados principales de los 15 estudios analizados (Continuación).

Estudio y número de Referencia	Objetivo	Resultado principal
Vera B et al, 2018 [42]	Estudiar la influencia de la genética, estilo de vida y ciclo circadiano en el desarrollo de un síndrome metabólico en personas con un cronotipo trasnochador.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cronotipos trasnochadores tienen un IMC más alto, hipertrigliceridemia y un colesterol HDL más bajo. Estos consumen menos cereales ($p < 0.05$). 2. El cronotipo trasnochador tiene más influencia emocional a la hora de comer y 1,3 más probabilidades de padecer trastornos de ansiedad. 3. Los trasnochadores practican menos actividad física y pasan más horas al día sentados ($p < 0.05$).
Valladares M et al, 2016 [40]	Determinar la asociación del cronotipo con variables antropométricas en jóvenes de 18-25 años.	Los hombres trasnochadores presentan significativamente mayor perímetro de cintura que los que tienen cronotipo intermedio, donde la diferencia en el perímetro de cintura es de: 82,8 cm v/s 73,5 cm. ($p = 0,03$) Esta diferencia no se ve en mujeres. Las mujeres con un porcentaje de grasa corporal mayor al 25% presentan un fenotipo trasnochador ($p = 0.05$).
Hi Hee Y et al, 2015 [43]	Examinar si el cronotipo vespertino está relacionado con anomalías metabólicas y la composición corporal en adultos de mediana edad, independientemente de la duración del sueño y el estilo de vida.	No hay diferencias en el IMC. Sí tuvieron niveles superiores de triglicéridos en sangre, más cantidad de grasa corporal subcutánea y total y menor cantidad de masa muscular. También se vio más prevalencia de Sarcopenia en este grupo que en el de los diurnos. A pesar de esto no se vieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a obesidad abdominal, hipertensión o diabetes se refiere.
Baron KG et al, 2017 [61]	Determinar la relación entre el ritmo circadiano y el DLMO con el IMC, la grasa corporal, dieta y actividad física en individuos sanos con horario laboral fijo.	No existe asociación directa entre un ritmo circadiano concreto y la cantidad de grasa corporal, pero los que se acuestan más tarde consumen más calorías, más carbohidratos y raciones más amplias. El porcentaje de grasa corporal y la proporción de grasa abdominal en este grupo también fue mayor. Aunque esto último solo se vio en el sexo masculino.
McHill A. W. et al, 2019 [67]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Valorar la ingesta calórica según el ritmo circadiano de cada individuo 2. Detallar el horario de comidas en relación al hábito de sueño. 	El momento en el que un individuo consume el 50% de la ingesta total diaria en relación a la fase del ciclo circadiano en la que se encuentre tiene un papel más importante en su composición corporal que la hora local en la que se produzca esta ingesta. Además, el gasto energético y la oxidación de macronutrientes difiere según la fase circadiana.

Figura 1: Proporción del número total de estudios (15) según los distintos objetivos. Los objetivos representados son: CRONOTIPO: investigar la influencia del cronotipo en el riesgo de obesidad o sus componentes. HORARIO DE COMIDAS: estudiar la influencia de distintos patrones alimenticios. CRONOTIPO Y HORARIO: combinación de los 2 anteriores. AYUNO INTERMITENTE: estudiar los beneficios del ayuno intermitente para bajar peso. SNACKS POR LA NOCHE: influencia de este hábito en el riesgo de obesidad.

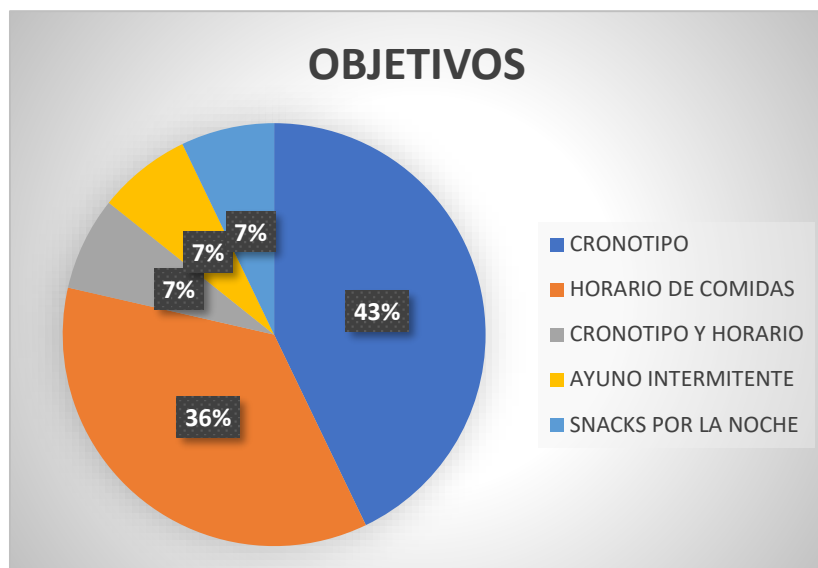


Figura 2: Resultados de distintos estudios que relacionan la obesidad con el cronotipo vespertino. Se expone el número total de estudios según los distintos hallazgos, que asocian un mayor riesgo de obesidad con el cronotipo vespertino.



Figura 3: Resultados de los distintos trabajos que relacionan los horarios de comida con los componentes del síndrome metabólico. Se muestra el número total de estudios según las alteraciones encontradas tanto en el perfil lipídico como en glucemia posprandial. Uno de ellos expone la relación entre el cronotipo trasnochador y los niveles de lipoproteínas.

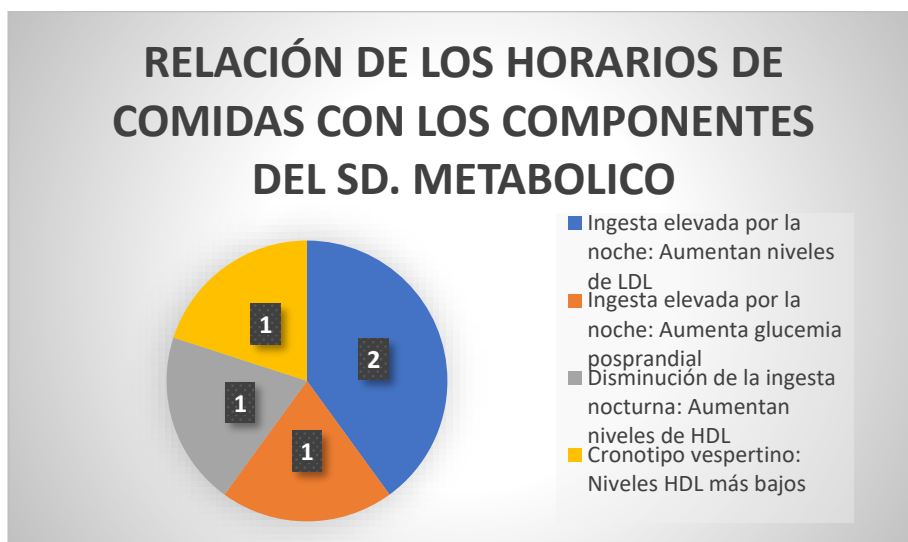


Figura 4: Hallazgos de los distintos estudios que relacionan el cronotipo vespertino o los horarios de comidas con medidas antropométricas alteradas. Se expone la proporción de estudios que han encontrado alteraciones en el IMC, el perímetro de cintura o la obesidad abdominal en relación con ingestas tardías o con el cronotipo trasnochador.

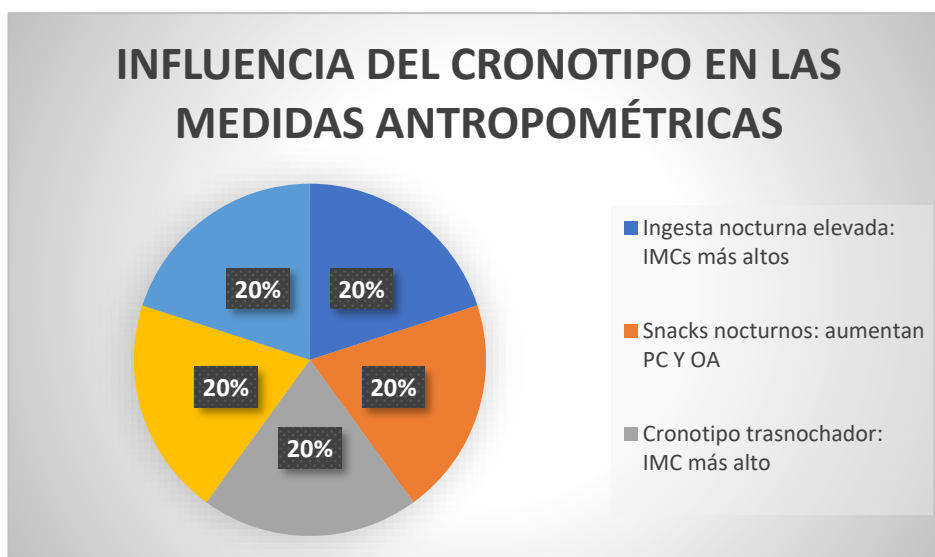
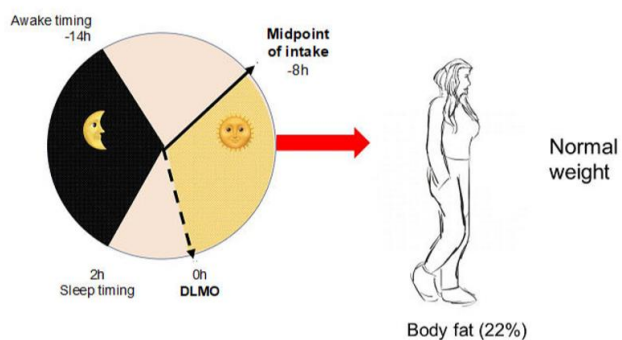


Figura 5: Sincronización relativa de eventos fisiológicos en dos sujetos representativos. Se representa la repercusión de 2 patrones de ingesta distintos en el porcentaje de grasa y el peso corporal. Un individuo cuya ingesta diaria principal es aproximadamente 8 horas antes de la liberación fisiológica de melatonina y 10 horas antes de la hora a la que se duerme tendrá un peso normal y un porcentaje de grasa corporal normal. Cuanto más se reduzca este intervalo de tiempo, mayor peso y mayor porcentaje de grasa.

Fuente: Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients* 2019 Nov 1;11(11):2624.

A. Circadian eating (Early)



B. Circadian eating (Late)

