



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Influencia de la Actividad Física sobre el Estatus  
del Sistema Circadiano en Sujetos con  
Síndrome Metabólico**

**Dña. Irene Lillo García  
2017**





# Influencia de la actividad física sobre el estatus del sistema circadiano en sujetos con síndrome metabólico.

**Irene Lillo García**

**01/06/2017**

Tesis Doctoral dirigida por  
Juan Antonio Madrid Pérez  
M<sup>a</sup> de los Ángeles Rol de Lama

Laboratorio de Cronobiología.  
Departamento de Fisiología.  
Facultad de Biología  
Universidad de Murcia



*Es mejor que vengas siempre a la misma hora. Si vienes, por ejemplo, a las cuatro de la tarde; tres horas antes empezaría a ser dichoso. Cuanto más avance la hora, más feliz me sentiré. A las cuatro me sentiré agitado e inquieto, descubriré así el valor de la felicidad. Pero si tú vienes a cualquier hora, nunca sabré cuándo preparar mi corazón.*

El Principito. Antoine de Saint-Exupéry.



## Resumen

En las últimas décadas los cambios en los estilos de vida que conlleva la sociedad moderna han provocado un aumento importante de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular. La convergencia de varios de estos factores en el mismo sujeto determinan la existencia del síndrome metabólico, que combinado con el sedentarismo, ha aumentado la morbimortalidad de los pacientes crónicos que generalmente se atienden en Atención Primaria.

Por otro lado, diferentes estudios muestran la importancia del sistema circadiano en relación con la obesidad, por lo que el análisis cronobiológico podría ser una herramienta útil en el tratamiento del síndrome metabólico, permitiendo un abordaje más completo, sin limitarnos a las consabidas recomendaciones higiénico-dietéticas y tratamiento farmacológico.

Esta tesis tiene como objetivo principal evaluar el estado del sistema circadiano en sujetos diagnosticados de síndrome metabólico y las modificaciones que se producen en sus ritmos tras la realización de un programa de actividad física de 3 meses de duración.

Para ello se contó con la participación de 32 sujetos diagnosticados de síndrome metabólico en Atención Primaria, a los que se les realizó una monitorización circadiana ambulatoria durante una semana antes de iniciar el programa y otra tras finalizar el mismo. Mediante un sensor de temperatura, un luxómetro y un actímetro, y los datos obtenidos del diario de sueño auto-cumplimentado obtuvimos información sobre los ritmos circadianos de temperatura, actividad, posición, variable integrada TAP, sueño y exposición a la luz. Con el objetivo de obtener un perfil de paciente sobre el que priorizar este tipo de intervención, analizamos la posible influencia del género, dormir la siesta, padecer síndrome de apnea del sueño, del grado de asistencia al programa, el índice de masa corporal y perímetro abdominal y el estatus del sistema circadiano al inicio del programa.

Tras analizar las ondas medias e índices no paramétricos de las diferentes variables estudiadas y realizar diversos análisis estadísticos, llegamos a las siguientes conclusiones:

- Los sujetos con síndrome metabólico presentan signos de cronodisrupción según evidencia el adelanto de fase, y la baja amplitud del ritmo de temperatura de la piel.
- La realización del programa de ejercicio mejoró el ritmo de temperatura, de tal forma que el patrón se asemeja al de una población más joven. El ritmo de actividad aumenta ligeramente su fragmentación, pero no se observan diferencias significativas en los ritmos de posición corporal, TAP y patrón de exposición a la luz.
- El efecto del ejercicio depende del género, de forma que el ritmo de temperatura mejora más en las mujeres, volviéndose más robusto y mejorando la profundidad del sueño.
- Dormir siesta y estar diagnosticado de SAHS influyen negativamente en el patrón circadiano del ritmo de temperatura.
- El grado de asistencia al programa es el factor que más afecta a la mejora del ritmo de temperatura. Además hay que tener en cuenta el estatus circadiano antes de iniciar el programa, ya que los que más mejoran son los sujetos que parten de un ritmo de temperatura invertido con máximos durante el día.
- Tener un mayor IMC/PA implica mayor adelanto de fase del centro de la noche y mayor cronodisrupción.

La conclusión final es que desde Atención Primaria se deben recomendar programas de actividad física a los pacientes con síndrome metabólico, especialmente a los que tengan mayor IMC/PA, sabiendo que serán las mujeres quienes más se beneficien, y teniendo en cuenta es necesario asistir al menos a dos terceras partes de las sesiones para que el perfil circadiano mejore.



## Agradecimientos

Después de seis años, por fin escribo estas líneas, que son las últimas de mi tesis.

En primer lugar tengo que dar las gracias a Juan Antonio Madrid y M<sup>a</sup> Ángeles Rol por acceder a dirigir esta tesis. Al ser del plan antiguo de la Licenciatura de Medicina no tuve la oportunidad de tener la Cronobiología como asignatura, descubriéndola ya en los cursos de doctorado. Sin embargo fue tan novedoso e interesante para mí que decidí hacer la tesis en este campo. A ellos tengo que agradecerles su paciencia en todos estos años, su comprensión por los parones de meses y el tiempo que me han dedicado.

A mis padres, Lola y Martín, por inculcarme el valor del esfuerzo y animarme en mis estudios, y mis suegros, Margarita y Luis, por su apoyo y confianza.

A mis hijos, Luis, Irene y Jesús, que a pesar de haber vuelto locos mis ritmos circadianos son el motor de mi vida.

Y especialmente tengo que agradecerse a Jesús, por estar ahí siempre, desde hace ya más de media vida. Por su paciencia, consejos, desvelos y apoyo incondicional. Sin él, esta tesis no sería posible.

Tampoco me quiero olvidar de quienes me ayudaron a lo largo de este proceso. Tere, por socorrerme en mis inicios con sus clases de Excel en mis salientes de guardia y que ha terminado siendo una gran amiga. Y Antonio, por haber estado ahí todos estos años para ayudarme a sortear cada bache.

A mis amigos, que nunca perdieron la esperanza de que llegara este día.

Finalmente a los compañeros del Centro de Salud Profesor Jesús Marín y Antonio García de Molina, por ayudarme a reclutar pacientes, y a éstos por prestarse a llevar los “chismes”.



## Tabla de contenido

Introducción .....	1
1.2 La Cronobiología .....	2
1.3 Ritmos biológicos. Características y propiedades .....	3
1.4 El sistema circadiano: Vías de entrada, marcapasos y vías de salida .....	4
1.5 Entradas del marcapasos circadiano: sincronizadores o zeitgebers .....	6
1.6 El marcapasos .....	7
1.7 Salidas del marcapasos circadiano .....	8
1.7.1 Melatonina .....	8
1.7.2 Cortisol .....	11
1.8. Temperatura corporal .....	11
1.9. Síndrome metabólico .....	15
1.9.1 Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en España y en la Región de Murcia .....	18
1.10. Ritmos biológicos en la nutrición y metabolismo y el desarrollo de obesidad ..	25
Objetivos .....	33
Materiales y métodos .....	35
3.1 Pacientes .....	35
3.2 Obtención de datos .....	36
3.2.1 Temperatura .....	36
3.2.2 Luz .....	37
3.2.3 Actividad y posición .....	38
3.2.4. Integración de variables rítmicas: TAP .....	38
3.3 Diario de sueño .....	39
3.4 Análisis de datos .....	39
3.5 Aspectos éticos y legales .....	41
Resultados .....	43
4.1. Características generales de la población estudiada .....	43
4.2. Caracterización del ritmo circadiano de los sujetos con síndrome metabólico y sus modificaciones tras la actividad física programada .....	45
4.3. Evaluación de la posible influencia del género en el efecto del ejercicio programado sobre el sistema circadiano .....	52
4.4. Influencia de la siesta en el efecto del ejercicio programado sobre el sistema circadiano .....	62
4.5. Influencia de la apnea del sueño en el efecto del ejercicio programado sobre el sistema circadiano .....	74
4.6. Influencia de la asistencia al programa sobre la posible mejora del ritmo circadiano de temperatura .....	86

4.7. Análisis multivariante de los factores que modifican el ritmo de temperatura....	91
4.8. Asociación entre el valor de M5 y HM5 de temperatura e IMC y PA .....	94
4.9. Análisis de la población del estudio en función del centro de la noche del ritmo de temperatura.....	96
Discusión.....	105
Conclusiones .....	117
Referencias.....	119
Anexo 1. Planificación semanal del programa Activa.....	135
Anexo 2. Hoja de prescripción de ejercicio físico .....	137
Anexo 3. Consentimiento informado.....	139
Anexo 4. Diario de sueño y comidas .....	141
Anexo 5. Interpretación de los periodos de sueño .....	143
Anexo 7. Resumen del análisis no paramétrico global en sujetos sin SM.....	147
Anexo 8. Resumen del análisis no paramétrico por sexos en sujetos sin SM .....	149
Anexo 9. Onda media de temperatura periférica en sujetos sin SM.....	151

# 1

## Introducción

El sedentarismo, que afecta a prácticamente el 50% de la población española, está estrechamente relacionado con la aparición de determinados factores de riesgo cardiovascular y el desarrollo de síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas que conllevan una elevada morbi-mortalidad. La alta prevalencia del sedentarismo, al que no se le presta generalmente demasiada atención desde Atención Primaria, está favoreciendo estas alteraciones metabólicas. Estas son cada vez más frecuentes en la población general, no limitándose solo a la población adulta sino que se ha extendido también a la infancia. Así, cada vez cobra más importancia la prescripción de actividad física desde los centros de salud, lo que permite hacer un abordaje más completo de estas patologías, sin limitarnos a las consabidas recomendaciones higiénico-dietéticas y el posible tratamiento farmacológico.

El síndrome metabólico se caracteriza por la convergencia de varios factores de riesgo cardiovascular en un solo sujeto, existiendo una estrecha correlación entre la obesidad abdominal y el resto de los factores de riesgo que lo definen, especialmente la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina [Laclaustra *et al.*, 2005].

Para realizar un diagnóstico precoz de esta compleja alteración metabólica se crearon una serie de criterios diagnósticos que definieran la enfermedad, siendo los de la ATP III los más utilizados en la actualidad. Estos criterios incluyen: hiperglucemia, perímetro abdominal aumentado, hipertrigliceridemia, dislipemia definida como HDL

bajo e hipertensión arterial, debiendo presentar el paciente al menos 3 de ellos para que se le considere afectado de esta patología. Según la definición de la ATP III, la prevalencia del síndrome metabólico es del 31% (29% mujeres y 32% los varones), predominando en varones hasta los 55 años y en mujeres a partir de los 65.

Para incorporar la actividad física en el tratamiento del síndrome metabólico, en marzo de 2011 comenzó en los dos centros de salud de Molina de Segura y de forma pionera en la Región de Murcia, el programa de actividad física “Activa”, diseñado por especialistas en actividad física y médicos de Atención Primaria. Este programa estaba enfocado a pacientes de 35 a 65 años con al menos dos factores de riesgo cardiovascular. Consistía en realizar, a lo largo de 10 semanas, 30 sesiones de ejercicio físico de una hora de duración. A lo largo de las diferentes sesiones se trabajaron componentes de resistencia, fuerza y flexibilidad, y a continuación se realizaron test de condición física, test de satisfacción y analíticas para valorar los beneficios que la actividad física podía ejercer sobre este tipo de pacientes.

La repercusión de este proyecto ha sido tal que, recientemente bajo el título de “Programa comunitario para prescripción de ejercicio físico terapéutico para la promoción de la práctica deportiva de actividad física en individuos con sobrepeso/obesidad: Programa Activa-Obesidad”, adscrito a la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, ha recibido el Premio Estrategia NAOS en el ámbito sanitario, en la IX edición de estos premios.

Por otro lado, la Cronobiología, disciplina científica que se centra en el estudio de la organización temporal de los seres vivos mediante el análisis de diferentes ritmos biológicos, es una ciencia en auge y desconocida para la mayoría de los médicos de familia. Sin embargo, la evaluación de los ritmos circadianos podría ser una herramienta útil a la hora de diagnosticar y tratar a estos pacientes, permitiendo hacer recomendaciones individualizadas para mejorar su condición.

## **1.2 La Cronobiología**

La Cronobiología (del griego Kronos=tiempo; *bios*=vida y *logos*=ciencia) es la disciplina que estudia la organización temporal de los seres vivos, los mecanismos que la producen y sus alteraciones [Halberg, 1969].

Gracias a la estabilidad que han mantenido durante millones de años en la Tierra los ciclos ambientales de luz-oscuridad, y los cambios estacionales de temperatura y humedad, se ha favorecido la organización de los procesos biológicos de forma rítmica, permitiendo el desarrollo de “relojes biológicos” y una organización temporal interna, que confiere a los seres vivos la capacidad de anticipar estos cambios cíclicos ambientales y adaptar su fisiología a ellos [Escobar *et al.*, 2001]. De esta forma, todos los animales, plantas, y microorganismos muestran algún tipo de variación rítmica fisiológica (tasa metabólica, producción de calor, floración, etc.) que suele estar asociada a un cambio ambiental rítmico [Pittendrigh y Minis, 1971; Reinberg y Smolensky, 1983].

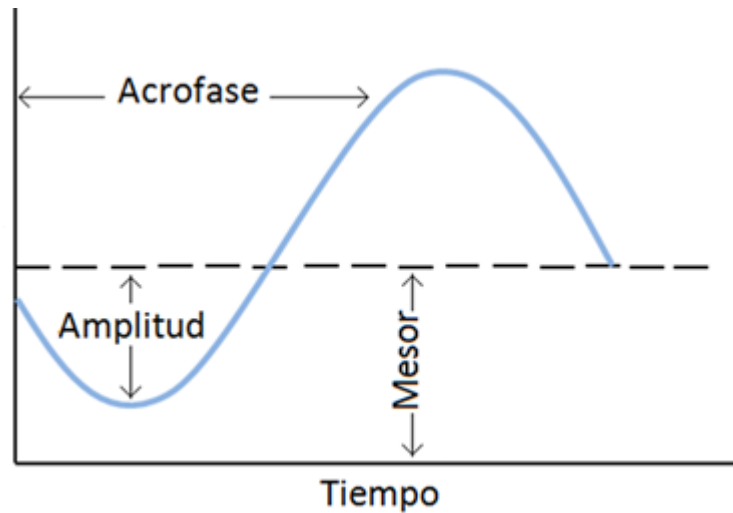
Sin embargo, la aparición de la sociedad de 24 horas, con la utilización indiscriminada de la luz durante la noche, el sedentarismo, el exceso de alimentación y la expansión de las horas de trabajo y ocio ha supuesto una alteración del normal funcionamiento del sistema circadiano, lo que se conoce como “cronodisrupción” y que genera importantes efectos adversos para la salud [Ortiz-Tudela *et al.*, 2012].

### **1.3 Ritmos biológicos. Características y propiedades**

Un ritmo biológico se define como la recurrencia de un fenómeno biológico en intervalos regulares de tiempo [Aschoff, 1981]. Estos ritmos se clasifican en función de la duración del ciclo (periodo). Así, aquellos que tienen un periodo cercano a las 24 horas (20-28 horas) se denominan *circadianos* (“casi un día” en griego). Son los ritmos mejor estudiados, y entre ellos se encuentran los ritmos de actividad motora, temperatura y sueño-vigilia. Los que tienen periodos mayores de 28 horas se conocen como *infradianos* (ej., ciclo ovárico), y los que tienen periodos menores de 20 horas se denominan *ultradianos* (como la pulsatilidad de LH) [Madrid *et al.*, 2002; Cabrera y Romero 2004].

Un ritmo viene definido por una serie de parámetros que lo caracterizan (Figura 1), y que incluyen (cuando el ritmo se ajusta a una función coseno): el **mesor** o estimación de la media de la función sinusoidal; la **amplitud** o diferencia entre los valores máximos de la onda con el mesor, la **acrofase** (o la hora a la que se produce el valor máximo, o batifase referida a la hora del mínimo), y porcentaje de varianza, que mide la varianza de los datos explicada por el modelo. Además se define el **periodo**, como ya hemos comentado, como el tiempo que tarda en repetirse una oscilación completa (inversa de

la **frecuencia**) y la relación temporal que guarda con respecto a alguna clave externa (como el horario o la luz) que se denomina relación o ángulo de fase, representándose mediante la letra griega psi ( $\psi$ ).



**Figura 1.** Parámetros que caracterizan los ritmos circadianos.

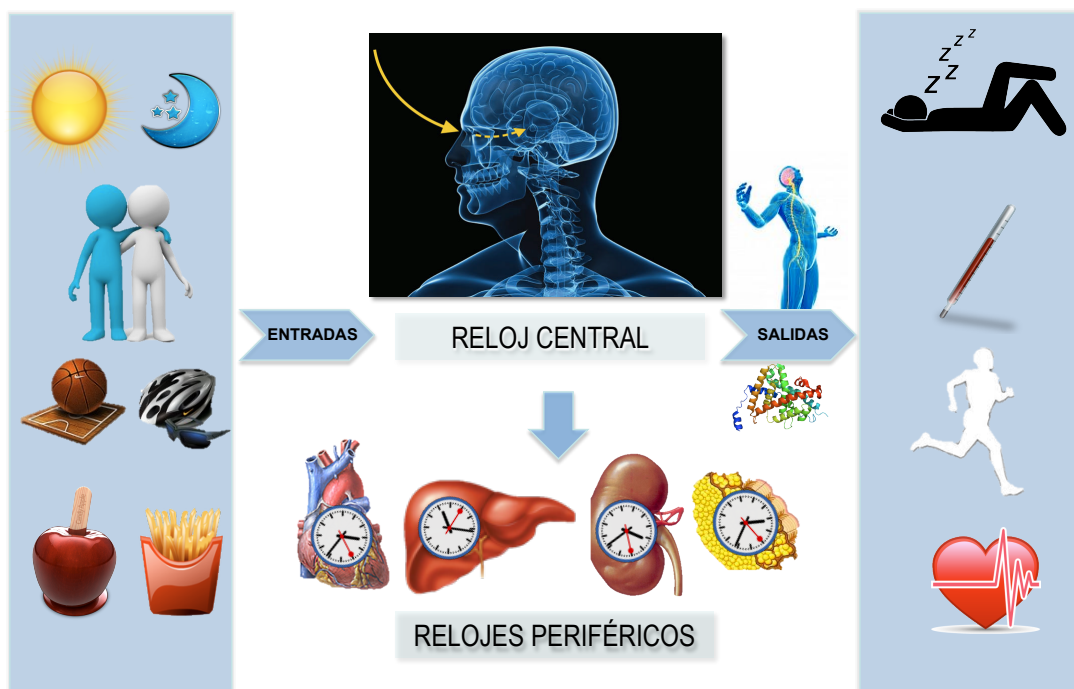
Para que un proceso periódico se considere como un ritmo endógeno o biológico, es necesario que persista sin influencias externas, a diferencia de otras actividades rítmicas socialmente adquiridas, como comer a una determinada hora, que desaparecen cuando se eliminan dichas influencias. Aunque un ritmo sea endógeno, es decir, generado internamente por el organismo, su fase se encuentra sometida a factores externos principalmente la alternancia del ciclo luz-oscuridad, que sincronizan (pero no generan) los ritmos, por lo que se les denomina sincronizadores (*zeitgebers* –“dadores de tiempo” en alemán). Esta característica permite la corrección automática de los desfases producidos diariamente en el funcionamiento del reloj [Cabrera y Romero, 2004].

#### **1.4 El sistema circadiano: Vías de entrada, marcapasos y vías de salida**

El sistema circadiano (SC) está formado por un conjunto de estructuras que originan y mantienen la organización temporal de los procesos fisiológicos de los organismos además de sincronizarlos con ciclos ambientales. Su función es la de dirigir la temporalidad de los procesos que ocurren en nuestro organismo. En mamíferos el SC se compone de una red de estructuras (Figura 2), organizada jerárquicamente, compuesta



por un marcapasos central y varios osciladores periféricos, localizados en diversos órganos y células, así como unas vías de entrada responsables de transmitir la información exterior y unas vías de salida que difunden la señal temporal hacia el resto del organismo coordinando entre sí los diferentes ritmos biológicos [Takahashi, 1995; Garaulet y Madrid, 2009]. El modelo se complica por la presencia de relaciones directas entre el *zeitgeber* y los ritmos, sin pasar por el reloj, lo que se conoce como enmascaramiento o *masking* y por los mecanismos de retroalimentación entre los ritmos circadianos y el reloj [Rietveld, 1992].



**Figura 2.** Esquema general de la organización del sistema circadiano [Herrero, 2007].

El marcapasos principal de los mamíferos se localiza en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo. Se trata de dos pequeños núcleos de unos pocos miles de neuronas densamente empaquetadas junto con células gliales, que se localizan a cada lado del tercer ventrículo e inmediatamente por encima del quiasma óptico.

En roedores, la lesión de los NSQ induce arritmicidad generalizada, afectando a la actividad motora, bebida de agua, ingesta de alimento, temperatura corporal, presión arterial y secreción de hormonas [Stephan y Zuker, 1972; Moore y Eichler, 1972] y su

trasplante confiere las propiedades rítmicas del donante al receptor [Sawaki *et al.*, 1984].

Además del sistema nervioso central (SNC), hay evidencia de que otros tejidos actúan como osciladores, siendo capaces de presentar su propio ritmo endógeno pero que recibirían claves temporales del reloj central. Entre ellos podemos mencionar: el hígado, los pulmones, el riñón, el músculo esquelético o el tejido adiposo [Phyllis y Manthena, 2007].

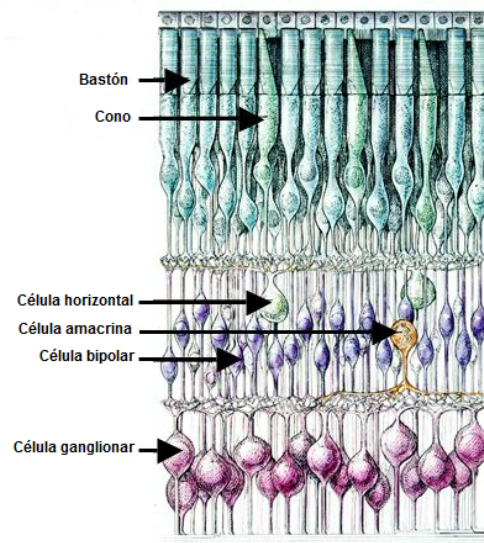
Este sistema circadiano tiene su base en un reloj molecular, presente en todas las células del organismo, cuyo ritmo está generado por un bucle de retroalimentación transcripcional –translacional entre un grupo de elementos positivos (los genes *Clock* y *Bmal1*) y negativos tales como los genes *Period* (*Per1,2,3*), los criptocromos (*Cry1* y *Cry2*) y los genes nucleares *Rev-Erb  $\alpha$* , que oscilan en antifase con un periodo de aproximadamente 24 h [Hastings y Herzog, 2004].

### **1.5 Entradas del marcapasos circadiano: sincronizadores o zeitgebers**

Los sincronizadores o *zeitgebers* ponen en hora el reloj biológico con los ciclos ambientales, adelantando o retrasando la fase del marcapasos endógeno hasta que lo “encarrilan” con el tiempo ambiental. Cuando se eliminan estas entradas se dice que el ritmo biológico entra en “curso libre” y aunque el ritmo persiste, su periodo varía ligeramente de modo que al cabo de unos días el ritmo empieza a desincronizarse con respecto a las claves externas. Así, cuando una persona se ve aislada de las entradas ambientales su ritmo circadiano de sueño-vigilia se retrasa un poco cada día [Phyllis y Manthena, 2007].

El ciclo luz-oscuridad con un periodo de 24 horas es el más importante de los *zeitgebers* conocidos. En mamíferos, la única vía de entrada de información lumínica conocida es la retina, donde además de ser percibida por los fotorreceptores clásicos (conos y bastones) (Figura 3) es captada por otro fotorreceptor, llamado melanopsina, que está presente en las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles (ipRGC), que conforman el tracto retino-hipotalámico (TRH). Este fotorreceptor presenta su máxima sensibilidad a la luz azul (464-484nm) [Berson, 2003; Weng *et al.*, 2009]. Además, el NSQ recibe la inervación de una vía indirecta desde la retina que proviene de la lámina intergeniculada (ILG), vía el tracto genículo-hipotalámico (GHT) [Fanjul

*et al.*, 1999]. Por otra parte la retina de los mamíferos, también es un oscilador con capacidad para producir rítmicamente melatonina [Tosini, 2000].



**Figura 3.** Estructura de la retina. La información lumínica es captada por conos y bastones, que posteriormente la transmiten a las células bipolares y después a las células ganglionares que también actúan como fotorreceptores. Las células horizontales conectan unos receptores con otros y las células amacrinas unas células bipolares con otras [Heeger, 2006].

Aunque para el NSQ la principal señal es la alternancia día/noche, el reloj responde también a otros estímulos no fóticos, como el ejercicio físico, la alimentación (horario regular de comidas) [Van Someren y Riemersma-Van Der Lek, 2007], o las señales sociales (aunque su importancia como sincronizador sea discutible) [Escobar *et al.*, 2001; Phyllis y Manthena, 2007].

### **1.6 El marcapasos**

Estructuralmente el NSQ no es homogéneo, ya que existen por lo menos dos zonas citoquímicamente bien diferenciadas conocidas como centro (*Core*) y corteza (*Shell*). La corteza se sitúa en la zona dorsomedial y el centro en la porción ventrolateral. Este último recibe aferencias retinianas tanto directas (que provienen del tracto retinohipotalámico o RHT) como indirectas (provenientes de la lámina intergeniculada lateral y del núcleo del rafe). Estas observaciones apoyan la idea de que el centro recibe principalmente señales de tipo fóticas, críticas para la sincronización del marcapasos al

ciclo luz-oscuridad, mientras que la corteza recibe aferencias no fóticas de tipo modulador, y se encargaría así de ajustar las salidas del reloj de acuerdo a las señales recibidas del centro. Las aferencias que llegan al NSQ provocan inhibición de la actividad eléctrica lo que provoca su inactivación y que deje de enviar señales a la glándula pineal, inhibiéndose así la síntesis de melatonina [Madrid y Rol, 2006].

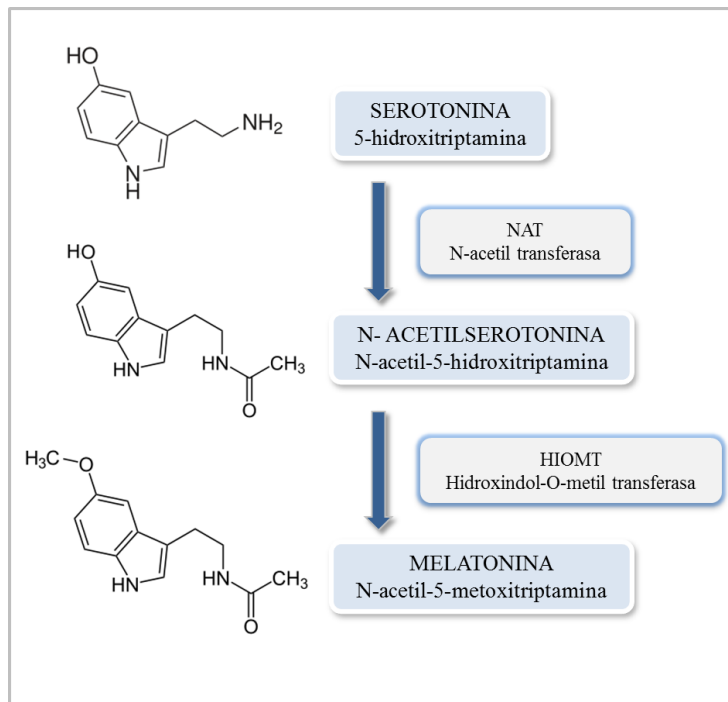
## **1.7 Salidas del marcapasos circadiano**

El NSQ programa cíclicamente el comportamiento y la fisiología del organismo a través de la producción de mediadores humorales como la melatonina, el cortisol, la prokineticina 2, el TNF $\alpha$ , etc., y de conexiones nerviosas, proyectando principalmente a la región medial del hipotálamo.

### **1.7.1 Melatonina**

La melatonina (N-acetil-5-metoxi triptamina), es una hormona especialmente conservada a lo largo de la evolución, estando presente desde organismos unicelulares hasta mamíferos con la misma estructura química.

Durante el periodo de oscuridad, el NSQ envía una señal nerviosa a la glándula pineal, en forma de potenciales de acción, que provocan la liberación del neurotransmisor noradrenalina, que se une a receptores específicos (receptores  $\beta$  adrenérgicos) en la membrana del pinealocito. Se produce entonces una cascada a nivel intracelular que conduce a la síntesis de melatonina (Figura 4) a partir del aminoácido triptófano, que es convertido en 5-hidroxitriptófano y después en serotonina. A continuación, la serotonina es acetilada mediante la actuación de la aril-alquilamina N- acetil transferasa (AANAT), enzima clave en la síntesis de melatonina, que muestra un ritmo circadiano de actividad controlado por el NSQ, siendo ésta mayor durante la fase de oscuridad. Como producto de la acción de esta enzima, se forma la N-acetil serotonina, compuesto que es metilado por la Hidroxi-O-metil transferasa (HIOMT) convirtiéndose finalmente en melatonina [Baño-Otalora, 2012].



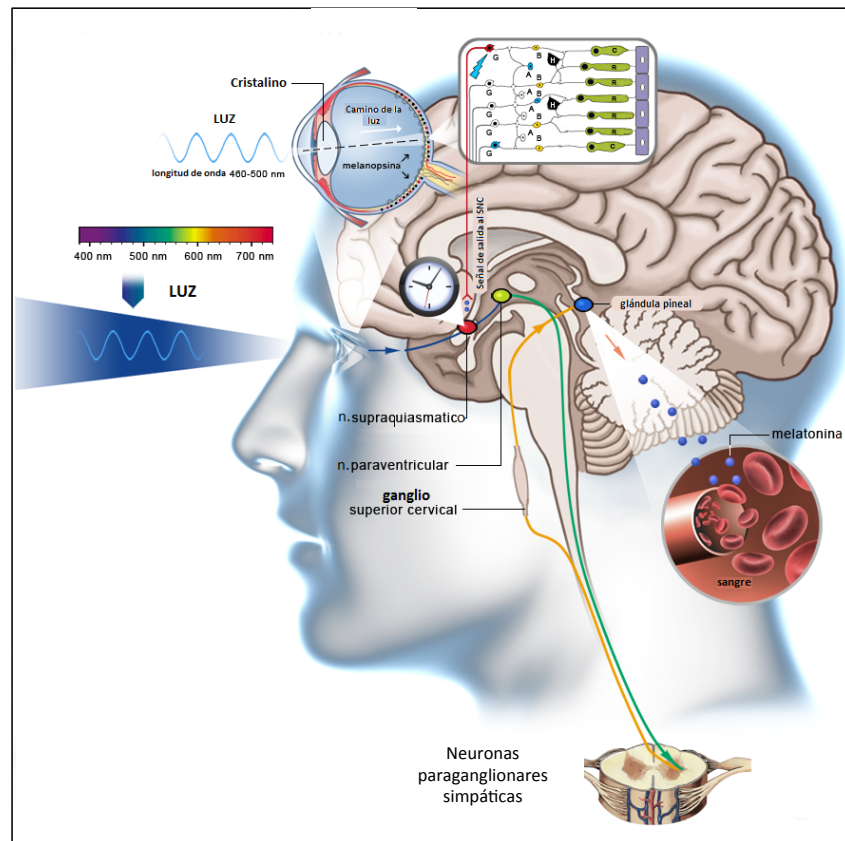
**Figura 4.** Ruta de la síntesis de la melatonina [Baño-Otalora B, 2012].

Una vez sintetizada, la melatonina no se almacena en el pinealocito, sino que difunde rápidamente fuera de las células hacia el lecho capilar de este órgano y al líquido cefalorraquídeo [Madrid y Rol, 2006]. Por otro lado, la glándula pineal no es la única estructura que produce melatonina, ya que se puede encontrar en diversas localizaciones como la retina [Tosini, 2000], el tracto gastrointestinal [Bubenik, 2002], la piel [Slominski *et al.*, 2005], las plaquetas [Champier *et al.*, 1997] y los linfocitos [Carrillo-Vico *et al.*, 2004].

La secreción de melatonina está fundamentalmente asociada a la existencia de oscuridad, de tal forma que sus niveles en sangre durante la noche son de 10 a 20 veces superiores a los del día. Así, si durante la noche nos levantamos y encendemos la luz, el cerebro interpreta que ya es de día y la síntesis de melatonina cae rápidamente, quedando en niveles similares a los que se observan durante el día. El grado de supresión de la producción de melatonina por la exposición a la luz durante la noche, depende tanto de la intensidad de la exposición como de la longitud de onda, ya que es especialmente sensible a la luz azul [Reiter *et al.*, 2007; Rol de Lama *et al.*, 2017]. Además, el posible restablecimiento de la síntesis elevada de melatonina tras una breve exposición a la luz durante la noche parece depender del momento de la fase de oscuridad en el que se produce la exposición. Si ésta ocurre en la primera mitad de la

noche, los niveles pueden restablecerse (en una hora tras el pulso de luz), pero si se produce en la segunda mitad del periodo de oscuridad, no se restablece la elevación de los niveles de melatonina [Madrid y Rol, 2006].

La vía de comunicación nerviosa entre el NSQ y la glándula pineal es compleja (Figura 5). Así del núcleo supraquiasmático parten axones al núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV) del que se proyecta un tracto nervioso que se dirige hacia la médula espinal, donde establece contacto sináptico con las neuronas preganglionares de la columna intermedio-lateral, cuyos axones hacen relevo en el ganglio cervical superior (GCS). Por último, las neuronas postganglionares del GCS alcanzan la glándula pineal, modulando así la síntesis de melatonina.



**Figura 5.** Vías de entrada de la información fótica al NSQ y su conexión con la glándula pineal. <https://feelthebrain.me/tag/melatonina/> (fecha última consulta 15/04/2016).

La secreción de melatonina también parece estar íntimamente relacionada con la secreción de insulina y la sensibilidad a esta hormona, y posiblemente con el aumento de peso, el depósito visceral de grasa y sus consecuentes alteraciones metabólicas

[Robeva *et al.*, 2007]. En roedores nocturnos, la melatonina en el páncreas ayudaría a superar la resistencia a la insulina y mantener unos niveles normales de glucemia. Sin embargo, parece ser que la administración aguda de melatonina empeora la tolerancia a glucosa y disminuye la sensibilidad de la insulina en humanos [Rubio-Sastre *et al.*, 2014], lo que apuntaría a diferente acción cuando la elevación de melatonina está en fase (animales nocturnos) o en antifase (diurnos) con el momento de la alimentación.

### **1.7.2 Cortisol**

El cortisol es una hormona corticoesteroidea que se produce en la zona fasciculada de la corteza adrenal. La síntesis del cortisol sigue un patrón cíclico diario que alcanza los mayores niveles al final de la fase de reposo y primera parte de la fase activa del individuo, para posteriormente experimentar un descenso progresivo, estabilizándose a primera hora de la noche [Veldhuis *et al.*, 1990]. También puede activarse ante circunstancias de estrés, movilizando energía (mediante la glucogenolisis) y favoreciendo que el organismo pueda satisfacer su mayor demanda metabólica [Herrero, 2007]. El síndrome metabólico se ha relacionado con cambios en la secreción de glucocorticoides, que tienen importantes funciones en el tejido adiposo, hígado, riñón y sistema vascular. La concentración del glucocorticoide mayoritario en humanos, el cortisol, está controlada mediante la conversión de cortisona en cortisol, mediada por la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenada tipo 1. Recientes estudios demuestran que la inhibición de esta enzima disminuye la hipertensión, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la hipertrigliceridemia, todos ellos componentes del síndrome metabólico [Schnackenberg *et al.*, 2013].

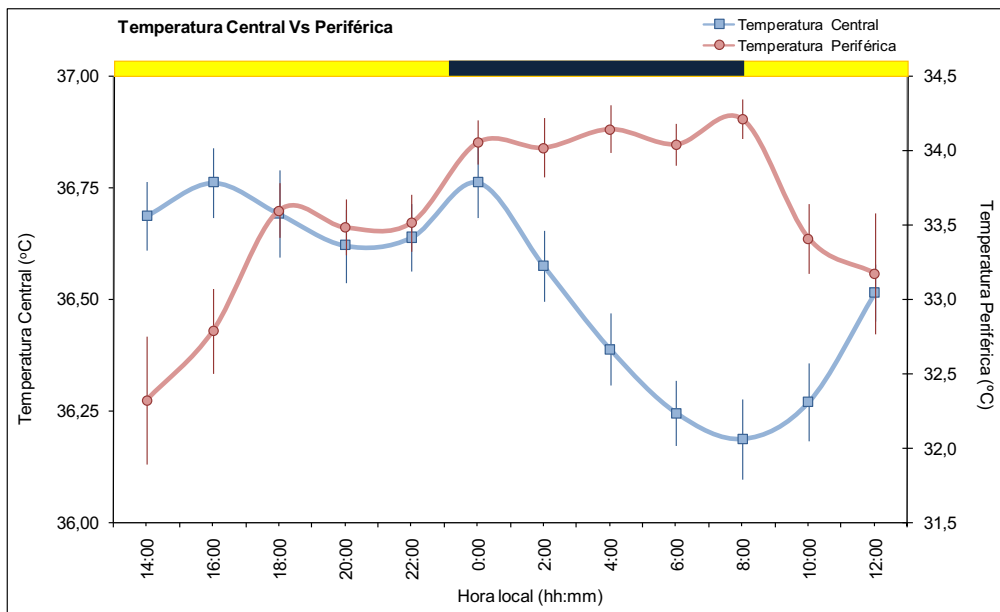
### **1.8. Temperatura corporal**

El gasto de energía diario podría dividirse en tres componentes: metabolismo basal (que representa el 50-70% del gasto total), dieta y ejercicio, los cuales producen termogénesis. La actividad metabólica basal depende fundamentalmente de los órganos internos como el hígado, intestino, riñones, corazón y cerebro, que representan menos del 10% de la masa corporal, y no presentan una buena transferencia de calor al ambiente. Para poder disipar ese calor es necesario redistribuirlo a otras partes del cuerpo como los dedos de las manos y los pies, que son los que mejor capacidad tienen

para perder calor por su forma redondeada y pequeña, lo que les proporciona una relación superficie-volumen de piel elevada [Kräuchi, 2007].

La pérdida de calor a nivel distal está producida por mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación periférica y está regulada por la apertura de las anastomosis arteriovenosas en regiones distales de la piel, de forma que, durante el día el plexo vascular subpapilar cutáneo recibe, comparativamente, menos flujo sanguíneo que los órganos viscerales, lo que explica la significativa diferencia entre temperatura corporal central (TCC), medida por ejemplo en el esófago, y la temperatura periférica (TP), determinada en la cara anterior del antebrazo o en el dorso del pie. Por el contrario, en las horas nocturnas, se incrementa la circulación sanguínea cutánea, hasta que la TP llega a ser tan solo 1°C inferior a la TCC, lo que promueve la somnolencia (Figura 7). Además, la TP durante la noche supera los 34°C y presenta poca variabilidad debido a la posición en decúbito supino, la falta de actividad y el posible microclima en la cama. A partir de las 6 a.m. aproximadamente, comienza a descender hasta alcanzar el nivel diurno, promoviendo el despertar [Pera *et al.*, 1996; Van Marken Lichtenbet *et al.*, 2006; Kräuchi, 2007; Sarabia *et al.* 2008a]. Así, el ritmo circadiano de TCC y TP son inversos, de forma que un máximo de TCC coincide aproximadamente con un mínimo de la TP y viceversa, como se puede observar en la Figura 7.



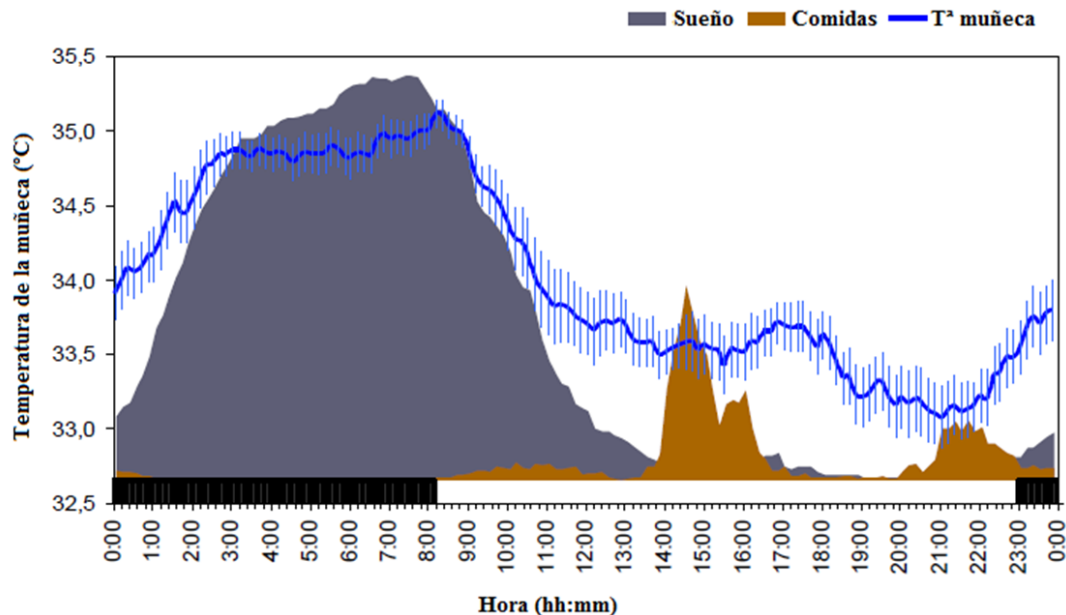


**Figura 7.** Ritmos circadianos de temperatura periférica de la muñeca (rojo) y temperatura oral (azul) en adultos jóvenes sanos. Las medidas se han efectuado cada dos horas durante un día completo [Sarabia et al., 2008a].

Todas las especies, independientemente de su carácter diurno o nocturno, duermen en el periodo coincidente con el mínimo de TCC. De esta forma, si el inicio del sueño ocurre durante la fase descendente de TCC, su duración será máxima y el despertar ocurrirá poco después del inicio de la fase ascendente. Sin embargo, si el inicio ocurre en la fase ascendente de TCC, la duración del sueño será menor [Sarabia *et al.*, 2008a]. Por otro lado, la TP muestra un avance de fase con respecto a la central de aproximadamente una hora, sugiriendo que la pérdida de temperatura de las extremidades puede dirigir el ritmo circadiano de la TCC, de tal forma que empieza a aumentar antes del momento de acostarse, anticipándose al sueño y cae bruscamente después del despertar. Un segundo incremento, relativamente independiente de la ingesta, ocurre a primera hora de la tarde tal y como se aprecia en la Figura 8 [Sarabia *et al.*, 2008a]. Este ascenso corresponde con el primer armónico (periodo de 12 horas) del ciclo luz-oscuridad, siendo por tanto un ritmo ultradiano, de carácter endógeno que favorece el desarrollo de la siesta incluso en situaciones de ayuno, aunque este ascenso se ve favorecido cuando la comida va seguida de una siesta [Sarabia *et al.*, 2008a].

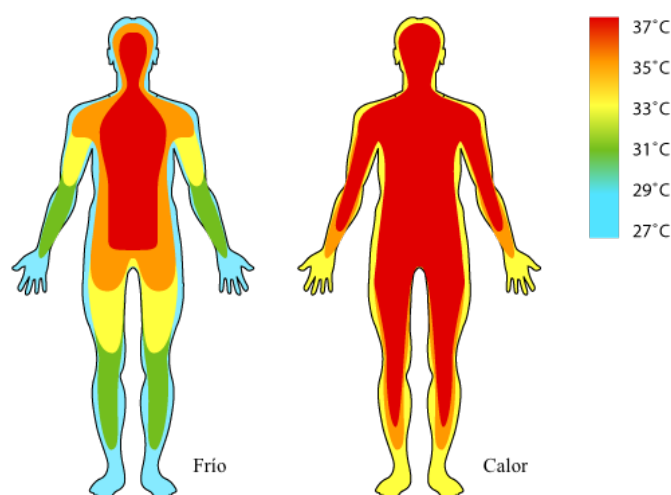
Los valores mínimos de TP tienen lugar entre las 20:00 y las 22:00 horas, periodo conocido como “zona de mantenimiento de la vigilia”, que coincide con el inicio del pico de melatonina nocturno y la vasodilatación distal. A partir de ese momento la

somnolencia aumenta rápidamente asociada a una elevación de la TP y un descenso de la TCC [Ortiz-Tudela *et al.*, 2010]. Además, se ha observado una correlación negativa entre el nivel de actividad y la temperatura de la piel, que es lo opuesto a la asociación positiva documentada entre el nivel de actividad y la TCC [Van Marken Lichtenbet *et al.*, 2006].



**Figura 8.** Onda media de temperatura periférica de un grupo de sujetos jóvenes. La línea azul indica la temperatura de la piel de la muñeca, el área gris es la probabilidad de sueño, donde 1 indica que el 100% de los sujetos estaban dormidos a esa hora. La barra negra en la parte inferior de la gráfica muestra un periodo de descanso estándar de 23 a 8 horas [Sarabia *et al.*, 2008a].

La temperatura ambiental modula la temperatura de la piel durante el día, de forma que una elevada temperatura ambiente impide que la temperatura periférica descienda (Figura 6). Sin embargo, este incremento de temperatura ambiental, no parece modificar el patrón nocturno y el de las horas previas al inicio del sueño [Sarabia *et al.*, 2008a]. Así, si se impide el enfriamiento corporal o si se reducen las pérdidas de calor por cualquier circunstancia, la latencia de entrada al sueño aumentará y ese sueño se tornará más frágil. Por el contrario, se pueden mejorar los trastornos de sueño que presentan algunas personas aumentando el flujo de sangre a nivel distal, como por ejemplo, al ponerse calcetines o una bolsa de agua caliente, con el uso de técnicas de relajación [Kräuchi *et al.*, 2008] o elevando la temperatura corporal central de forma transitoria con una ducha de agua tibia unos 30 minutos antes de dormir [Madrid *et al.*, 2009].



**Figura 6.** Representación de la distribución de la temperatura corporal en función de la temperatura ambiente. <http://www.medguidance.com/thread/Body-Temperature-Regulation.html> (última consulta 09/04/2017).

### **1.9. Síndrome metabólico**

El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por la convergencia de varios factores de riesgo cardiovascular en un solo sujeto, con un marcado carácter de alteración metabólica subyacente. Existe una estrecha correlación entre la obesidad abdominal y el resto de los factores de riesgo que lo definen, especialmente la hipertrigliceridemia y la resistencia a la insulina (RI), de forma que el almacenamiento disfuncional de ácidos grasos y triglicéridos en el sujeto obeso llevaría al desarrollo de síndrome metabólico.

La tendencia fisiológica es que se almacenen la grasas en adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estas células se sobrepasa, se acumulan en otros tejidos causando en ellos RI, que se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal. Al desarrollarse la RI, aumenta la liberación de ácidos grasos libres (AGL) en el tejido adiposo que, a su vez, inhiben los efectos antilipolíticos de la insulina. El aumento del tejido adiposo intra-abdominal o visceral provoca un aumento del flujo de AGL hacia la circulación esplácnica, mientras que los derivados del tejido subcutáneo evitan el paso hepático y provocan aumento de la producción de glucosa, síntesis de lípidos y secreción de proteínas protrombóticas [Laclaustra *et al.*, 2005].

Como la prevalencia del SM es elevada y su relación con las enfermedades

cardiovasculares es alta, es necesario disponer de instrumentos sencillos y eficaces que permitan el diagnóstico precoz para iniciar una prevención eficaz [Banegas *et al.*, 2011]. Por este motivo, desde que hace más de 250 años se describiera esta asociación, su definición se ha ido modificando. Así, en 1998 el grupo de trabajo sobre diabetes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el síndrome metabólico según una serie de criterios de diagnósticos (ver Tabla 1). Según ésta, para afirmar que un paciente tenía SM debía presentar diabetes tipo 2 o alteración de la tolerancia a la glucosa, coincidiendo con al menos dos de estos cuatro factores: hipertensión, hiperlipemia, obesidad, y/o microalbuminuria [Laclaustra *et al.*, 2005].

Pero la definición de la OMS presentaba algunos puntos débiles, como que el IMC (índice de masa corporal) ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ) no es una medida fiable de obesidad, por ejemplo, en personas ancianas, debido a la disminución de altura que aparece en la edad avanzada y a la diferencia en la proporción entre la masa de tejido adiposo y magro en comparación con la de los jóvenes adultos. Tampoco distingue el lugar donde se acumula la grasa. Así, se ha demostrado que en personas con el mismo IMC, quienes tienen un perímetro de cintura mayor corren un mayor riesgo de enfermedad cardíaca que quienes tienen la cintura más pequeña, debido a que tienen una mayor cantidad de tejido adiposo abdominal. Este tejido adiposo es el factor clave de riesgo del síndrome metabólico. Y por otro lado, la microalbuminuria aparece raramente en personas sin diabetes, haciendo que este criterio sea relevante tan sólo en este grupo.

**Tabla 1. Definición de la OMS del Síndrome Metabólico.**

<b>Definición de la OMS</b>
<b>Diabetes Mellitus, Glucemia Basal Alterada (GBA), Alteración de la Tolerancia a la Glucosa (ATG) que muestren resistencia a la insulina y al menos 2 de los siguientes criterios:</b>
IMC > 30 o Proporción cintura/cadera >0,90 m en varones ó >0,85 m en mujeres
Triglicéridos en suero >150 mg/dl (8,3 mmol/l) ó HDL Colesterol <35 mg/dl (1,9mmol/l) en varones ó <39mg/dl (2,2 mmol/l) en mujeres
Índice de excreción de albúmina en orina >20µg/min
Tensión Arterial $\geq$ 140/90 mmHg

Por todo ello, en 2001, el Panel III de Tratamiento de Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EEUU propuso un conjunto de cinco criterios de los cuales debe haber al menos tres presentes (Tabla 2), siendo uno de estos componentes la obesidad visceral [Gaetano *et al.*, 2006].

**Tabla 2. Definición del ATP III del Síndrome Metabólico.**

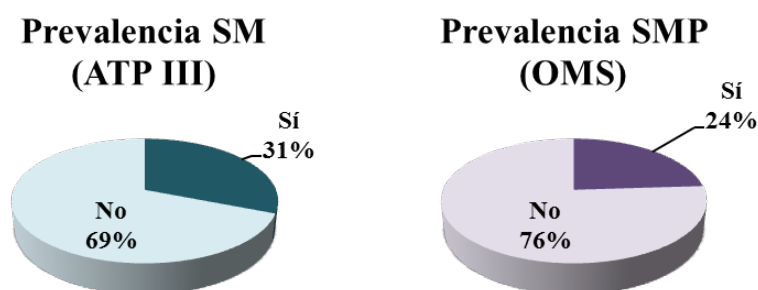
Definición del ATP III
<b>Al menos 3 de los siguientes criterios:</b>
Glucosa en suero $\geq 100$ mg/dl (5,6 mmol/l) o tratamiento farmacológico
Perímetro de cintura $\geq 102$ cm en varones ó $\geq 88$ cm en mujeres
Triglicéridos en suero $> 150$ mg/dl (8,3 mmol/l) o tratamiento farmacológico
HDL Colesterol $< 40$ mg/dl (2,2 mmol/l) en varones o $< 50$ mg/dl (2,8 mmol/l) en mujeres o tratamiento farmacológico
Tensión Arterial Sistólica $\geq 130$ mmHg o Tensión Arterial Diastólica $\geq 85$ mmHg o tratamiento farmacológico

Se introduce entonces un nuevo concepto, el perímetro abdominal (PA) que se refiere a la acumulación de grasa en el abdomen en forma de grasa subcutánea y grasa visceral. La técnica recomendada para determinarlo consiste en rodear el abdomen con una cinta métrica inextensible, a nivel del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca. Se considera obesidad abdominal cuando el valor es superior a 102 cm en hombres y a 88 cm en mujeres [Sampaio *et al.*, 2007]. Si nos fijamos en el perímetro abdominal, por cada centímetro de aumento, a partir de los mencionados 102 cm en varones y 88 cm en mujeres, se asocia un aumento del 3% en el riesgo de mortalidad y del 6% cuando se incluye también el IMC en el modelo [Bajaj *et al.*, 2009].

Con la definición de la ATP III, la prevalencia media del síndrome metabólico es del 31% (para mujeres un 29%, con un intervalo de confianza del 95% situado entre el 25-33%; para varones 32%, con un intervalo de confianza del 95% situado entre el 29 y el 35%), predominando en varones hasta los 55 años y en las mujeres a partir de los 65, probablemente en relación con la protección estrogénica de la mujer en la edad fértil. Sin embargo, utilizando como único criterio el perímetro abdominal la obesidad se situaría en el 32% de los hombres y 40% de las mujeres. La distribución por sexo de los criterios diagnósticos de SM es similar en toda España, con predominio de obesidad abdominal y HDL bajo en la mujer y de glucemia basal alterada e hipertrigliceridemia

en el varón. Además, con gran frecuencia se observa presión arterial elevada en ambos sexos [Fernández-Bergés *et al.*, 2012].

Actualmente, la OMS ha propuesto la exclusión de los individuos que ya padecen diabetes mellitus (DM) o enfermedad cardiovascular (ECV) que incluye infarto agudo de miocardio, angina o ictus, ya que en estos sujetos el diagnóstico de SM no se puede emplear para prevención primaria. De esta observación surge el concepto de síndrome metabólico premórbido (SMP), cuya prevalencia se rebaja al 24%, (ver Figura 9). La ventaja del concepto de SMP, es que delimita una población más joven para aplicar prevención primaria de DM y ECV [Fernández-Bergés *et al.*, 2012].



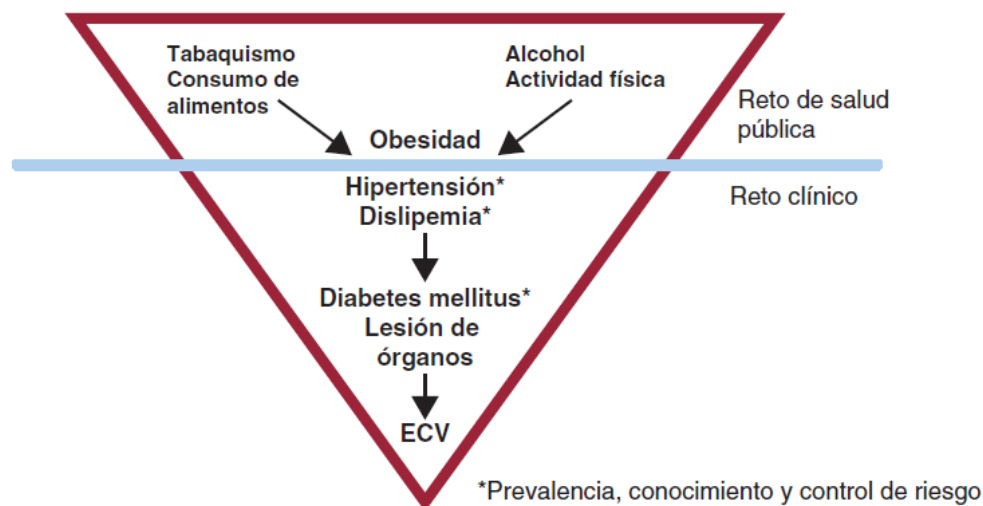
**Figura 9.** Representación gráfica de la prevalencia del síndrome metabólico (SM) y síndrome metabólico premórbido (SMP).

Si tenemos en cuenta que: 1) las personas gravemente obesas mueren entre ocho y diez años antes que las tienen normopeso; 2) que por cada 15 kg extra aumenta el riesgo de muerte temprana aproximadamente en un 30% y 3) que a lo largo de sus vidas los gastos de atención médica de estos sujetos son por lo menos un 25% mayor que para los normopeso, nos encontramos ante un problema de salud que requiere medidas urgentes [Sassi, 2010].

### **1.9.1 Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en España y en la Región de Murcia**

El estudio ENRICA (Estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España) es un estudio transversal realizado entre 2008 y 2010 en 11.991 personas representativas de la

población no institucionalizada a partir de 18 años, a los que se les realizó una entrevista con un cuestionario estructurado, obtención de muestras biológicas (sangre y orina) y antropometría. En este estudio se describen los factores de riesgo cardiovascular ligados a los estilos de vida (Figura 10), como el consumo de tabaco, la actividad física o la alimentación y otros factores biológicos como el exceso de peso, síndrome metabólico, hipertensión arterial, dislipemia o diabetes mellitus [Rodríguez-Artalejo *et al.*, 2011].



**Figura 10.** Principales componentes de la enfermedad cardiovascular (ECV) que se evalúan en el estudio ENRICA [Banegas *et al.*, 2011]. Por encima de la línea azul se representan los factores de riesgo cardiovascular que deben ser el objetivo de salud pública. Por debajo, las diferentes patologías que deben ser tratadas en consulta y que combinadas producen el síndrome metabólico.

Según este estudio el tabaquismo sigue siendo muy elevado en España. El 28% de la población fuma; la mayoría a diario, y solo un 13% lo hace ocasionalmente. Este hábito es más frecuente en hombres y en personas jóvenes o de edad media. El 25% de la población es exfumadora, siendo el abandono del tabaco más frecuente en hombres mayores y mujeres jóvenes [Banegas *et al.*, 2011].

Otro de los factores de riesgo considerados fue el sedentarismo, ya que realizar una pequeña cantidad de ejercicio físico de intensidad moderada supone un beneficio significativo para la salud, más incluso que realizar una gran cantidad de ejercicio vigoroso, ya que mejora en mayor medida la resistencia a la insulina y los niveles de triglicéridos [Johnson *et al.*, 2007]. Por ejemplo, el meta-análisis de Edwarson muestra

que realizar actividades mayormente sedentarias aumenta la probabilidad de síndrome metabólico, mientras que reducir este tipo de actividades también reduce el riesgo de padecerlo [Edwardson *et al.*, 2012]. Sin embargo, la población española es muy sedentaria, según la Encuesta Nacional de Salud del 2014, concretamente el 44% de los hombres y mujeres entre 25 y 65 años no hacen ejercicio físico. El tiempo medio semanal dedicado a ver la televisión es de 14 horas, al ordenador 7 horas y a otras actividades sedentarias 8 horas [Banegas *et al.*, 2011]. Según se observa en la Tabla 3, es a partir de los 25 años cuando se produce un ascenso marcado del sedentarismo, situándose por encima del 30%, existiendo diferencias por sexo muy marcadas, 31,1% en hombres y 42% en mujeres. También aumenta la prevalencia en las personas con bajo nivel de estudios y que presentan sobrepeso u obesidad [Meseguer *et al.*, 2009]. Además, en cuanto a lo que se refiere a la actividad laboral, un tercio de la población entre 25 y 65 años, tiene un trabajo de tipo sedentario y solo un 4,5% realiza tareas que requieran gran esfuerzo físico [Encuesta Nacional de Salud 2012]. Por ello, el índice global de actividad física que incluye tanto la actividad en el trabajo como en tiempo libre, indica que sólo el 14% de los españoles puede considerarse activo, con un predominio en los hombres sobre las mujeres [Banegas *et al.*, 2011].

**Tabla 3. Nivel de sedentarismo por edad. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2014.**

<b>SEDENTARISMO</b>	<b>SI %</b>	<b>NO %</b>
TOTAL	36,68	63,32
DE 15 A 24 AÑOS	26,78	73,22
DE 25 A 34 AÑOS	32,61	67,39
DE 35 A 44 AÑOS	34,95	65,05
DE 45 A 54 AÑOS	36,99	63,01
DE 55 A 64 AÑOS	36,1	63,9
DE 65 A 74 AÑOS	34,07	65,93
DE 75 A 84 AÑOS	54,76	45,24
DE 85 Y MAS AÑOS	75,12	24,88

Si analizamos la prevalencia de sedentarismo por Comunidades Autónomas, la Región de Murcia (CARM) es la segunda con un 44,47%, solo por detrás de Castilla la Mancha. Aún así la prevalencia en nuestra Comunidad ha disminuido ya que en 2012 se situaba en el 51,3% [ENS 2014].



Según la recomendación del *American College of Sports Medicine* (ACSM) y la *American Heart Association* (AHA), los adultos entre 18 y 65 años deberían realizar actividades de intensidad moderada un mínimo de 30 minutos 5 días a la semana o realizar actividades físicas de intensidad vigorosa un mínimo de 20 minutos 3 días a la semana, o una combinación de ambas [Haskell *et al.*, 2007]. La intensidad de la actividad se mide mediante METs (Unidad Metabólica de Reposo) que es la unidad de medida del índice metabólico y corresponde a 3,5 ml O<sub>2</sub>/kg por minuto, que es el consumo mínimo de oxígeno que el organismo necesita para mantener sus constantes vitales. De entre los sujetos activos la mayoría realiza actividades de baja (<3 METs) o moderada (3-6 METs) intensidad y es más inusual la realización de actividades vigorosas (>6 METs), sobre todo en el caso de las mujeres [Haskell *et al.*, 2007].

Otro de los factores de riesgo cardiovascular analizado en el Estudio ENRICA fue la hipertensión (HTA). El 33% de la población española es hipertensa. De ellos, casi dos tercios conocen que lo son, y de ellos el 79% está tratado con fármacos. No obstante, solo el 46% de los pacientes tratados tiene la presión arterial controlada [Maiques *et al.*, 2012].

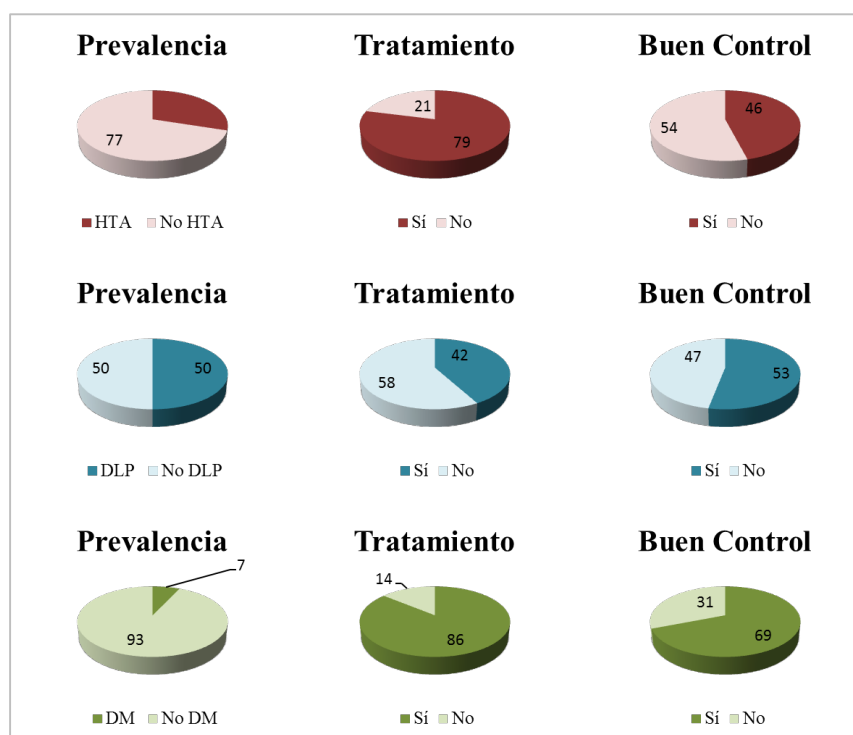
Según el patrón circadiano de la presión arterial (PA) podemos clasificar a los sujetos hipertensos en 4 categorías. Los *dipper*, en los que la reducción de PA nocturna es mayor del 10%, los *no dipper*, en los que esa reducción es menor del 10%, los *dipper* extremos, que tienen una reducción mayor del 20% y los *riser*, en los que por la noche la PA no solo no desciende, sino que aumenta. De cara a un correcto abordaje de los pacientes hipertensos es necesario conocer no solo los valores tensionales, sino su patrón nocturno, ya que los sujetos *no dipper* y los *riser* tienen un peor pronóstico cardiovascular. Según un estudio español, la prevalencia de los mismos sería: *dipper* 39%, *no dipper* 49,6%, *dipper* extremo 2% y *riser* 9,5% [Mediavilla *et al.*, 2007].

Por otro lado, uno de cada dos adultos es hipercolesterolémico. El 50% lo saben, pero tan sólo el 42% de ellos recibe tratamiento y sólo el 53% están correctamente controlados [Hooper *et al.*, 2011].

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en la población española es del 6,9%. El 80% de los diabéticos sabe que lo es y de ellos el 86% están tratados, alcanzando un correcto control en el 69% [Banegas, *et al.*, 2011]. Dentro del espectro de la hiperglucemia también se incluyen la glucemia basal alterada cuyo riesgo relativo (RR)

es de 1,20 para valores entre 110-125 mg/dl y de 1,18 entre 100-125 mg/dl, y la intolerancia a la glucosa que presenta un RR de 1,20. Lo que supone un incremento modesto en el riesgo de enfermedad cardiovascular [Ford *et al.*, 2010; Maiques *et al.*, 2012].

A modo de resumen podemos decir que aunque la mayoría de los pacientes con HTA y DM están tratados, los datos de buen control metabólico están por debajo de lo esperado, especialmente en esta última, frecuentemente por un incorrecto cumplimiento terapéutico por parte del paciente o por un tratamiento inadecuado. En el caso de la dislipemia, menos de la mitad reciben tratamiento y el control también es deficiente (ver Figura 11).



**Figura 11.** Representación gráfica de los datos de prevalencia, tratamiento y buen control del estudio ENRICA [Maiques *et al.*, 2012].

Por otro lado, el estudio DARIOS [Grau *et al.*, 2011], realiza un análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios (realizados en 10 comunidades autónomas) desarrollados en la primera década del siglo XXI en sujetos de 35 a 74 años, y valora tanto el perfil lipídico, como la glucemia, la presión arterial, el perímetro de cintura, peso y talla y administra cuestionarios estandarizados. Según este estudio, los factores

de riesgo cardiovascular más prevalentes en España apenas muestran variabilidad entre comunidades autónomas, por lo que si nos centramos únicamente la Región de Murcia (ver Tabla 4), la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular serían: hipertensión arterial 46%, dislipemia con colesterol total  $\geq 250$  41%, tabaquismo 21% y diabetes mellitus 16%.

**Tabla 4. Resumen del DARIOS en la Región de Murcia.**

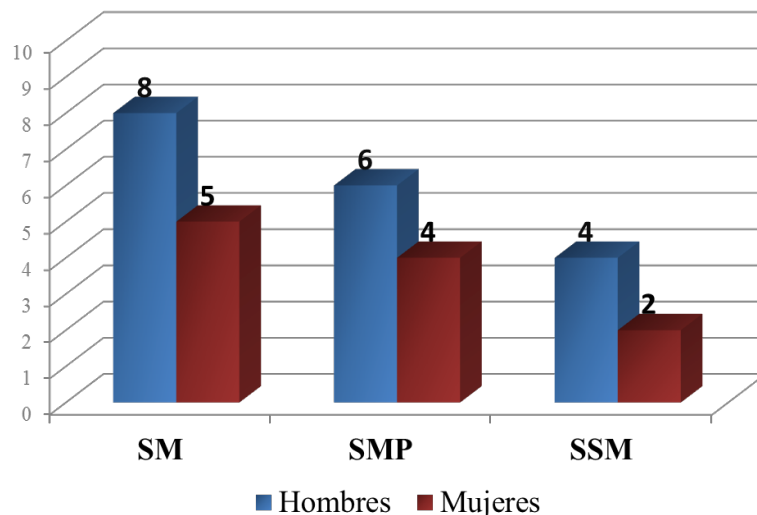
	DINO	General		DINO	General
<b>Varones, n</b>	<b>443</b>	<b>13.425</b>	<b>Mujeres, n</b>	<b>502</b>	<b>15.462</b>
GB alterada, %	11 (8-14)	12 (10-14)	GB alterada, %	5 (3-7)	6 (5-7)
DM diagnosticada, %	14 (10-17)	13 (10-15)	DM diagnosticada, %	11 (8-14)	10 (8-11)
DM real, %	16 (12-19)	16 (14-18)	DM real, %	11 (8-13)	11 (9-13)
HTA diagnosticada, %	25 (21-29)	29 (26-33)	HTA diagnosticada, %	27 (23-30)	29 (25-33)
HTA real, %	46 (42-51)	47 (42-51)	HTA real, %	36 (32-40)	39 (34-43)
IMC 25-29,9, %	56 (51-61)	51 (49-52)	IMC 25-29,9, %	41 (37-46)	36 (34-38)
IMC $\geq 30$ , %	27 (23-31)	29 (26-32)	IMC $\geq 30$ , %	30 (26-34)	29 (26-34)
PA > 102 cm, %	39 (34-43)	34 (30-38)	PA > 88cm, %	56 (52-60)	53 (46-61)
Fumador,%	33 (28-37)	33 (32-35)	Fumadora,%	21 (18-25)	21 (18-24)
No fumador,%	50 (45-54)	32 (28-36)	No fumadora,%	74 (71-78)	66 (61-70)
Ex fumador, %	17 (14-22)	36 (33-40)	Ex fumadora, %	5 (3-6)	14 (12-16)
DL diagnosticada, %	33 (28-38)	35 (30-41)	DL diagnosticada, %	31 (27-36)	32 (26-38)
DL real,%			DL real,%		
HDLc < 40 mg/dl,%	19 (16-23)	20 (16-23)	HDLc < 40 mg/dl,%	24 (20-28)	28 (24-32)
CT > 250 mg/dl,%	41 (36-46)	43 (38-48)	CT > 250 mg/dl,%	39 (34-43)	40 (34-45)
LDLc $\geq 160$ mg/dl,%	50 (45-55)	49 (44-54)	LDLc $\geq 160$ mg/dl,%	43 (39-48)	44 (38-49)

Glucemia basal (GB) alterada: participantes no diagnosticados de DM con glucemia entre 110 y 125 mg/dl. *DM diagnosticada*: participantes diagnosticados según un cuestionario estandarizado. *DM real*: participantes diagnosticados o con glucemia  $\geq 126$  mg/dl. *HTA diagnosticada*: participantes diagnosticados según un cuestionario estandarizado. *HTA real*: participantes diagnosticados o con cifras de presión arterial sistólica  $\geq 140$  o diastólica  $\geq 90$  mmHg. *Ex fumadores*: más de 6 meses de abstinencia. *Dislipemia (DL) diagnosticada*: participantes diagnosticados según un cuestionario estandarizado, y *Dislipemia (DL) real*: participantes diagnosticados o que presentaban cifras de colesterol total (CT)  $\geq 250$  mg/dl o de LDL  $\geq 160$  mg/dl o HDL < 40 mg/dl. *HDLc*: high density lipoprotein cholesterol, *CT*: colesterol total y *LDLc*: low density lipoprotein cholesterol.

Todos estos factores de riesgo cardiovascular cuya prevalencia va inexorablemente en aumento están asociados a diversas enfermedades crónicas con elevada morbimortalidad, lo que ha hecho que se intensifiquen los esfuerzos desde la Atención Primaria por controlarlos. Según ha publicado la OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo) las acciones gubernamentales más útiles para frenar la obesidad serían campañas de sensibilización y educación sobre la salud, reglamentación y medidas fiscales, y sobre todo los consejos sobre estilo de vida de los médicos de familia [Sassi, 2010].

Por ello, es frecuente utilizar en consulta calculadoras de riesgo cardiovascular integradas en el programa informático OMI-AP como REGICOR, sabiendo que los datos de los estudios de validación indican que ésta es la más adecuada en España para población de 35 a 74 años y que predice adecuadamente la tasa real de acontecimientos coronarios a 5 años [Marrugat *et al.*, 2011]. Otras tablas que se pueden consultar son la de Framingham (sobre población norteamericana) y Score (que valora el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular en 10 años).

Así sabemos, que las personas con síndrome metabólico (Figura 12) muestran riesgo coronario moderado (estimado con la función REGICOR), siendo en los varones de 8% y en las mujeres 5%, siendo éste mayor que en la población con SMP (el 6% de los varones frente al 4% de las mujeres), y que la población sin síndrome metabólico (SSM) (varones 4%; mujeres 2%). El incremento de riesgo coronario asociado al síndrome metabólico es mayor en mujeres que en varones (2,5 frente a 2 veces, respectivamente), lo que también se observa con el SMP (2 veces en mujeres y 1,5 en varones) [Fernández-Bergués *et al.*, 2012].



**Figura 12.** Representación gráfica del riesgo coronario en porcentaje, que presentan los pacientes con síndrome metabólico (SM), con síndrome metabólico premórbido (SMP) y sin síndrome metabólico [Fernández-Bergués *et al.*, 2012].

Todo esto hace que el síndrome metabólico se haya convertido en un problema de salud pública, más aún si tenemos en cuenta que el diagnóstico y tratamiento del mismo sea relativamente pobre en Atención Primaria [Barrios *et al.*, 2007], ya que el 43.7% de los diagnósticos no se realizan y el 12,9% está mal diagnosticado.

### **1.10. Ritmos biológicos en la nutrición y metabolismo y el desarrollo de obesidad**

La persistencia a lo largo de la historia de un sistema básico de tres comidas diarias, con pequeñas alteraciones y con interrupciones a media mañana y media tarde, extendido prácticamente a todas las culturas, sugiere que debe responder a un patrón básico determinado endógenamente.

Sin embargo, y mientras que los animales omnívoros poseen mecanismos que regulan el balance entre diferentes tipos de macronutrientes con el fin de conseguir a lo largo del tiempo una dieta equilibrada y que responda a sus necesidades nutricionales, los seres humanos, donde la ingesta se convierte frecuentemente en un acto social, han perdido estos mecanismos de control. Teniendo en cuenta que conforme nos acercamos al momento de dormir la tolerancia a la glucosa empeora y el tránsito gastrointestinal se enlentece, la cena no debería ser abundante ni excesivamente rica en carbohidratos

simples. Por otro lado, durante el desayuno los carbohidratos se procesan mejor y es necesario un importante aporte de energía en forma proteica con el fin de conseguir lo antes posible un estado de alerta que rompa con la inercia de sueño [Madrid y Rol, 2006].

La capacidad sincronizadora de los ciclos de alimentación es muy potente en el caso del hígado y músculo, menos eficaz en otros órganos con el pulmón y escasa en el NSQ [Escobar *et al.*, 2001; Garaulet *et al.*, 2010d]. El NSQ, además de regular diferentes actividades del organismo mediante un mecanismo hormonal, también lo hace a través de vías nerviosas que existen entre el NSQ y corazón, páncreas, hígado o tiroides. El desbalance en los ritmos de los diversos compartimentos también podría favorecer el desarrollo del síndrome metabólico, ya que se puede producir un desfase entre la ingesta de un determinado nutriente y el ritmo de secreción de alguna enzima necesaria para su procesamiento, lo que produce una alteración en la forma en que éste se metaboliza [Madrid y Rol, 2006].

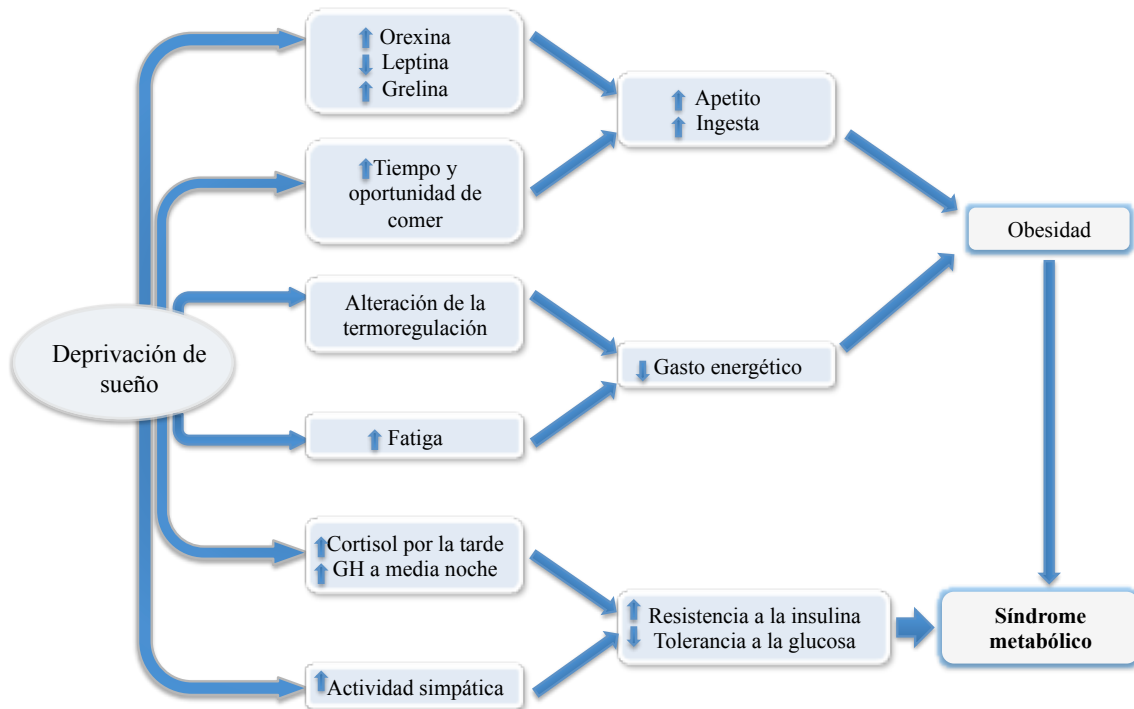
Recientemente, se ha evaluado el papel de la leptina como mediador en el control de la conducta alimentaria. La leptina, producida por los adipocitos, se une a receptores específicos del cerebro mediante receptores hipotalámicos provocando inhibición de la ingesta, descenso del peso corporal y un incremento de la actividad locomotora y termogénesis. En humanos, las concentraciones plasmáticas de leptina fluctúan con un ritmo circadiano cuya acrofase se sitúa alrededor de las 04:00 y su batifase a comienzos de la tarde, de tal forma que, durante la noche actuaría como hormona de la saciedad, favoreciendo el periodo de ayuno y descanso nocturno [Madrid y Rol, 2006]. La obesidad se relaciona con una reducción en la amplitud del ritmo y una atenuación de su pulsatilidad, mostrando la obesidad con predominio androide (más relacionada con el síndrome metabólico) menores amplitudes del ritmo de leptina que la obesidad ginecoide. Así, de forma general se puede decir que las personas con sobrepeso tienen con mayor frecuencia sensación de hambre por la noche que las que tienen normopeso, y además el alimento consumido por la noche induce un incremento del colesterol LDL y un descenso en HDL, lo que junto con el aumento de resistencia a la insulina provoca mayores niveles de glucemia nocturna [Madrid y Rol, 2006; Garaulet y Madrid, 2010a].

La relación entre grasa visceral, leptina y melatonina se aprecia claramente en una rara alteración del comportamiento alimentario, el síndrome del comedor nocturno, en el que los pacientes son típicamente obesos, muestran anorexia por la mañana, hiperfagia por

la tarde-noche e insomnio por la noche. El análisis de su perfil neuroendocrino muestra elevadas concentraciones de cortisol, así como una atenuación de los niveles nocturnos de melatonina y leptina [Madrid y Rol, 2006].

La secreción de las hormonas por parte del organismo podría compararse en este caso con una función de teatro, donde cada actor tiene que aparecer en un determinado momento para realizar su actuación, ya que si apareciera a destiempo, la obra representada perdería su sentido. Esta desincronización entre ritmos o con respecto a los *zeitgebers* es lo que se conoce como cronodisrupción, lo cual puede provocar alteraciones en el estado de salud de los sujetos [Garaulet *et al.*, 2010d]

Con estos antecedentes, cabe pensar que el horario regular de comidas ayuda al mantenimiento de una estructura temporal estable y ordenada también el caso de los humanos; sin embargo cada vez es más frecuente en nuestra sociedad de 24 horas, la alteración de dichos patrones tanto por cuestiones laborales (trabajo a turnos) como de ocio. De hecho, en España se observa una tendencia entre los jóvenes a saltarse comidas y a ingerir alimentos a horas nocturnas. Estudios realizados en universitarios japoneses demuestran que aquellos que tienen un estilo de vida nocturno, los niveles de insulina se disparan por la noche, perdiendo la correlación con la glucemia y provocando la aparición de resistencia a la insulina [Qin *et al.*, 2003]. Este tipo de alteraciones también se observa en los trabajadores a turnos en los que la privación de sueño o el retraso del horario de comidas hacia horas nocturnas, se asocia a un alto riesgo de desarrollar obesidad y varias características del síndrome metabólico como hipertensión, que con mayor frecuencia de lo esperado es de patrón no reductor (*non dipper*), cifras de LDL y de triglicéridos mayores y HDL menores que los trabajadores diurnos, tolerancia a la glucosa disminuida y resistencia a la insulina [Garaulet y Madrid, 2009].

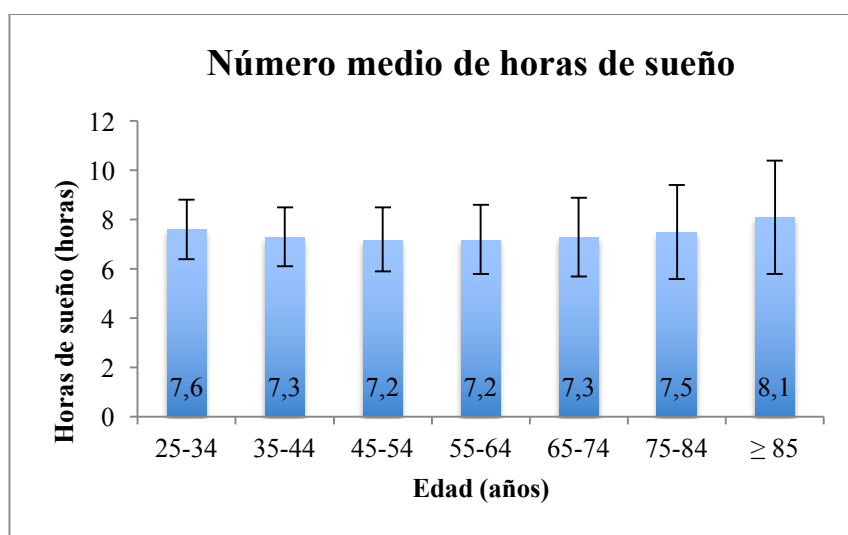


**Figura 13.** Representación esquemática de las posibles vías que llevan a la pérdida de sueño a provocar obesidad y síndrome metabólico [Garaulet *et al.*, 2010e].

Otros factores que provocan cronodisrupción y favorecen la aparición de síndrome metabólico son comer entre horas con frecuencia, reducir la cantidad total de sueño y tener exposición a la luz brillante durante la noche. Existen numerosos estudios epidemiológicos, como los valorados en la revisión de Laposky [Laposky *et al.*, 2008] que ponen de manifiesto que un sueño insuficiente se asocia con el riesgo de sobrepeso u obesidad, entendida ésta como un IMC > 25 [Shigeta *et al.*, 2001], así como con un aumento de grelina y un descenso de leptina [Spiegel *et al.*, 2004; Taheri *et al.*, 2004], lo que provocaría aumento del apetito, especialmente por alimentos ricos en calorías con alto contenido en hidratos de carbono (como se ilustra en la Figura 13) [Garaulet *et al.*, 2010e], mientras que dormir más de 9 horas al día se asociaría a una menor prevalencia de obesidad [Vioque *et al.*, 2000]. No obstante, parece que sueño e IMC seguirían más bien una relación curvilínea en forma de U, con un IMC mínimo cuando el sueño está entre 7 y 8 horas al día [Kirpke *et al.*, 2002; Patel *et al.*, 2004], sobre todo en el caso de las mujeres.



Esta asociación cobra una gran importancia puesto que la privación parcial de sueño ha experimentado un importante aumento en las sociedades modernas desde la segunda mitad del siglo XX. Así en los últimos 40 años, la duración del sueño ha disminuido entre 1,5 y 2 horas por día en la población general de Estados Unidos, es decir, un 25% menos, y el 30% de los americanos reconoce dormir menos de 6 horas al día [Fundación Nacional del sueño, 2003]. En el caso de la sociedad española el tiempo medio de sueño (incluida la siesta) a partir de los 25 años es de  $7,4 \pm 1,5$  horas con una distribución como la que se muestra en la Figura 14 [Encuesta Nacional de Salud, 2012], cuando la recomendación para los adultos de alrededor de 8 horas [Vela Bueno *et al.*, 2007].

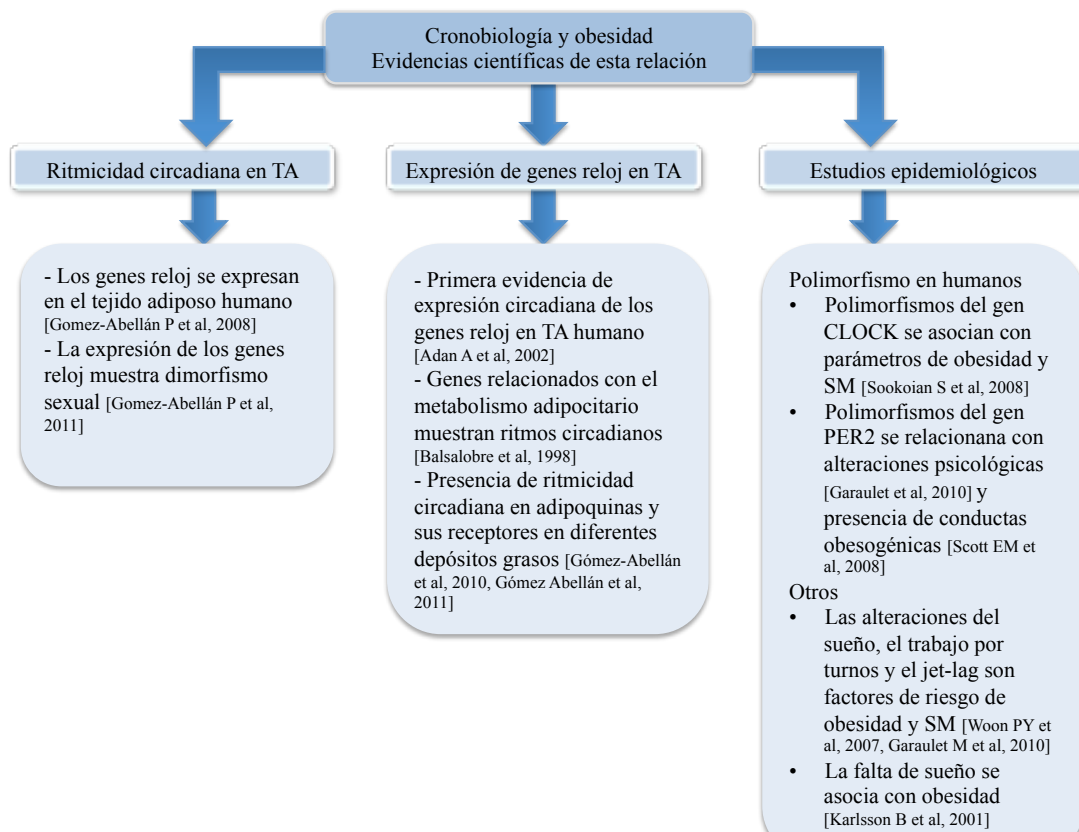


**Figura 14.** Número medio de horas de sueño en mayores de 25 años [Vela Bueno *et al.*, 2007].

Otra patología cuya prevalencia va en aumento y que parece estar relacionada con el síndrome metabólico es la apnea de sueño, que podría incluso considerarse como una manifestación del mismo [Vgontzas *et al.*, 2005]. Además la coexistencia de ambos síndromes implica una potenciación de los riesgos que comparten, como es el de enfermedades cardiovasculares. La apnea del sueño se define por un índice de apnea/hipopnea (número de apneas e hipopneas por hora de sueño) de cinco o más, a lo que se añaden síntomas nocturnos como las pausas respiratorias, ronquidos y perturbación del sueño, y diurnos, como la excesiva somnolencia durante el día. Los principales indicadores poligráficos de gravedad del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) son el propio índice de apnea/hipopnea y las medidas de saturación de

oxígeno arterial [Alcázar JD *et al.* 2012]. Su prevalencia cuando se usan criterios clínicos y poligráficos es del 4% en hombres y 2% en mujeres, mientras que cuando solo se usa el índice de apnea/hipopnea mayor de 5, este porcentaje es 4-5 veces mayor en ambos sexos [Bixler *et al.*, 1998 y 2001]. Al igual que ocurre con el síndrome metabólico, su prevalencia aumenta con la edad y con el IMC, siendo especialmente importante la acumulación de grasa visceral [Vgontzas *et al.*, 2000].

En los últimos años, se han realizado numerosos de estudios [revisados en Gómez-Abellán *et al.*, 2012], que se resumen en la Figura 15, tratando de buscar el origen genético de la vinculación entre las alteraciones del reloj biológico y el desarrollo de obesidad, y del síndrome metabólico, puesto que los sujetos que con mayor frecuencia desarrollan obesidad central, característica de este síndrome, son aquellos que presentan un cronotipo vespertino [Garaulet *et al.*, 2010b].



**Figura 15.** Evidencias científicas de la relación entre cronobiología y obesidad. TA: tejido adiposo; SM: síndrome metabólico. Modificado de [Gómez Abellán *et al.*, 2012].

### **1.11. Importancia del ejercicio físico: Programa de actividad física “Activa”**

En la década de los 50 ya se relacionaba la inactividad física con la mortalidad por enfermedad cardiovascular [Morris *et al.*, 1953]. En 1978 en la Conferencia Internacional sobre Atención Primaria de Salud de Alma-Ata, se expresó la necesidad de buscar estrategias para alcanzar la salud como derecho universal para todo el mundo en el año 2000. Sin embargo no se mencionaba la actividad física como agente protector o promotor de la salud. Fue a mediados de los años 80 donde conceptos como “actividad física” y “alimentación saludable” se hicieron populares para combatir la obesidad, el síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas no transmisibles. De esta forma en el año 2002, la Asociación Americana del Corazón declara la falta de actividad física como factor de riesgo primario para la enfermedad coronaria [*American Heart Association*, 1992]. Este análisis favoreció la divulgación de los beneficios terapéuticos del ejercicio, permitiendo incorporarlo en la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades [Jorquera y Cancino, 2012].

Es por esto que debería ser objeto de “prevención primordial” cuyo objetivo es evitar la aparición y la consolidación de patrones de vida social, económica y cultural que se sabe contribuyen a elevar el riesgo de enfermedad. Este concepto de “prevención primordial” es relativamente reciente, ya que el que se maneja habitualmente en las consultas de Atención Primaria es “prevención primaria”, es decir, inhibir el desarrollo de la enfermedad antes de que se presente.

Por ello, cada vez cobra más importancia la prescripción de actividad física desde los centros de salud, lo que permite hacer un abordaje más completo de estas patologías, sin limitarnos a las consabidas recomendaciones higiénico-dietéticas y el posible tratamiento farmacológico. De hecho, con motivo del Día Mundial de la Actividad Física, que se celebra el 6 de abril, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, semFYC, ha presentado este año un conjunto de recomendaciones e indicaciones para impulsar la prescripción del ejercicio físico desde la Atención Primaria. Como señalan desde esta sociedad científica, el ejercicio físico actúa “como una verdadera polipíldora en temas como la prevención del riesgo cardiovascular, algunas de las enfermedades metabólicas y hasta 26 de las principales patologías” [elmedicointeractivo.com 09/04/2017].

Desde el punto de vista cronobiológico realizar ejercicio físico de forma regular, actúa como sincronizador del sistema circadiano y potencia la robustez de los ritmos manifiestos [Gómez-Abellán *et al.*, 2015]. Además de sus efectos generales sobre la mejora del estado de ánimo y el metabolismo, habría que añadirle la capacidad para reducir la latencia y mejorar la profundidad del sueño [King *et al.*, 1997, Toledo Guimaraes *et al.*, 2008; Reid *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2012]. Por otro lado, si este ejercicio se realiza en exteriores y en compañía, su capacidad sincronizadora se ve potenciada al combinarse con otros sincronizadores como son la exposición a luz brillante y los contactos sociales [Ortiz-Tudela *et al.*, 2012].

Con todos estos antecedentes, en Marzo de 2011, comenzó en los dos centros de Salud de Molina de Segura (Murcia) el programa de actividad física “Activa”, gracias al convenio de la Consejería de Sanidad de la CARM y el Ayuntamiento de Molina.

Este proyecto tenía como objetivo valorar los beneficios de una actividad física programada sobre sujetos de 35 y 65 años con al menos dos factores de riesgo cardiovascular. El programa de actividad física utilizado (cuyos detalles figuran en el Anexo 1) fue diseñado por licenciados en actividad física y deporte especializados en salud, en colaboración con los médicos de familia de estos centros de salud. El programa se desarrolló durante 10 semanas, con 30 sesiones de ejercicio físico de una hora de duración. A lo largo de este tiempo, se trabajaron componentes de resistencia, fuerza y flexibilidad en formato de circuitos alternantes y con intensidades progresivas. [Meseguer *et al.*, 2016].

# 2

## Objetivos

El objetivo principal de este trabajo de investigación es evaluar el estado del sistema circadiano en sujetos diagnosticados de síndrome metabólico y los efectos que sobre la salud circadiana puede tener un programa de intervención con actividad física de 3 meses de duración. Integrados en este objetivo general se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Conocer las características generales de salud de la población estudiada mediante el análisis de su historia clínica y sus problemas de salud al inicio del estudio.
2. Evaluar mediante monitorización circadiana ambulatoria (MCA) el ritmo de temperatura periférica de la muñeca, el patrón circadiano de la actividad y posición corporal, y el patrón de exposición a la luz de los sujetos con síndrome metabólico incluidos en este estudio.
3. Evaluar la posible mejora en el estado del sistema circadiano mediante MCA tras la realización del programa de ejercicio físico.
4. Evaluar si el posible efecto del ejercicio programado en el funcionamiento del sistema circadiano está influido por:

- a. el género,
- b. dormir la siesta,
- c. la existencia de apnea del sueño diagnosticada,
- d. el grado de cumplimiento del programa de actividad física,
- e. el grado de obesidad,
- f. el estatus previo del ritmo de temperatura periférica.

# 3

## Materiales y métodos

### **3.1 Pacientes**

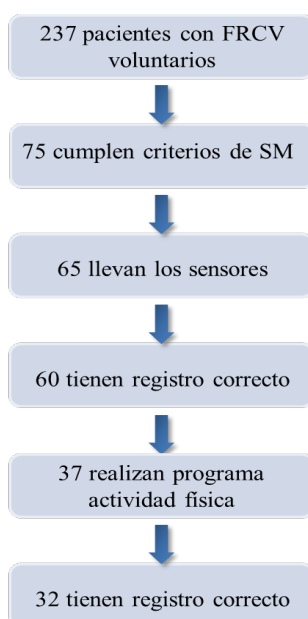
La captación de pacientes para este estudio se hizo desde los dos Centros de Salud de Molina de Segura (Murcia), con la colaboración de médicos y enfermeros voluntarios, de entre aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) que iniciaban el programa de ejercicio físico Activa (Anexo 2).

Se reclutaron 237 pacientes de entre 35 y 65 años dispuestos a colaborar (Figura 16) de los que se revisó la historia clínica que constaba en el programa informático OMI, de uso en los centros de salud, y tras descartar los pacientes con enfermedad psiquiátrica grave y diabetes mellitus ya establecida. Sólo 75 de ellos cumplían los criterios de síndrome metabólico según el ATP III (valorado inicialmente mediante el IMC y no el perímetro abdominal). A todos ellos se les citó en el centro de salud correspondiente, en grupos de 5 personas y se les impartió una breve charla sobre los ritmos circadianos, el propósito del estudio, e instrucciones sobre el uso del material para la monitorización circadiana ambulatoria que iban a utilizar durante la siguiente semana en caso de acceder a entrar en el estudio. También firmaron el correspondiente consentimiento informado (que se incluye en el Anexo 3).

Al finalizar la semana se les volvió a citar para recoger el material. En ese momento, 10 de los participantes reconocieron no haber llevado correctamente los sensores. Tras la

descarga de datos comprobamos que otras 5 personas no habían llevado el sensor el tiempo suficiente por lo que fueron descartados.

De los restantes 60 sujetos, sólo 37 se incorporaron finalmente al programa actividad física “Activa” con un grado de asistencia variable. Al finalizar se repitió el proceso de monitorización circadiana ambulatoria y en esta segunda fase, tras valorar los registros, se descartaron 5 de los sujetos por no haber llevado correctamente los sensores, por lo que finalmente obtuvimos registros valorables de 32 sujetos, 18 hombres y 14 mujeres.



**Figura 16.** Proceso de obtención de pacientes.

## **3.2 Obtención de datos**

### **3.2.1 Temperatura**

Para el registro de la temperatura periférica en la muñeca se utilizó un sensor ThermoChron® iButton, IDC, España (Figura 17). Se trata de un *data logger* miniaturizado (16x6 mm<sup>2</sup>) con capacidad para registrar hasta 2200 datos con la frecuencia programada por el investigador. Una vez completado el registro, los datos se transfieren a un ordenador para su posterior análisis a través de una base lectora y la interfaz de usuario iButtonView. Este sensor ha sido utilizado por diversos estudios [Rutkove *et al.*, 2007; Sarabia *et al.* 2008<sup>a</sup>; Bonmati-Carrión *et al.* 2013 y 2014] y validado por el Laboratorio de Cronobiología de la Facultad de Biología de Murcia en



una población joven constituida por 100 estudiantes universitarios de 20-24 años [Sarabia *et al.*, 2008a]. Las especificaciones del iButton son: un rango de temperatura entre +15 y +46°C y una exactitud de 1°C con una precisión del 0.125°C [Van Marken Lichtenbet *et al.*, 2006]. Con el fin de estandarizar las condiciones de aislamiento del sensor, asegurar un contacto estrecho con la piel y permitir su fácil colocación y retirada, el sensor se coloca en la parte interior de una muñequera deportiva de algodón de un tamaño apropiado al perímetro de la muñeca de cada sujeto.



**Figura 17.** Imagen de un iButton modelo 1921H.

### 3.2.2 Luz

La medida de iluminación ambiental se realizó mediante un sensor de luz Hobo® (*Pendant Temperature/Light Data Logger*) como el que se muestra en la Figura 18, que cuantifica la intensidad luminosa en luxes. El sensor de luz está protegido por una funda de plástico hermética que lo hace resistente al agua. Este *data logger* posee un piloto rojo en su parte delantera que parpadea cada cuatro segundos cuando está operativo. El rango de luz que es capaz de captar está comprendido entre 0 y 320000 luxes. Las lecturas de intensidad son máximas cuando la luz incide directamente en el sensor de medida, reduciéndose cuando la luz se recibe con cierto ángulo. Con el fin de obtener un registro de luz similar a la luz que recibe el paciente durante el estudio, se colocó colgado del cuello a la altura del pecho, por fuera de la ropa [Martínez-Nicolás *et al.*, 2011].



**Figura 18.** Imagen de un sensor de luz Hobo.

### 3.2.3 Actividad y posición

El registro de actividad y posición se realizó mediante un actímetro (Hobo® *Pendant G Acceleration Data Logger*), que es un pequeño dispositivo (Figura 19) similar al sensor de luz, que se coloca en la cara externa del brazo no dominante dispuesto en una banda deportiva. Es un dispositivo piezo-eléctrico que detecta el movimiento y la aceleración en tres direcciones o ejes, traduciéndolo a cuentas digitales que se van almacenando en la memoria interna a intervalos de 30 segundos. Los datos se vuelcan posteriormente a un ordenador mediante una interfaz de usuario [Sadeh y Acebo, 2002].



Figura 19. Imagen de un actímetro Hobo.

### 3.2.4. Integración de variables rítmicas: TAP

El algoritmo TAP se basa en el análisis integrado de tres variables simultáneamente: temperatura periférica de la muñeca (T), actividad motora (A) y posición corporal (P), tal y como ya se ha descrito en la bibliografía [Ortiz-Tudela *et al.*, 2010]. Todas las variables se normalizaron entre valores de 0 y 1 para hacerlas comparables en magnitud. Debido a que la temperatura de la muñeca alcanza su máximo durante la noche cuando los sujetos están dormidos, es decir, al contrario que la actividad y la posición, se recurrió a invertir el valor de la temperatura para que el máximo de las tres variables tuviese lugar durante el sueño. Así, 0 corresponde al descanso y sueño profundo y el 1 a periodos de alta actividad y movimiento. De esta forma podemos discriminar mejor los periodos de sueño, tanto nocturnos como diurnos (siestas).

$$TAP = \frac{(1 - T) + A + P}{3}$$

### 3.3 Diario de sueño

En el diario de sueño (ver Anexo 4) los pacientes anotaron el horario de alimentación, primer contacto social del día, de apagado de luces y despertar. De esta forma podíamos correlacionarlo con los datos de sueño obtenidos mediante los registros simultáneos de temperatura, actividad y posición corporal.

Concretamente, en el caso de la siesta y de los periodos de sueño nocturno anteriores al descanso en la cama, para considerar que si dormía se valoraba el autorregistro de los pacientes, pero también los resultados obtenidos mediante el programa informático Kronowizard (tal y como se indica en el Anexo 5), de forma, que aunque no lo declararan el diario, si se detectaban periodos de sueño en más de 3 días del registro, se consideraba que los sujetos dormían siesta o que dormitaban en el sofá.

### 3.4 Análisis de datos

El análisis de los ritmos circadianos y el cálculo de los índices no paramétricos se realizó mediante la plataforma Kronowizard alojada en el servidor de la Universidad de Murcia (<https://kronowizard.um.es/kronowizard/plataforma.seam>).

Para caracterizar los principales parámetros rítmicos de las variables registradas, se utilizó un análisis no paramétrico. Este permite caracterizar los patrones de exposición a la luz, temperatura de la piel, actividad y posición, cuando las ondas observadas no se ajustan perfectamente a una onda sinusoidal, ya que este análisis no asume el ajuste del ritmo circadiano a la función coseno [Van Someren *et al.*, 1999]. Los principales índices no paramétricos son los siguientes:

- Estabilidad Interdiaria (IS): cuantifica la estabilidad del ritmo entre los distintos días. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$IS = \frac{n \sum_{h=1}^n (\bar{x}_h - \bar{x})^2}{p \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

n: número total de datos
p: número de datos por día
$\bar{x}_h$ : valor medio de ese punto horario
$\bar{x}$ : valor medio del total de datos

Los valores de IS varían entre cero para un ruido gaussiano y uno para una estabilidad interdiaria perfecta, lo que sucede cuando la onda se repite igual cada día.

- Variabilidad Intradiaria (IV): indica la fragmentación del ritmo, y depende de la frecuencia y extensión de transiciones entre los valores altos y los bajos, según la siguiente fórmula:

$$IV = \frac{n \sum_{i=2}^n (x_i - x_{i-1})^2}{(n - 1) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

n: número total de datos  
 $\bar{x}$ : valor medio del total de datos  
 $x_i$ : dato individual

Los valores de IV alcanzan valores cercanos a cero cuando se trata de una onda sinusoidal perfecta y llegan en torno a dos para el caso de un ruido gaussiano. Puede tomar un valor mayor si aparece un componente ultradiano, definido con un periodo de 2 horas.

- Amplitud Relativa (RA): en principio este índice se desarrolló para el análisis de la actividad motora y hace referencia a la diferencia entre el máximo y el mínimo del ritmo.

$$RA = \frac{M10 - L5}{M10 + L5}$$

M10: media de 10 horas consecutivas de valores más altos  
 L5: media de 5 horas consecutivas de valores más bajos

Sin embargo, el ritmo circadiano de temperatura periférica es exactamente el opuesto al de actividad, de modo que la fórmula utilizada queda de la siguiente forma:

$$RA = \frac{L10 - M5}{L10 + M5}$$

L10: media de 10 horas consecutivas de valores más bajos  
 M5: media de 5 horas consecutivas de valores más altos

M10 y M5, y L10 y L5 hacen referencia, por tanto, a la media de las 10 horas, ó 5 horas, consecutivas de valores más altos (M) o más bajos (L), respectivamente. También se considera a qué hora se encuentra el valor central de estos índices

(HM10 y HM5, y HL10 y HL5, respectivamente), utilizándose como indicadores de fase circadiana.

- Índice de la Función Circadiana (CFI) [Ortiz-Tudela *et al.*, 2010]: es un intento de caracterizar con un solo valor el grado de robustez de los ritmos de un sujeto. Incorpora 3 parámetros, IV, IS y RA. Los valores IV se invierten y normalizan entre 0 y 1, siendo 0 una señal de ruido y 1 una curva sinusoidal perfecta. De este modo, el CFI al ser calculado como promedio de estos tres parámetros puede oscilar entre 0 (ausencia de ritmicidad circadiana) y 1 (ritmo circadiano robusto).

Por otro lado, la onda promedio es la representación gráfica de la media aritmética de cada una de las fases del ritmo y permite observar el perfil característico del ritmo para un determinado periodo.

El almacenamiento y análisis de los datos se realizó mediante el programa Microsoft Excel del paquete de programas Microsoft Office XP Profesional (Microsoft Corp., EEUU). Para las comparaciones dos a dos se utilizó el test estadístico de la *t* de Student pareada con un intervalo de confianza de 0,95. Para determinar el efecto de las variables tiempo (pre y post tratamiento), género, SAHS, siesta y asistencia sobre IS, IV, CFI, HM5, VM5, HL10 y VL10, se realizó un análisis multivariante con un modelo de efectos mixtos. La influencia del nivel de asistencia en las modificaciones de temperatura tras el ejercicio se valuó mediante un ANOVA de medidas repetidas y test Bonferroni *post hoc* para las comparaciones entre grupos. En todos los casos el nivel de significación se estableció en  $p < 0,05$ . También se realizó la correlación lineal entre M5 y HM5 y el PA e IMC antes y después de la intervención

### **3.5 Aspectos éticos y legales**

Este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con las normas de la Declaración de Helsinki (1964) y con la normativa vigente. Este proyecto de investigación fue valorado y aprobado por el Comité Ético del Hospital Morales Meseguer (Anexo 6). Los sujetos incluidos en el mismo recibieron información del propósito del estudio y su carácter voluntario, así como que su participación en esta investigación no les supondría ningún gasto, incluyendo la posible pérdida o rotura de los sensores. Además

se les informó de que este estudio era completamente independiente del “Programa de Activa” en el que les habían propuesto participar.

El día de la entrega de los sensores se solicitó a los participantes que firmaran el consentimiento informado, cuyo modelo se adjunta (Anexo 3).

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica. Los datos recogidos para el estudio están identificados mediante un código y sólo el investigador principal puede relacionar los datos con su historia clínica.

# 4

## Resultados

### ***4.1. Características generales de la población estudiada***

En primer lugar analizamos las características generales de nuestra población considerando el género, obteniendo unos resultados muy homogéneos respecto a la edad como se puede ver en la Tabla 5. Puesto que se trataba de pacientes con síndrome metabólico, también evaluamos su índice de masa corporal (IMC), que se encontraba tanto en hombres como en mujeres en valores de obesidad ( $IMC > 30$ ), y su perímetro abdominal, con valores muy por encima de los valores de referencia a partir de los cuales se considera obesidad abdominal y aumento del riesgo cardiovascular (102 cm en hombres y 88 cm en mujeres).

Se analizaron otros factores de riesgo cardiovascular según los datos que constaban en su historia clínica y los cuestionarios que se les hizo rellenar, que quedan también resumidos en la Tabla 5. La patología más frecuente fue la dislipemia, con valores de HDL colesterol de  $43,9 \pm 2,5$  mg/dl en hombres y  $55,6 \pm 4$  mg/dl en mujeres, es decir, ligeramente por encima del límite considerado como criterio de síndrome metabólico ( $\leq 40$  mg/dl en hombres y  $\leq 50$  mg/dl en mujeres). Pero hay que tener en cuenta que el 27,7% de los hombres y el 50% de las mujeres estaban tomando en ese momento algún

fármaco para tratarlo, lo que también constituye en sí mismo un criterio de síndrome metabólico.

**Tabla 5. Características generales de los pacientes del estudio (18 hombres y 14 mujeres).**

	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Edad (años)	54,2 ±1,9	53,4±2,8	53,8±2,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,7±1,0	30±1,6	30,8±1,3
PA (cm)	110,4±3,2	100,5±3,9	105,4±3,5
Dislipemia	61,1%	71,4%	66,2%
Hipertrigliceridemia	72%	28,5%	50,2%
Hipertensión	55,5%	57,1%	56,3%
Hiperglucemia	66,6%	42,8%	54,7%
SAHS	38,8%	7%	22,9%
Tabaquismo	38,8%	35%	36,9%

Los valores se expresan como media ± EEM o como porcentaje.

La hipertrigliceridemia resultó especialmente frecuente en los hombres, con valores de triglicéridos de 213,4±24,6 mg/dl frente a los 153,3±25,3 mg/dl de las mujeres, es decir, por encima de los 150 mg/dl que se consideran criterio de síndrome metabólico, y ello a pesar de que el 22,5% de los hombres tomaban fármacos para tratar la hipertrigliceridemia, mientras que ninguna mujer lo hacía.

Los valores medios de presión arterial sistólica en hombres y mujeres, respectivamente, fueron de 140,8±3,9 mmHg y 136,6±6,4 mmHg, y de 85,5±2,9 mmHg y 80±3,4 mmHg para la presión arterial diastólica, de nuevo a pesar de que el 50% de los sujetos de ambos sexos tomaban tratamiento.

Para este estudio se descartaron, como ya comentamos, los pacientes con diabetes diagnosticada, pero sí que se incluyeron aquellos que tenían una glucosa basal o una sobrecarga oral de glucosa alterada. Los valores medios de glucemia fueron de 114,8±7 mg/dl para los hombres y 98,4±3,7 mg/dl para las mujeres. El 27,7% de los hombres recibían tratamiento, mientras que ninguna mujer lo hacía.

También analizamos la incidencia de la apnea del sueño, que con frecuencia aparece en sujetos con síndrome metabólico, y el tabaquismo (fumadores activos o que habían

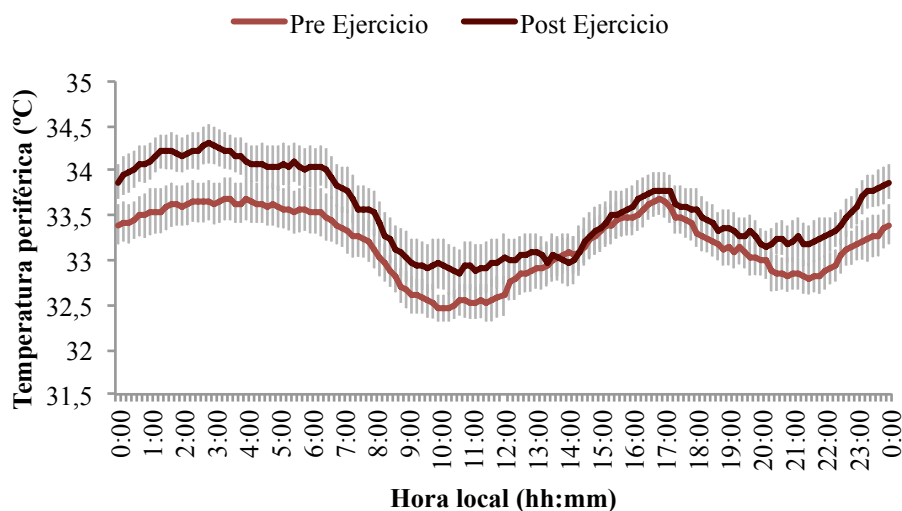


abandonado el hábito hacía menos de 6 meses), que en ambos casos alcanza casi el 40% de los hombres.

Por último, se analizó el tipo de actividad física que realizaban los pacientes antes de entrar en el programa “Activa”. El 45,5% de los hombres y el 64,3% de las mujeres declaraban no realizar ningún tipo de actividad física. De entre los sujetos activos, el 50% de los hombres decían salir a caminar al menos 3 días por semana, frente al 28,5% de las mujeres. El 5% de los hombres practicaban natación 2-3 días por semana. El 14% de las mujeres hacían algún tipo de gimnasia 3-4 días por semana y el 11,1% de los hombres salían con la bicicleta 2-3 días por semana.

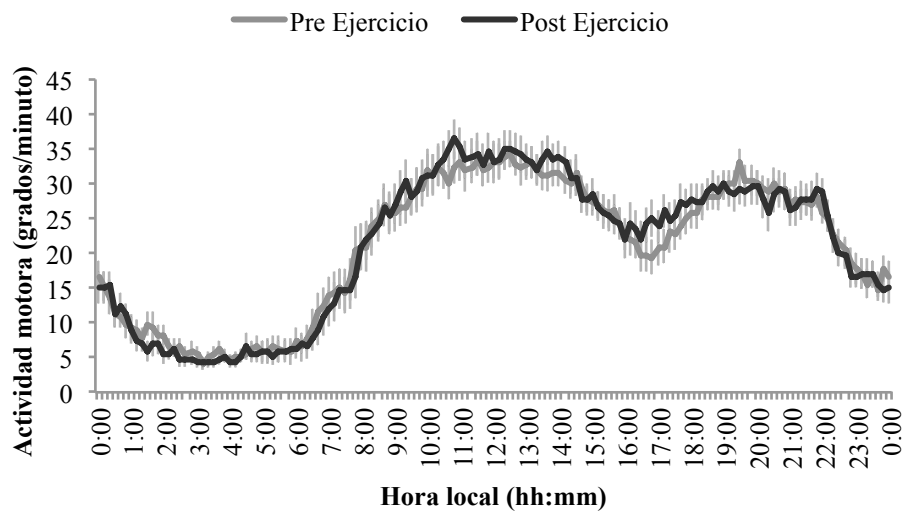
#### **4.2. Caracterización del ritmo circadiano de los sujetos con síndrome metabólico y sus modificaciones tras la actividad física programada**

Se analizaron de forma conjunta los ritmos individuales, tanto día a día como el promedio de la semana de la temperatura periférica, actividad motora, posición, la variable integrada TAP, el patrón de sueño y la exposición a la luz en esta población antes y después de someterse al programa de actividad física.



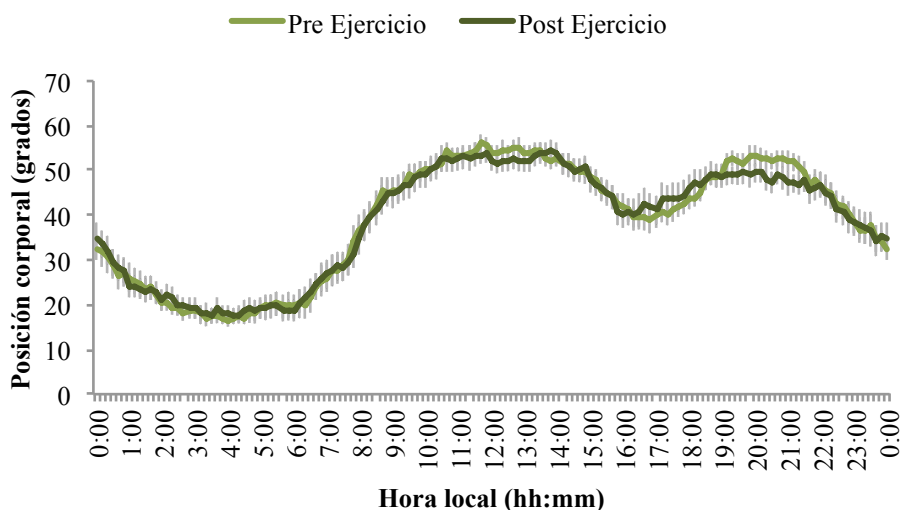
**Figura 20.** Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica de la piel de los sujetos con síndrome metabólico antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa” (n=32). Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

La temperatura periférica de la piel (Figura 20), como era de esperar, aumenta al inicio de la noche, manteniéndose elevada durante el periodo nocturno, y desciende a primera hora de la mañana, coincidiendo con el despertar. También se observa una elevación postprandial que podría deberse a la siesta, y que antes del ejercicio, alcanza valores incluso superiores a los nocturnos. Aunque la amplitud antes y después del ejercicio es similar, de  $1,3^{\circ}\text{C}$ , el valor medio de temperatura tras el ejercicio tiende a elevarse ( $33,2\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  vs  $33,5\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ ).



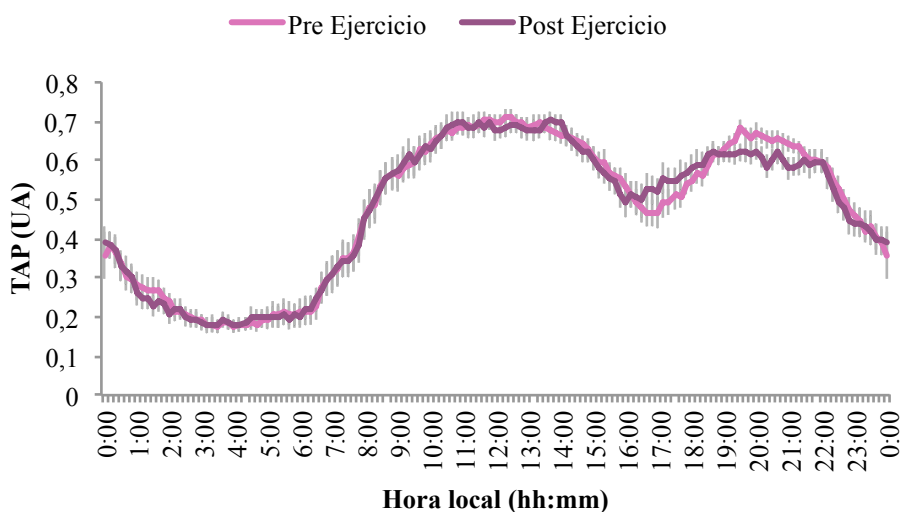
**Figura 21.** Promedio de las ondas medias diarias de la actividad motora de los sujetos con síndrome metabólico antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa” (n=32). Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

La actividad motora (Figura 21) presenta valores elevados durante el día y mínimos durante la noche, en el periodo de descanso nocturno, junto con un descenso postprandial que podría corresponder a la siesta. Aunque las curvas correspondientes a antes y después del programa prácticamente se solapan, sí destaca un ligero aumento de actividad tras realizar el programa de ejercicio en la hora de la siesta.



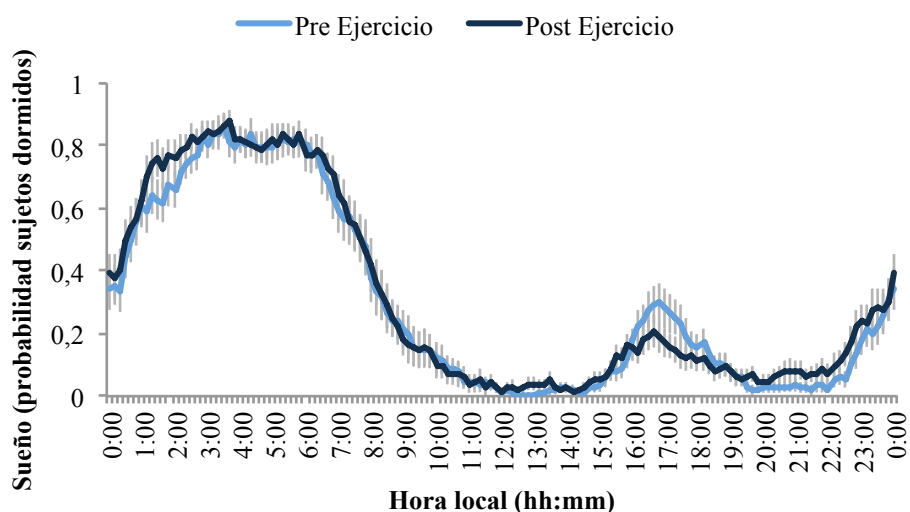
**Figura 22.** Promedio de las ondas medias diarias de la posición corporal de los sujetos con síndrome metabólico (SM) antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa” (n=32). Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

La curva media del ritmo de posición (Figura 22) es muy similar a la de actividad, alcanzando valores más bajos cuando el individuo está en reposo, fundamentalmente durante la noche, y elevados durante el día, así como periodo en posición semireclinada que coincide con la hora de la siesta. Nuevamente las curvas de antes y después del ejercicio se solapan.



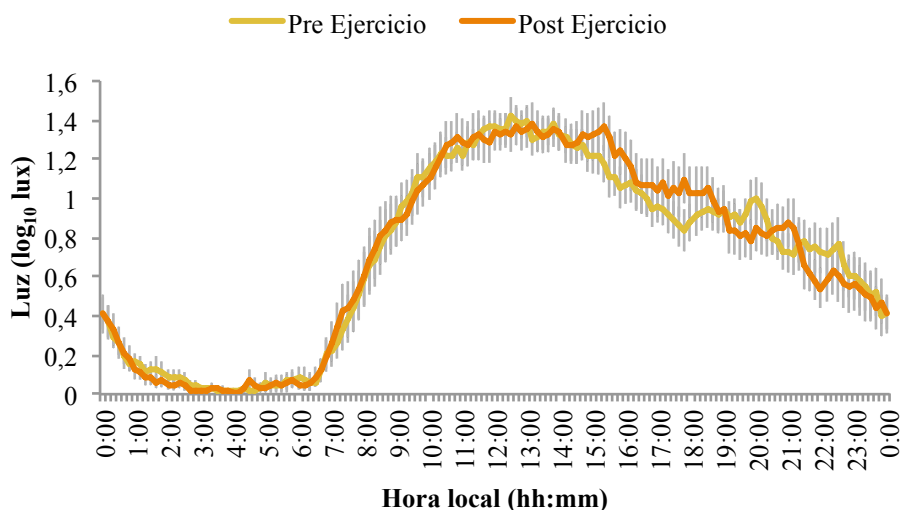
**Figura 23.** Promedio de las ondas medias diarias del TAP de los sujetos con síndrome metabólico (SM) antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa” (n=32). Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

La variable integrada TAP (Figura 23) es capaz de diferenciar mejor, tanto el reposo nocturno como el reposo diurno (siestas), que las anteriores variables por separado [Ortiz-Tudela *et al.*, 2014], ya que potencia la coincidencia de la mínima actividad, posición horizontal y máxima temperatura para definir el periodo de descanso. En este caso, obtenemos curvas muy similares a las de posición, con valores bajos durante la noche y elevados durante el día, incluyendo un pequeño descenso que aparece sobre las 16 horas, que coincidiría con la siesta.



**Figura 24.** Promedio de las ondas medias diarias de sueño de los sujetos con síndrome metabólico antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa” (n=32). Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

En esta gráfica (Figura 24) se muestra la probabilidad de que los sujetos estén durmiendo a las diferentes horas del día, de tal forma que 1 indica que todos los sujetos estarían durmiendo a la vez. Se observa que los sujetos inician su periodo de sueño sobre las 22h y se levantan a partir de las 6:30h. También se aprecia que tras la realización del programa de ejercicio un menor número de sujetos duermen la siesta.



**Figura 25.** Promedio de las ondas medias diarias de la exposición a luz de los sujetos con síndrome metabólico antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa” (n=32). Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

La exposición a la luz (Figura 25) es relativamente baja durante la noche y moderadamente elevada durante el día. Es a partir de las 7 de la mañana, aproximadamente, cuando se observa el aumento de la exposición, y posteriormente una disminución progresiva de la intensidad de la iluminación a lo largo del día. En este caso la exposición a la luz por la tarde tiende a ser ligeramente superior después de realizar el programa de actividad física, mientras que los valores a última hora de la noche son ligeramente inferiores respecto a los obtenidos antes del ejercicio.

El análisis no paramétrico de los patrones de las variables registradas se realizó mediante la plataforma de análisis online Kronowizard, y se resume en la Tabla 6.

La temperatura periférica presenta una baja estabilidad interdiaria (IS) antes de la intervención, mejorando posteriormente sin alcanzar los niveles normales obtenidos de sujetos de la misma edad sin síndrome metabólico ( $0,40 \pm 0,02$ ) como se puede observar en el Anexo 7 y sin que la mejora sea estadísticamente significativa. Además presentan poca fragmentación del ritmo que sí aumenta significativamente tras el ejercicio. El centro de la noche, que se corresponde con el valor de M5, se encuentra muy adelantado con respecto a los valores normales ( $02:16 \pm 00:26$  hh:mm), mejorando tras el ejercicio, ya que se retrasa, pero sin llegar a ser significativo, debido a la alta dispersión. Lo

mismo sucede con el centro del día, que aunque se retrasa tras la intervención, no alcanza el rango de normalidad ( $13:59\pm 00:30$  hh:mm). Tras el ejercicio el valor de la noche es ligeramente inferior a lo normal ( $34,69\pm 0,12^{\circ}\text{C}$ ), mientras que el valor del día se encuentra dentro de la normalidad.

La actividad presenta una estabilidad interdiaria (IS) normal ( $0,24\pm 0,01$ ), tanto antes como después del ejercicio. El centro del día se adelanta ligeramente tras el ejercicio, sin alcanzar la significación estadística, igual que ocurre con la variable posición. Sin embargo la fragmentación (IV), a pesar de aumentar significativamente tras el programa sigue siendo muy inferior de la que presentan sujetos de la misma edad sin síndrome metabólico ( $0,22\pm 0,02$  vs  $1,06\pm 0,01$ , ver Anexo 7)

En el sueño existen pocas modificaciones tras la actividad física, aunque se observa un ligero adelanto del centro del día tras la intervención. Sin embargo el centro de la noche, que se encuentra dentro de la normalidad ( $03:56\pm 0:11$  hh:mm), dista mucho del centro de la noche del ritmo de temperatura distal.

La luz no presenta diferencias significativas tras la intervención, ni tampoco la variable integrada TAP.

De forma resumida, podemos indicar que tras la intervención, los valores de temperatura aumentan a lo largo de todo el día, duermen menos siesta, se acuestan un poco antes, sin que se modifique la hora de levantarse, y aumenta ligeramente la exposición a la luz por la tarde.

**Tabla 6. Análisis no paramétrico de los ritmos de temperatura, actividad motora, posición, TAP, sueño y luz (n=32).**

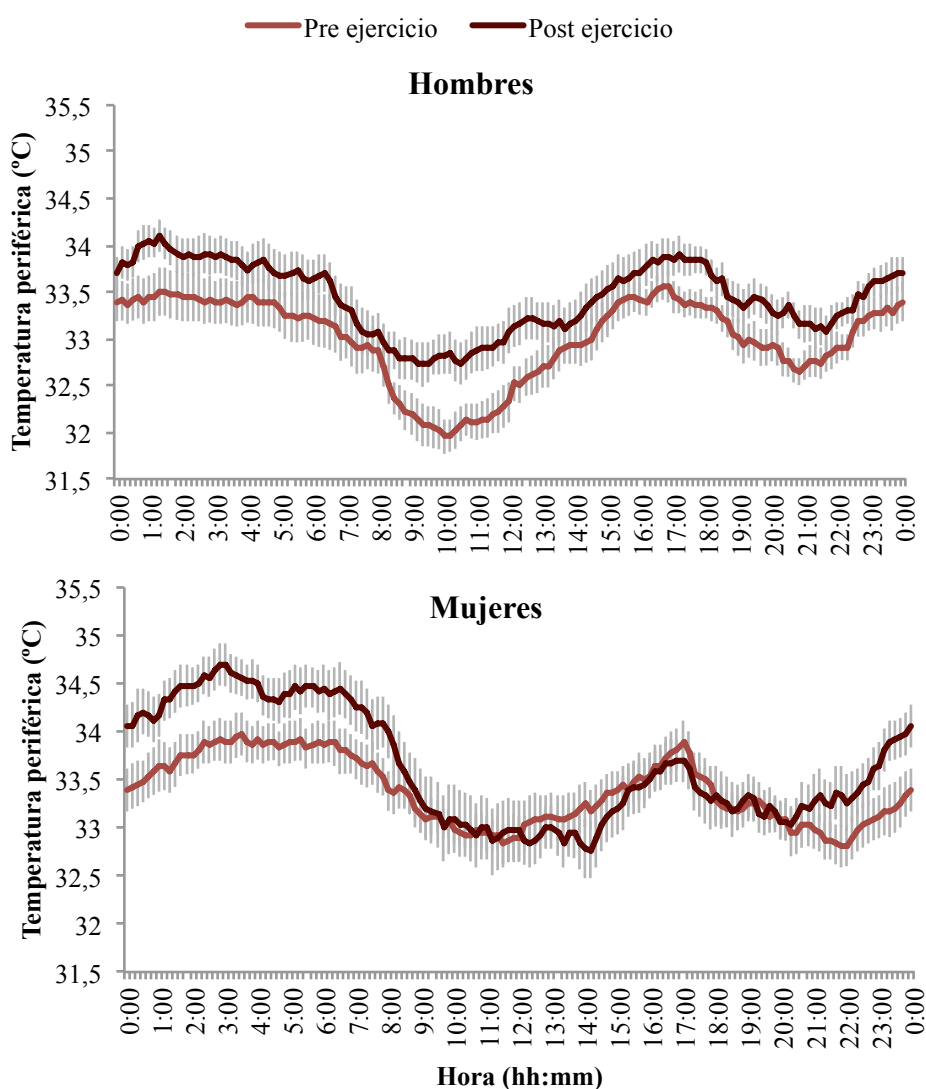
	Temperatura		Actividad		Posición		TAP		Sueño		Luz	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>IS</b>	0,24 ± 0,03	0,33 ± 0,03	0,25 ± 0,01	0,26 ± 0,01	0,42 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,53 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,58 ± 0,02	0,39 ± 0,02	0,45 ± 0,02
<b>IV</b>	0,13 ± 0,02	<b>0,22 ± 0,02**</b>	1,02 ± 0,02	1,00 ± 0,02	0,42 ± 0,02	0,44 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,34 ± 0,02	0,41 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,32 ± 0,02	0,33 ± 0,02
<b>RA</b>	0,02 ± 0,016	0,02 ± 0,017	0,71 ± 0,03	0,76 ± 0,02	0,50 ± 0,02	0,48 ± 0,03	0,56 ± 0,02	0,57 ± 0,02	0,83 ± 0,02	0,86 ± 0,01	0,95 ± 0,02	0,97 ± 0,02
<b>CFI</b>	0,40 ± 0,01	0,41 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,57 ± 0,01	0,56 ± 0,02	0,64 ± 0,01	0,65 ± 0,02	0,73 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,73 ± 0,01	0,75 ± 0,01
<b>Centro Noche</b>	00:25±00:53	01:31±00:44	04:10±00:14	04:11±00:14	04:08±00:13	04:33±00:27	04:09±00:13	04:05±00:14	04:10±00:13	04:05±00:13	03:46±00:13	03:51±00:14
<b>Valor Noche</b>	34,06 ± 0,12	34,33 ± 0,13	4,95 ± 0,47	4,25 ± 0,36	16,92 ± 0,91	17,39 ± 1,07	0,64 ± 0,01	0,64 ± 0,01	0,82 ± 0,02	0,84 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,02 ± 0,01
<b>Centro Día</b>	10:54±00:49	12:40±00:40	15:52±00:44	14:36±00:23	15:22±00:41	14:13±00:23	14:21±00:21	14:21±00:21	15:24±00:41	14:28±00:18	14:34±00:18	14:19±00:16
<b>Valor Día</b>	32,66 ± 0,13	33,01 ± 0,14	29,6 ± 0,95	30,84 ± 1,11	50,08 ± 1,07	49,77 ± 1,31	0,18 ± 0,01	0,18 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,06 ± 0,01	1,19 ± 0,05	1,25 ± 0,06

Todos los valores se expresan como media ± EEM. Pre: antes del ejercicio. Post: después del ejercicio. IS: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: amplitud relativa. CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora central de las 5 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora central de las 10 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Valor noche VL5/VM5: valor medio de la variable para L5 o M5 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Valor día (VM10/VL10) valor medio de la variable para M10 o L10 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Con \*\* se indica diferencia significativas entre antes y después de la intervención (*t* de Student, *p*< 0,01). RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias en el caso de la temperatura periférica.

### 4.3. Evaluación de la posible influencia del género en el efecto del ejercicio programado sobre el sistema circadiano

Dado que la respuesta al programa podría verse influida por el género, una vez descrita nuestra población, analizamos de forma separada hombres y mujeres antes y después del ejercicio.

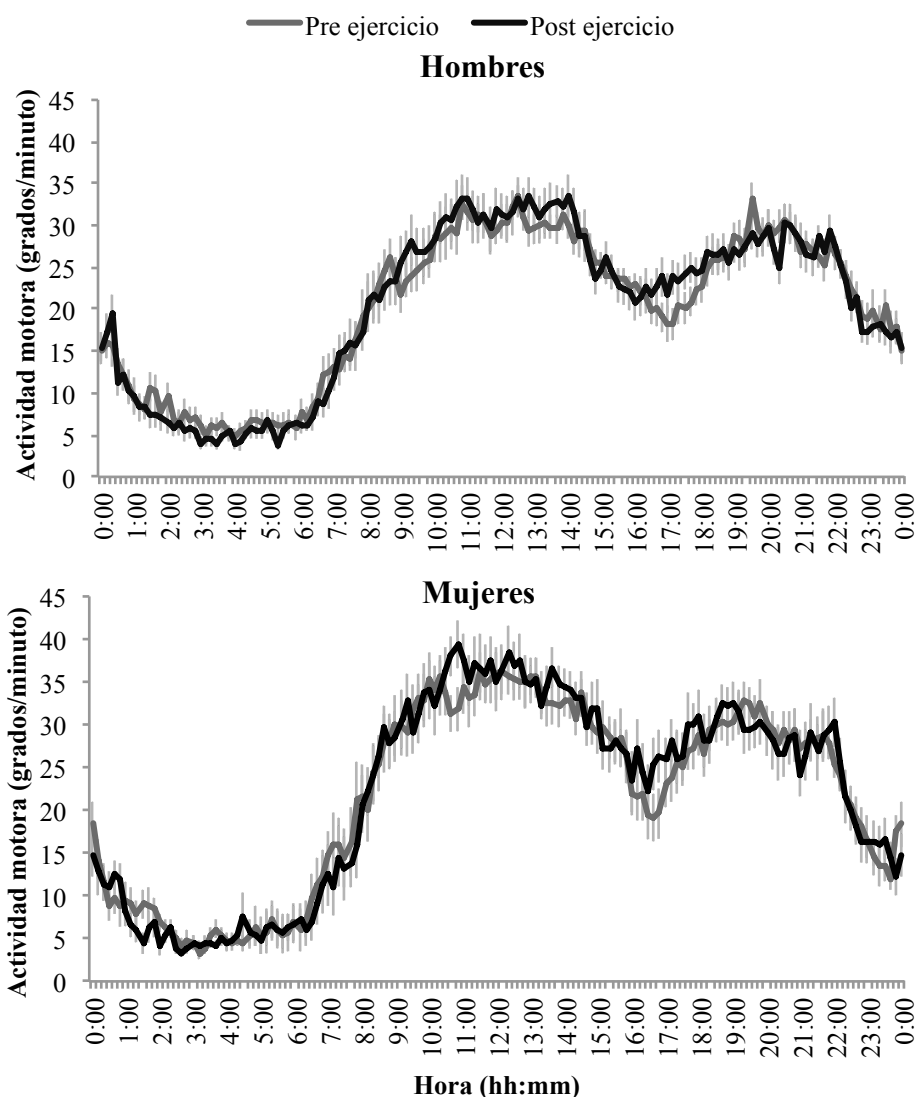
El patrón circadiano de temperatura de la piel en función del género (Figura 26), se desplaza en el caso de los hombres a valores superiores, disminuyendo la amplitud tras la realización del programa, mientras que en las mujeres el aumento de temperatura sólo se produce por la noche.



**Figura 26.** Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica de hombres (n=18) y mujeres (n=14) con síndrome metabólico, antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM

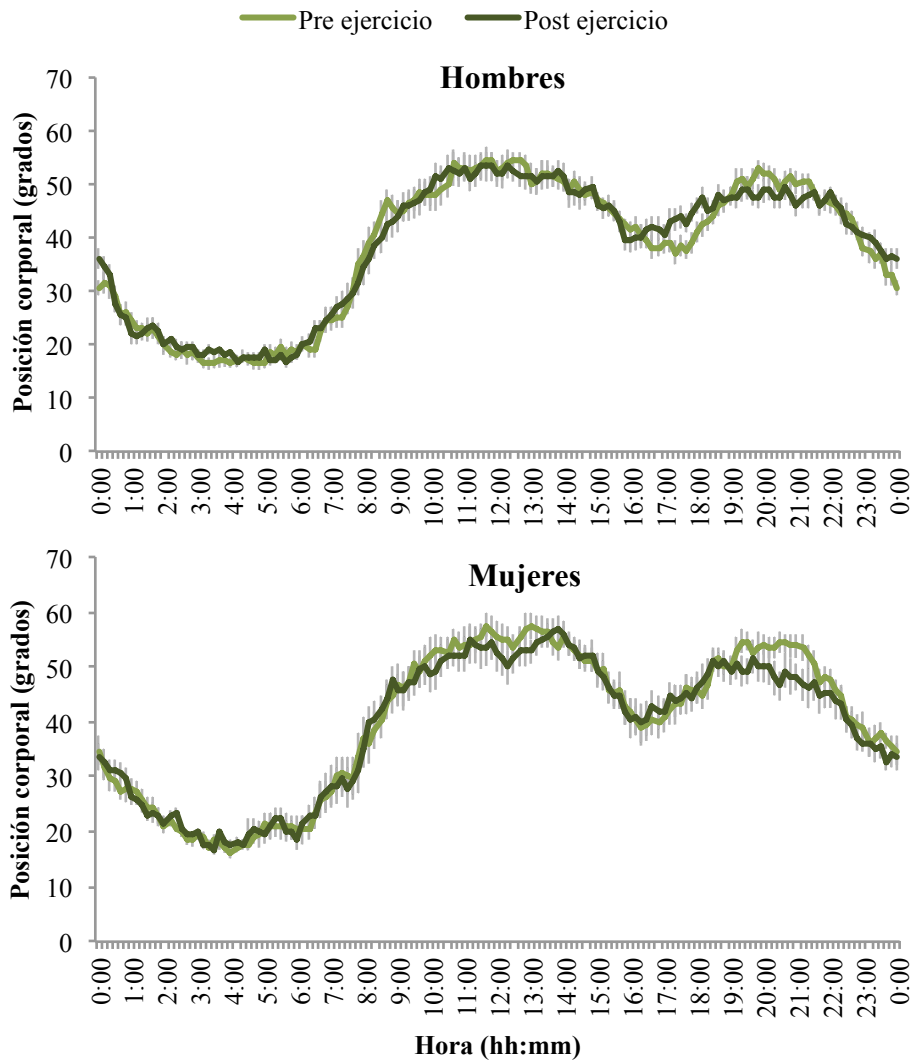


En cuanto a la actividad (Figura 27), los perfiles apenas se modifican y tanto en hombres como mujeres, tan sólo se produce un ligero aumento de la actividad a las 16 horas, es decir a la hora en la que solían dormir la siesta antes de entrar en el programa.



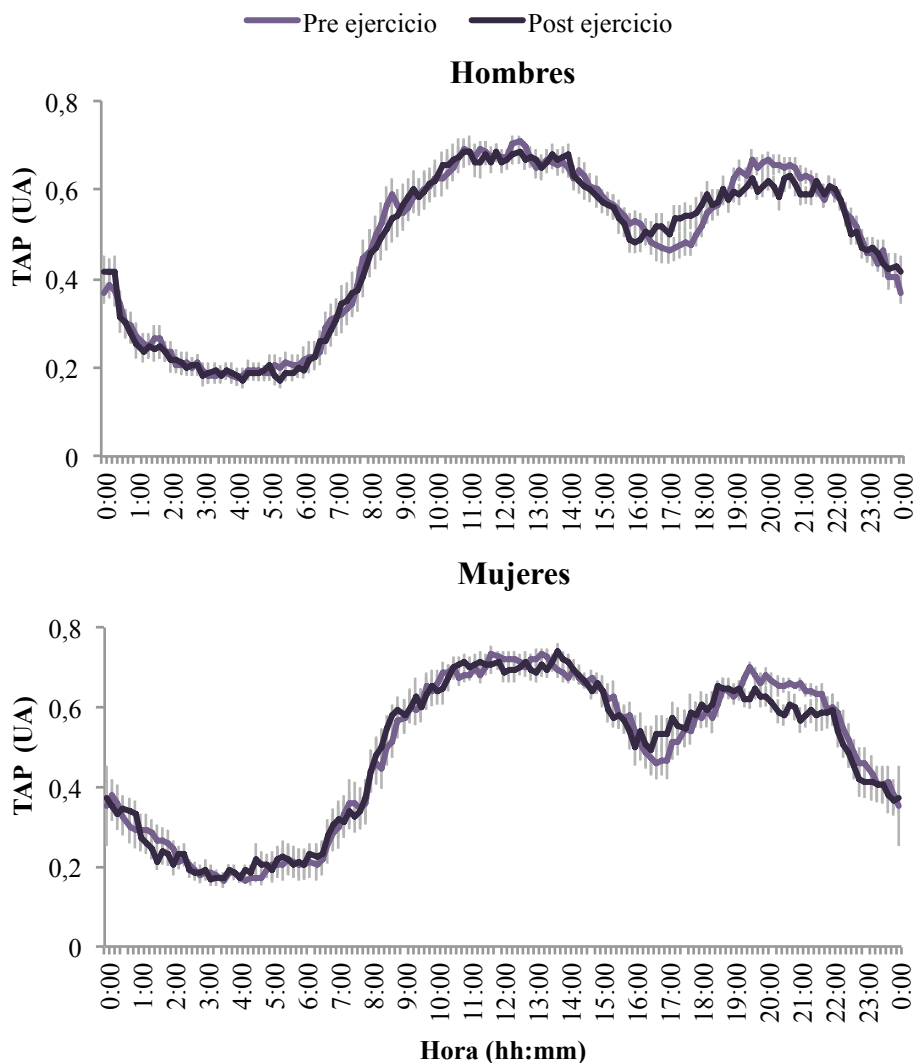
**Figura 27.** Promedio de las ondas medias diarias de la actividad de hombres (n=18) y mujeres (n=14) con síndrome metabólico, antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

El patrón de la posición corporal (Figura 28) tampoco evidencia importantes diferencias en función del género, salvo que los hombres después de la intervención tienden a recostarse menos a la hora de la siesta. Este cambio no se observa en las mujeres, en las que la posición es más reclinada por la tarde-noche tras el programa de ejercicio.



**Figura 28.** Promedio de las ondas medias diarias de la posición corporal de hombres (n=18) y mujeres (n=14) con síndrome metabólico, antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

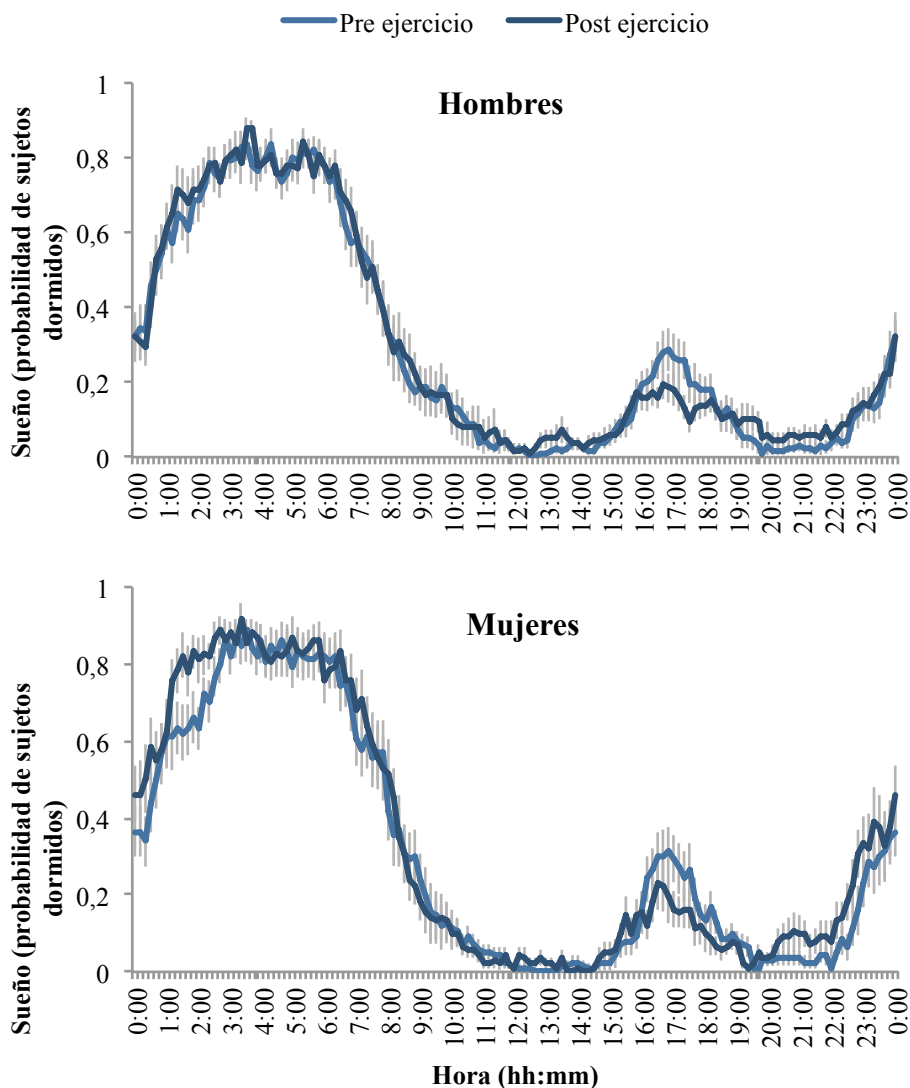
El patrón de la variable integrada TAP (Figura 29), es similar en ambos sexos, con lo que tal y como ya se había indicado, disminuye ligeramente por la tarde tras el programa de actividad física.



**Figura 29.** Promedio de las ondas medias diarias de TAP de hombres (n=18) y mujeres (n=14) con síndrome metabólico, antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Según el patrón de sueño inferido (Figura 30) del TAP, tras la intervención se observa que en los hombres apenas cambia el perfil durante la noche, mientras que en las mujeres se produce un ligero adelanto de la hora de ir a dormir y un aumento del tiempo en el que la probabilidad de encontrar a los sujetos dormidos es máxima, lo que se confirma por el aumento en la duración del sueño, tanto estimado como declarado en los diarios de sueño (Tabla 7).

El número de interrupciones de más de 15 minutos durante el sueño nocturno, apenas muestra diferencias entre antes y después del ejercicio ni en hombres ni en mujeres (Tabla 7).



**Figura 30.** Promedio de las ondas medias diarias de sueño de hombres (n=18) y mujeres (n=14) con síndrome metabólico, antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

La intervención, según se aprecia en la Tabla 7 afectó al hábito de la siesta, ya que un 30% de los hombres que dormían la siesta antes de la intervención dejaron de hacerlo, mientras que en las mujeres este hábito prácticamente no se modificó. Sin embargo, tras el ejercicio se duplicó el porcentaje de hombres que se quedaban dormidos antes de acostarse en la cama, por ejemplo, por quedarse dormidos en el sofá, mientras que en las mujeres disminuyó, y si bien también adelantan la hora de irse a la cama ninguna de estas modificaciones fue estadísticamente significativa. Estos resultados difieren de la onda media de sueño (Figura 30), ya que se obtienen de los registros individuales de los

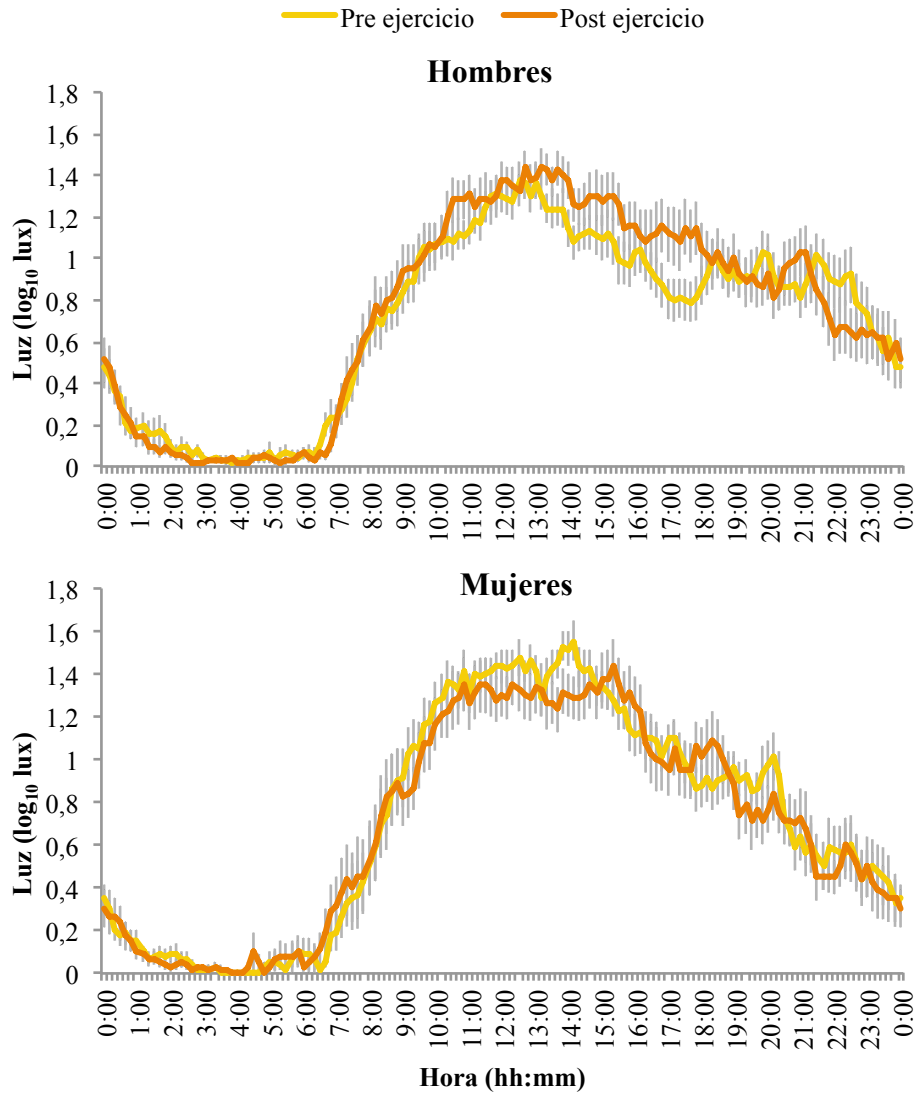
pacientes, de forma que aunque no lo reflejaron en sus diarios de sueño, si se observaban otros periodos de sueño según lo inferido por el programa informático en más de 3 días de registro, se consideraba que dormían siesta o dormitaban en el sofá.

**Tabla 7. Resumen de los datos de sueño en función del género antes y después de la intervención.**

	HOMBRES ANTES	HOMBRES DESPUÉS	MUJERES ANTES	MUJERES DESPUÉS
Sueño nocturno declarado	07:01±0:16	07:06±0:14	07:08±0:13	07:31±0:17
Sueño nocturno estimado	07:13±0:11	07:33±0:14	07:47±0:16	08:15±0:19
Interrupciones > 15'	3,19±0,2	3,12±0,2	3,44±0,3	3,39±0,4
Siesta	61%	29,4%	57%	54,5%
Otros periodos de sueño	11%	25,3%	42,8%	27,2%

Los valores se expresan como media en hh:mm ± EEM y como porcentaje. Hombres n=18, mujeres n=14.

La exposición a la luz (Figura 31) disminuye progresivamente a lo largo del día tanto en hombres como en mujeres, y es sobre las 2 de la mañana cuando el 100% de los sujetos están en oscuridad. En el caso de los hombres sí se modifica tras la intervención, de forma que aumenta por la tarde tras el ejercicio, pero no en mujeres en las que incluso en algunos momentos la exposición es ligeramente inferior tras la realización del programa.



**Figura 31.** Promedio de las ondas medias diarias de luz de hombres (n=18) y mujeres (n=14) con síndrome metabólico, antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Para caracterizar los patrones de las diferentes variables se realizó un análisis no paramétrico gracias a la plataforma Kronowizard, que se resume en las siguientes tablas.

**Tabla 8. Cuadro resumen del análisis no paramétrico de la temperatura, actividad motora, posición, TAP, sueño y luz en hombres (n=18).**

	Temperatura		Actividad		Posición		TAP		Sueño		Luz	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>IS</b>	0.26 ± 0.05	0.27 ± 0.03	0.24 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.03	0.51 ± 0.03	0.53 ± 0.03	0.56 ± 0.03	0.55 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.44 ± 0.03
<b>IV</b>	0.12 ± 0.02	<b>0.22 ± 0.03**</b>	1.07 ± 0.02	1.05 ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.41 ± 0.02	0.41 ± 0.03	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.02
<b>RA</b>	0.22 ± 0.02	<b>0.16 ± 0.01*</b>	0.69 ± 0.03	0.74 ± 0.03	0.50 ± 0.02	0.49 ± 0.04	0.55 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.83 ± 0.02	0.85 ± 0.02	0.92 ± 0.03	0.95 ± 0.03
<b>CFI</b>	0.41 ± 0.01	0.39 ± 0.00	0.46 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.57 ± 0.02	0.57 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.64 ± 0.02	0.73 ± 0.02	0.73 ± 0.01	0.71 ± 0.02	0.75 ± 0.02
<b>Centro Noche</b>	21:33±01:17	23:44±01:06	04:12±00:20	04:21±00:22	04:09±00:19	04:53±00:19	04:07±00:19	04:15±00:20	04:12±00:18	04:17±00:20	03:49±00:16	04:07±00:19
<b>Valor Noche</b>	33.90 ± 0.17	34.12 ± 0.17	5.31 ± 0.74	4.45 ± 0.61	16.21 ± 1.05	17.36 ± 1.70	0.18 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.81 ± 0.02	0.81 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.03 ± 0.02
<b>Centro Día</b>	10:14±00:38	11:23±00:52	15:30±00:41	14:45±00:29	14:24±00:23	14:24±00:44	14:26±00:24	14:23±00:26	15:10±00:29	14:23±00:25	15:10±00:26	14:29±00:25
<b>Valor Día</b>	32,46 ± 0.16	<b>33.02 ± 0.19*</b>	28,06 ± 0,73	29,15 ± 1,41	48.82 ± 1.29	49.12 ± 1,60	0.62 ± 0.01	0.62 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	1.13 ± 0.06	1.27 ± 0.08

Todos los valores se expresan como media ± EEM. Pre: antes del ejercicio. Post: después del ejercicio. IS: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: amplitud relativa. CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora central de las 5 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora central de las 10 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Valor noche VL5/VM5: valor medio de la variable para L5 o M5 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Valor día (VM10/VL10 valor medio de la variable para M10 o L10 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Con \* y \*\* se indican diferencias significativas entre antes y después del programa de ejercicio (t de Student, p< 0,05 y p<0,01, respectivamente). RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias en el caso de la temperatura periférica.

El ritmo de temperatura presenta importantes diferencias entre antes y después del programa de ejercicio físico sobre todo en el caso de los hombres. La fragmentación en hombres (Tabla 8) es baja comparada con los hombres de la población general (Anexo 8), aunque tras el ejercicio tiende a aumentar, justo al contrario de lo que ocurre con la amplitud tal y como también se observa en la Figura 26. El centro de la noche (M5) tiene un adelanto de fase muy marcado antes de realizar el programa de ejercicio con respecto a la población general (21:33±01:17 hh:mm vs 02:23±00:34 hh:mm,  $p<0,01$ ,  $t$  de Student), que se retrasa tras el mismo pero sin llegar a los valores de normalidad de hombres de edad similar sin esta patología (ver Anexo 8). El valor del día (VM5) sí que mejora significativamente tras el ejercicio, alcanzando los valores de los sujetos no obesos (33,04±0,12°C). En el resto de las variables apenas se producen modificaciones, aunque igual que ocurría al valorar ambos sexos de forma conjunta, se observa un ligero adelanto del centro del día en el ritmo de sueño vigilia tras la intervención.

El ritmo de temperatura en mujeres (Tabla 9) solo muestra diferencias en la estabilidad interdiaria, que aumenta significativamente, lo que implica una mejora en la regularidad del ritmo, alcanzando un valor que también es significativamente mayor al de los hombres (0,40±0,05 vs 0,27±0,03  $p<0,05$ ,  $t$  de Student). De nuevo y al igual que en hombres el centro de la noche (M5) tiene un adelanto de fase que revierte tras el programa de ejercicio, sin llegar a ser estadísticamente significativo, alcanzando los valores de las mujeres de edad similar sin síndrome metabólico (02:56±00:34 hh:mm). Llama la atención que el centro del día es muy similar al de los hombres antes del ejercicio, retrasándose mucho más en el caso de las mujeres tras el mismo (11:23±00:52 hh:mm vs 14:18±00:53 h,  $p<0,05$ ,  $t$  de Student).

La estabilidad, variabilidad y amplitud relativa de la actividad no se ven modificadas por el programa, aunque el centro del día tiende a adelantarse ligeramente, al igual que ocurre con la posición. El patrón de sueño apenas cambia, salvo un ligero adelanto del centro del día tras la intervención. Aunque el centro de la noche del ritmo de sueño se encuentra prácticamente dentro de la normalidad tras la intervención (03:23±0:23 hh:mm vs 03:25±00:12 hh:mm) sorprende la diferencia de fase con respecto al de temperatura. La luz no presenta diferencias significativas tras la intervención, ni tampoco en el TAP.



**Tabla 9. Análisis no paramétrico de la temperatura, actividad motora, posición, TAP, sueño y luz en mujeres (n=14).**

	Temperatura		Actividad		Posición		TAP		Sueño		Luz	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>IS</b>	0.23 ± 0.05	<b>0.40 ± 0.05*</b>	0.27 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.43 ± 0.03	0.43 ± 0.03	0.56 ± 0.02	0.57 ± 0.03	0.58 ± 0.03	0.62 ± 0.02	0.44 ± 0.03	0.45 ± 0.03
<b>IV</b>	0.14 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.95 ± 0.02	0.94 ± 0.02	0.44 ± 0.04	0.47 ± 0.04	0.31 ± 0.02	0.32 ± 0.03	0.40 ± 0.02	0.38 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.35 ± 0.03
<b>RA</b>	0.20 ± 0.03	0.24 ± 0.03	0.74 ± 0.04	0.78 ± 0.02	0.49 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.58 ± 0.03	0.58 ± 0.03	0.84 ± 0.02	0.88 ± 0.02	0.98 ± 0.01	0.98 ± 0.01
<b>CFI</b>	0.39 ± 0.01	0.44 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.53 ± 0.01	0.57 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.66 ± 0.02	0.66 ± 0.02	0.74 ± 0.02	0.77 ± 0.02	0.75 ± 0.01	0.75 ± 0.02
<b>Centro Noche</b>	00:14±01:32	02:27±01:07	04:08±00:17	03:59±00:17	04:06±00:19	04:53±00:58	04:12±00:17	03:54±00:19	04:12±00:18	03:50±00:22	03:41±00:22	03:23± 0:23
<b>Valor Noche</b>	34.25 ± 0.14	34.61 ± 0.19	4.48 ± 0.48	3.99 ± 0.30	17.85 ± 1.55	17.43 ± 1.18	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.85 ± 0.03	0.88 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00
<b>Centro Día</b>	10:58±01:32	14:18±00:53	16:21±01:25	14:23±00:37	16:36±01:26	14:06±00:44	16:01±01:27	14:18±00:36	15:41±01:27	14:34±00:25	13:48±00:17	14:05±00:19
<b>Valor Día</b>	32,91 ± 0,18	32,99 ± 0,22	31.58 ± 1.55	33.00 ± 1.67	51.69 ± 1.69	50.61 ± 2.24	0.65 ± 0.01	0.65 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.01	1.27 ± 0.06	1.23 ± 0.08

Todos los valores se expresan como media ± EEM. Pre: antes del ejercicio. Post: después del ejercicio. IS: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: amplitud relativa. CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora central de las 5 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora central de las 10 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Valor noche VL5/VM5: valor medio de la variable para L5 o M5 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Valor día (VM10/VL10) valor medio de la variable para M10 o L10 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Con \* se indica diferencias significativas, p<0,05, entre antes y después (*t* de Student). RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias en el caso de la temperatura periférica.

A la vista de estos resultados podemos resumir que en los hombres se produce un aumento homogéneo de la temperatura periférica aunque disminuye la amplitud, mientras que en las mujeres aumenta la amplitud gracias al incremento de los valores nocturnos. En los hombres disminuye la proporción que duermen la siesta tras la realización del programa de actividad física, pero aumentan los que se duermen en el sofá antes de irse a la cama. En general los hombres presentan un retraso de fase de casi todas las variables tras la intervención, mientras que en las mujeres sólo ocurre en la temperatura y en la posición.

Dado que la mayoría de las modificaciones se producían en el ritmo temperatura y existían diversos factores como dormir la siesta, presentar o no SAHS, el grado de obesidad, el grado de cumplimiento del programa y el cronotipo, que podrían afectar los resultados analizamos estos factores por separado.

#### ***4.4. Influencia de la siesta en el efecto del ejercicio programado sobre el sistema circadiano.***

Nos planteamos si dormir o no siesta podía mejorar o ser perjudicial para la robustez de los ritmos circadianos estudiados en este tipo de pacientes. De esta forma, calculamos la cantidad de pacientes de nuestra muestra que dormían la siesta, resultando un 59,3% que sí lo hacían al menos más de la mitad de los días de la semana, (ya fuera siesta declarada en su diario de sueño, o bien estimada a partir del TAP), cuyas características se detallan en la Tabla 10.

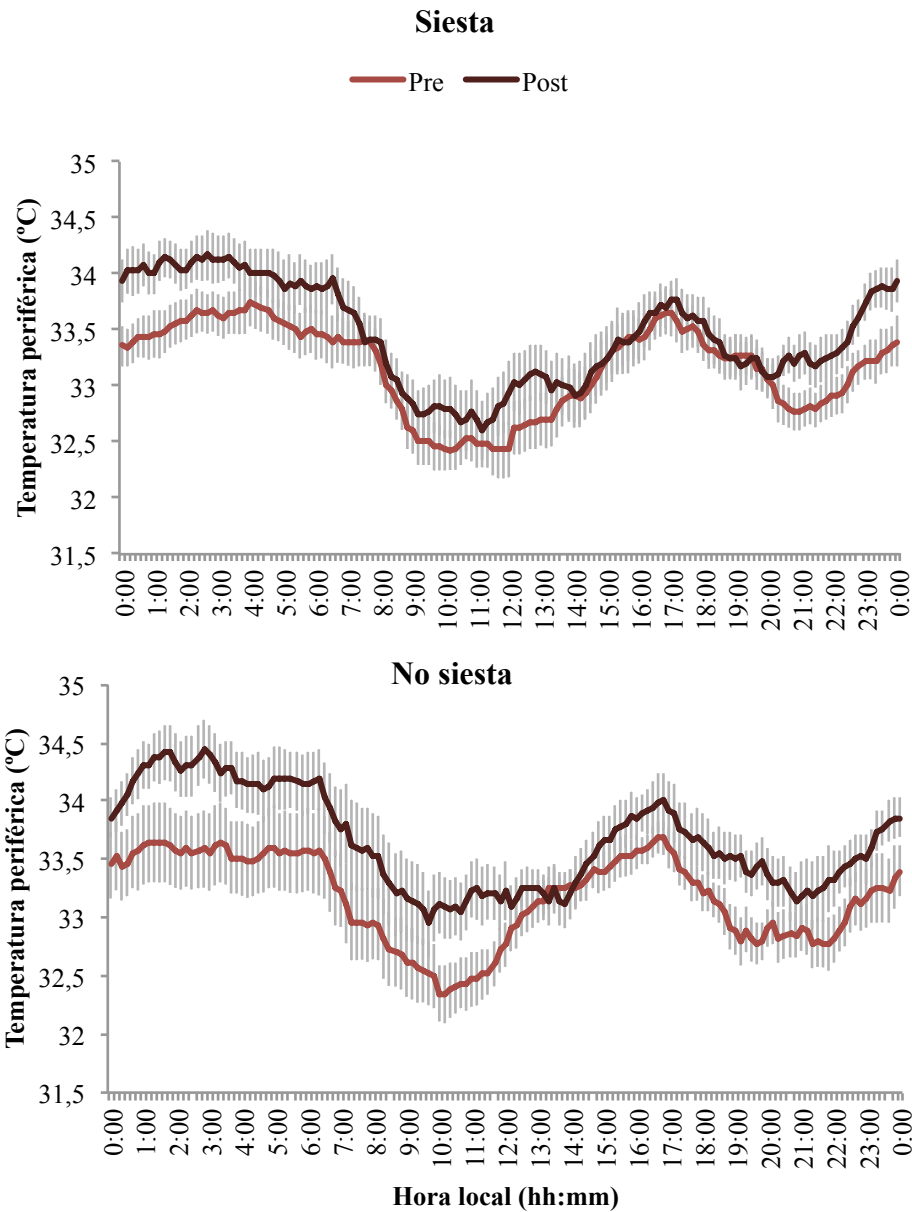
Según nuestros resultados, las personas que duermen la siesta tienden a ser hombres, menos sedentarias, fumadoras, ligeramente más jóvenes, menos obesas, y menos hipertensas que las que no duermen. Sin embargo, es llamativa la incidencia de hipertrigliceridemia cuyos niveles se triplican, aunque sin diferencias en la incidencia de dislipemia, en los niveles de HDL o en la frecuencia de hiperglucemia. Resulta interesante que también se triplica la prevalencia de la apnea del sueño entre las personas que no duermen siesta con respecto a las que sí la duermen.

**Tabla 10. Características de los sujetos que duermen siesta (n=19) y los que no (n=13).**

	DUERMEN SIESTA	NO DUERMEN SIESTA
Hombres/Mujeres	57,8/42,1%	46,1/53,8%
Edad (años)	53,4±2,1	54,6±2,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,1±1,2	32,2±1,4
PA (cm)	104,2±2,8	108,9±5,2
Hipertrigliceridemia	73,6%	23%
Valor TG (mg/dl)	<b>219,9±23,7**</b>	137,1±23,3
Tratamiento TG	16%	7%
Dislipemia	63,1%	69,2%
Valor HDL (mg/dl)	47±2,5	51,8±5
Tratamiento dislipemia	26,3%	53,8%
HTA	52,6%	61,5%
TAS (mm Hg)	133,3±4	145,8±5,9
TAD (mm Hg)	104,2±2,4	89±3,6
Tratamiento HTA	42,1%	61,5%
Hiperglucemia	63,1%	46,1%
Glucemia (mg/dl)	113,6±6,7	97,5±3
Tratamiento hiperglucemia	26,3%	0%
Fumador	52,6%	23%
No fumador	26,3%	38,4%
Ex fumador	15,7%	30,7%
SAHS	12,5%	37,5%
Sedentarismo	37,5%	75%

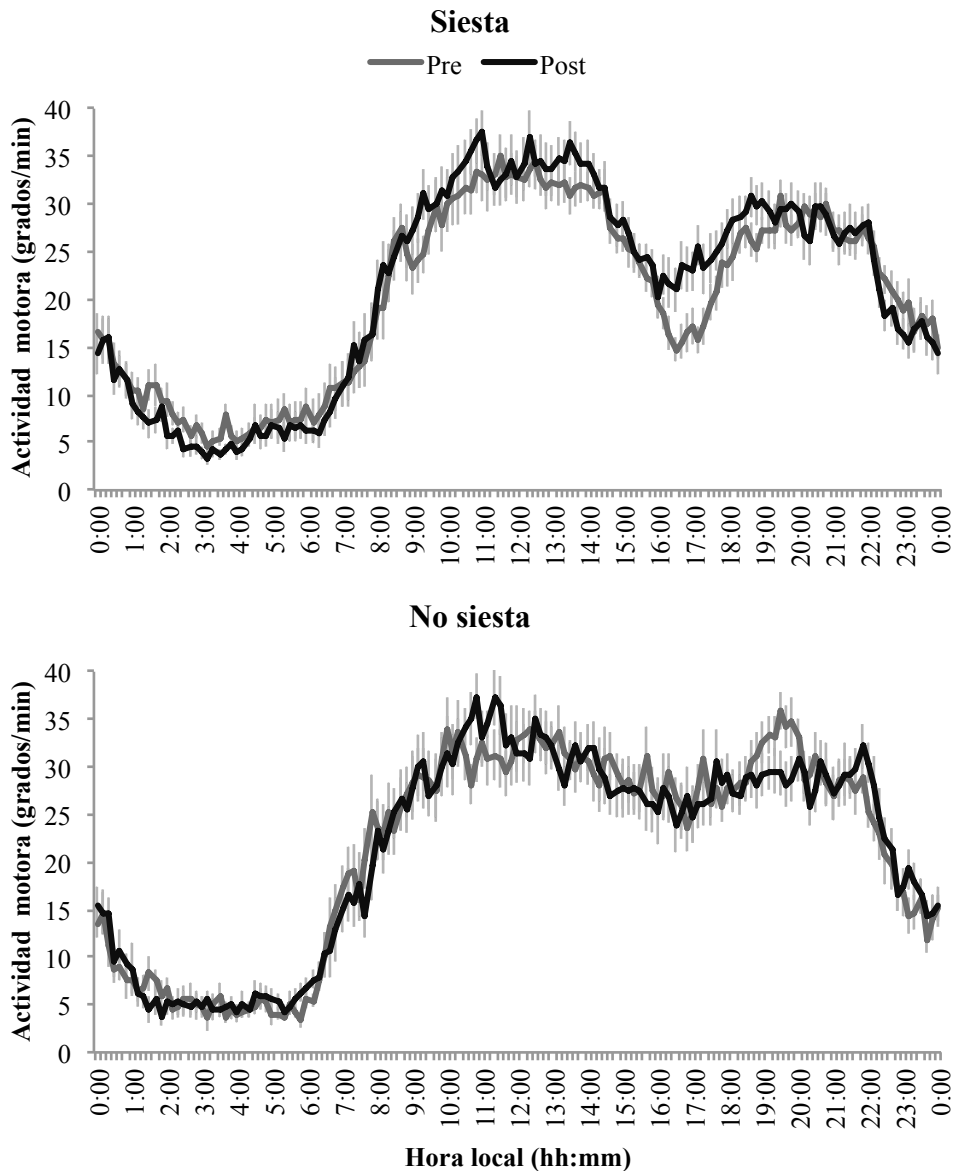
Los valores se expresan como media ± EEM y en porcentajes. IMC: índice de masa corporal. PA: perímetro abdominal. TG: triglicéridos. HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Con \*\* se indican diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,01$ ,  $t$  de Student.

El programa de ejercicio en los sujetos que dormían siesta (Figura 32), aumenta en general la temperatura, especialmente durante la noche que se eleva en 0,4°C alcanzando así los 34°C. Aún así los valores son inferiores en los sujetos que no duermen la siesta cuya temperatura nocturna aumenta 0,8°C, llegando a los 34,4°C, lo que podría indicar un sueño más profundo.



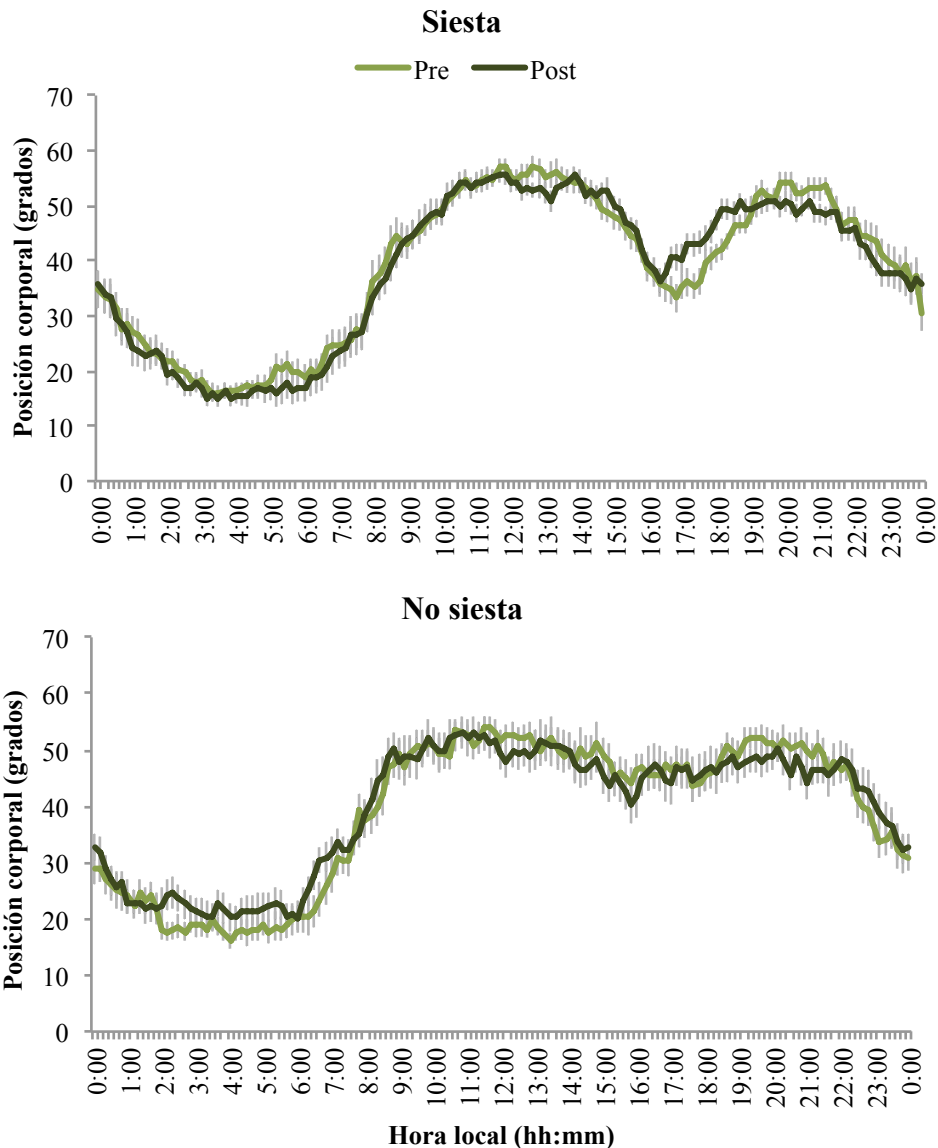
**Figura 32.** Promedio de las ondas medias diarias de temperatura periférica de los sujetos que duermen siesta (n=19) y los que no (n=13), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

El patrón de actividad (Figura 33) tras el programa de ejercicio sólo se ve modificado entre las 15:30 y las 18h donde el nivel de actividad aumenta únicamente en el grupo de los que dormían siesta, lo que indica que disminuye la proporción de sujetos que descansan en ese momento.



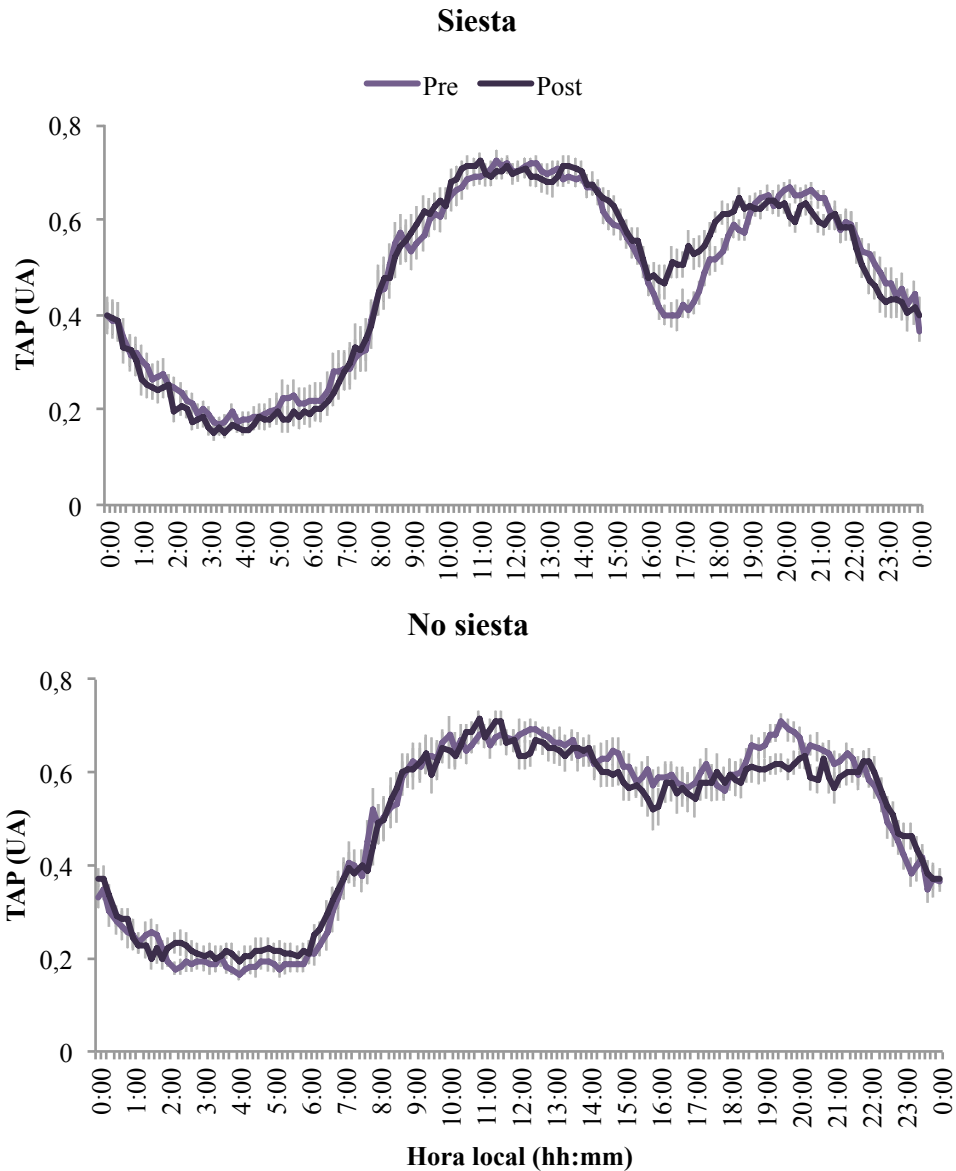
**Figura 33.** Promedio de las ondas medias diarias de actividad de los sujetos que duermen siesta (n=19) y los que no (n=13), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media ± EEM.

El ritmo de posición (Figura 34) ratifica este mismo cambio de hábito ya que tras la práctica regular de ejercicio físico se acorta el tiempo en posición semirreclinada en torno a media tarde pero sólo en los sujetos que generalmente dormían siesta.



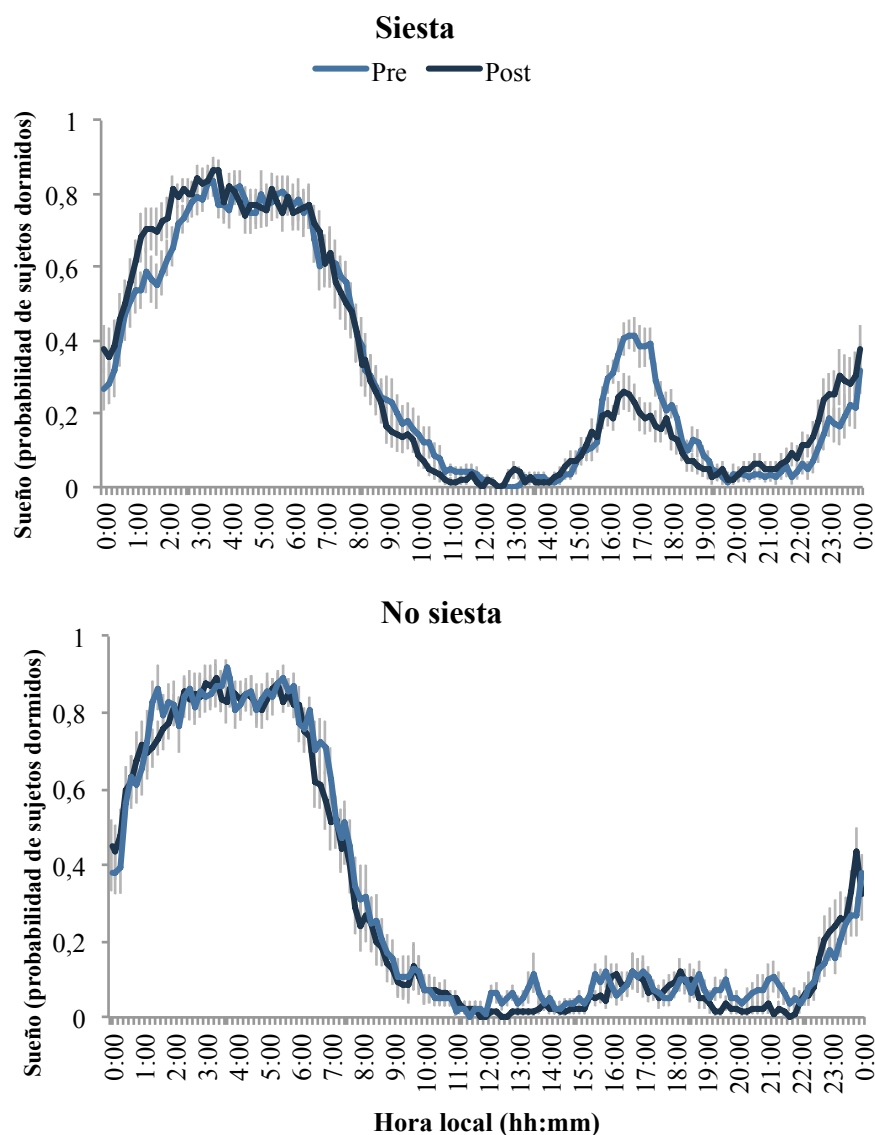
**Figura 34.** Promedio de las ondas medias diarias de posición de los sujetos que duermen siesta (n=19) y los que no (n=13), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

La variable integrada TAP (Figura 35), que valora conjuntamente temperatura, actividad y posición de nuevo muestra que los perfiles no se ven modificados por el programa de ejercicio excepto en la hora de la siesta, con valores más elevados tras la intervención, lo que apunta a una disminución en el descanso postprandial en los sujetos con ese hábito.



**Figura 35.** Promedio de las ondas medias diarias de TAP de los sujetos que duermen siesta (n=19) y los que no (n=13), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Si nos centramos en el sueño de estos dos grupos (Figura 36) inferido a partir de la variable TAP, tras la intervención se aprecia como en general todos los sujetos se acuestan antes, alcanzando inicialmente un sueño más profundo, y se levantan a la misma hora, pero disminuye la proporción de sujetos que duermen siesta. Sin embargo, el perfil de sueño de los sujetos que habitualmente no dormían siesta no se modifica.



**Figura 36.** Promedio de las ondas medias diarias de sueño de los sujetos que duermen siesta (n=19) y los que no (n=13), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Además, la duración del sueño nocturno, tanto declarado en su diario de sueño como inferido del TAP, es mayor en unos 15 minutos tras el programa de ejercicio (Tabla 11), sin que se modifique el número de interrupciones. Por otro lado, los sujetos que dejan de dormir siesta tras la intervención aumentan ligeramente la tendencia a dormirse en el sofá antes de irse a la cama, como indica el mayor porcentaje de “otros periodos de sueño”.



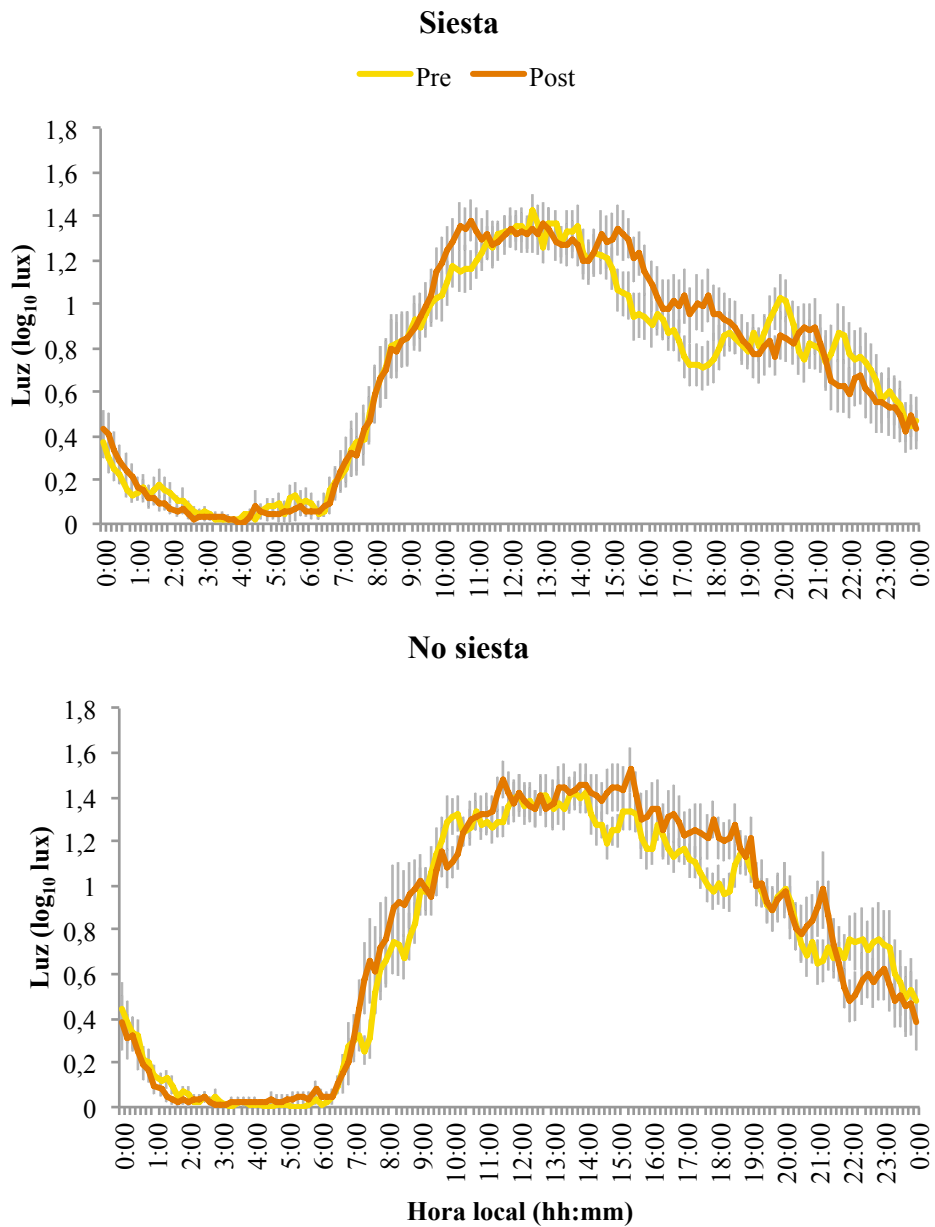
**Tabla 11. Resumen de las características del sueño de los sujetos según si duermen (n=19) o no la siesta (n=13).**

	DUERMEN SIESTA ANTES	DUERMEN SIESTA DESPUÉS	NO DUERMEN SIESTA ANTES	NO DUERMEN SIESTA DESPUÉS
Sueño nocturno declarado	07:08±00:16	07:18±00:14	06:58±00:11	07:15±00:17
Sueño nocturno estimado	07:27±00:13	07:55±00:16	07:30±00:16	07:44±00:20
Interrupciones > 15'	3,37±0,23	3,38±0,28	3,19±0,31	3,02±0,31
Otros periodos de sueño	21%	42%	30,7%	23%

Los valores se expresan como media ± EEM y en porcentajes.

En la Figura 37 se analiza la exposición a la luz de estos sujetos. En general, la exposición a la luz tras la intervención tiende a ser ligeramente superior a lo largo de todo el día tanto en los que duermen siesta como en los que no.

Para caracterizar los patrones de las diferentes variables se realizó también el análisis no paramétrico que se resume en las Tablas 12 y 13.



**Figura 37.** Promedio de las ondas medias diarias de exposición a la luz de los sujetos que duermen siesta (n=19) y los que no (n=13), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

**Tabla 12. Análisis no paramétrico de la temperatura, actividad motora, posición, TAP, sueño y luz en los sujetos que duermen siesta (n=19).**

	Temperatura		Actividad		Posición		TAP		Sueño		Luz	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>IS</b>	0.25 ± 0.05	0.33 ± 0.04	0.25 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.43 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.53 ± 0.03	0.57 ± 0.02	0.54 ± 0.03	0.57 ± 0.02	0.40 ± 0.03	0.45 ± 0.03
<b>IV</b>	0.12 ± 0.02	<b>0.22 ± 0.03**</b>	1.02 ± 0.02	1.00 ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.40 ± 0.03	0.32 ± 0.02	0.34 ± 0.03
<b>RA</b>	0.21 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.69 ± 0.03	0.76 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.54 ± 0.02	0.57 ± 0.02	0.61 ± 0.02	0.78 ± 0.02	<b>0.86 ± 0.01**</b>	0.93 ± 0.03	0.97 ± 0.01
<b>CFI</b>	0.40 ± 0.02	0.41 ± 0.01	0.48 ± 0.02	0.51 ± 0.01	0.58 ± 0.02	0.60 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.68 ± 0.02	0.70 ± 0.01	0.74 ± 0.01	0.72 ± 0.02	0.75 ± 0.02
<b>Centro Noche</b>	22:32±01:21	00:10±01:05	04:19±00:21	04:08±00:17	04:25±00:19	04:13±00:19	04:25±00:19	04:08±00:18	04:28±00:19	03:59±00:19	03:43±00:19	03:40±00:20
<b>Valor Noche</b>	34.05 ± 0.14	34.28 ± 0.18	5.23 ± 0.64	4.15 ± 0.39	16.22 ± 1.00	15.17 ± 0.94	0.18 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.81 ± 0.02	0.83 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01
<b>Centro Día</b>	11:07±01:04	12:09±00:50	14:57±00:43	14:13±00:31	14:31±00:31	14:31±00:31	14:10±00:30	14:07±00:29	14:29±00:33	14:26±00:23	14:44±00:26	14:10±00:23
<b>Valor Día</b>	32.64 ± 0.16	32.95 ± 0.21	28.74 ± 1.24	31.26 ± 1.36	50.09 ± 1.18	50.51 ± 1.08	0.63 ± 0.01	0.65 ± 0.01	0.10 ± 0.01	<b>0.07 ± 0.01**</b>	1.14 ± 0.07	1.23 ± 0.08

Todos los valores se expresan como media ± EEM. Pre: antes del ejercicio. Post: después del ejercicio. IS: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: amplitud relativa. CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora central de las 5 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora central de las 10 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Valor noche VL5/VM5: valor medio de la variable para L5 o M5 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Valor día (VM10/VL10 valor medio de la variable para M10 o L10 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Con \*\* se indican diferencias significativas, (p< 0,01, t de Student) entre antes y después del programa. RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias en el caso de la temperatura periférica.

**Tabla 13. Análisis no paramétrico de la temperatura, actividad motora, posición, TAP, sueño y luz en los sujetos que no duermen siesta (n=13).**

	Temperatura		Actividad		Posición		TAP		Sueño		Luz	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>IS</b>	0.24 ± 0.05	0.32 ± 0.05	0.26 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.40 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.54 ± 0.03	0.51 ± 0.03	0.62 ± 0.04	0.60 ± 0.03	0.39 ± 0.02	0.44 ± 0.02
<b>IV</b>	0.15 ± 0.04	0.23 ± 0.04	1.02 ± 0.04	1.02 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.47 ± 0.04	0.36 ± 0.03	0.39 ± 0.04	0.38 ± 0.03	0.40 ± 0.04	0.33 ± 0.02	0.31 ± 0.02
<b>RA</b>	0.21 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.74 ± 0.04	0.73 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.41 ± 0.05	0.56 ± 0.03	0.51 ± 0.04	0.91 ± 0.02	0.89 ± 0.02	0.97 ± 0.01	0.96 ± 0.04
<b>CFI</b>	0.40 ± 0.01	0.41 ± 0.02	0.50 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.55 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.64 ± 0.02	0.61 ± 0.03	0.78 ± 0.02	0.76 ± 0.02	0.73 ± 0.19	0.75 ± 0.21
<b>Centro Noche</b>	22:59±01:37	01:50±01:10	03:58±00:14	03:53±00:11	03:41±00:17	04:46±01:01	03:46±00:13	03:45±00:14	03:44±00:11	03:59±00:13	03:49±00:14	03:55±00:10
<b>Valor Noche</b>	34.07 ± 0.21	34.43 ± 0.21	4.53 ± 0.70	4.76 ± 0.73	17.95 ± 1.70	20.54 ± 2.01	0.19 ± 0.01	0.21 ± 0.02	0.84 ± 0.03	0.86 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.02
<b>Centro Día</b>	10:35±01:20	12:35±00:56	15:22±00:33	15:11±00:31	14:45±00:28	13:40±00:33	14:41±00:26	14:34±00:29	14:42±00:29	14:37±00:31	14:20±00:25	14:10±00:15
<b>Valor Día</b>	32.68 ± 0.21	33.16 ± 0.19	30.85 ± 1.46	30.73 ± 1.71	50.06 ± 2.05	49.27 ± 2.63	0.65 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.01	1.26 ± 0.05	1.34 ± 0.07

Todos los valores se expresan como media ± EEM. Pre: antes del ejercicio. Post: después del ejercicio. IS: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: amplitud relativa. CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora central de las 5 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora central de las 10 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Valor noche VL5/VM5: valor medio de la variable para L5 o M5 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Valor día (VM10/VL10 valor medio de la variable para M10 o L10 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias en el caso de la temperatura periférica.

La estabilidad interdiaria del ritmo de temperatura en los sujetos que duermen siesta muestra valores por debajo de lo normal ( $0,40 \pm 0,20$ ), que figuran en el Anexo 7 y tiende a mejorar tras la intervención, aunque no se alcanzan los valores normales. Por otro lado aumenta, la fragmentación sin que apenas se modifique la amplitud. El centro de la noche, antes de la intervención presenta un claro adelanto de fase y se corrige ligeramente después, aunque sigue estando adelantado con respecto a los sujetos del mismo grupo de edad sin esta patología ( $02:16 \pm 00:26$  hh:mm) al igual que ocurre con el centro del día ( $13:59 \pm 00:30$  hh:mm) (Anexo 7).

La actividad presenta una estabilidad interdiaria con valores normales ( $0,24 \pm 0,01$  en controles) antes del ejercicio, y algo elevada después. Tanto en el caso de la actividad, como en la posición, TAP o luz no hay importantes cambios tras la intervención.

En el caso del sueño sí que se observan modificaciones. La amplitud aumenta de forma significativa ( $p < 0,01$ ,  $t$  de Student) y disminuye el valor del día ( $p < 0,01$ ,  $t$  de Student), lo que refleja que duermen menos durante éste, tal y como se aprecia en la Figura 36. También se aprecia que aunque el centro del descanso nocturno ocurre en horas habituales, sí se encuentra desfasado (retrasado) con respecto al de temperatura.

En la Tabla 13 se detallan los valores de los índices no paramétricos de los sujetos que no duermen siesta, en los que no se producen modificaciones significativas en ninguna de las variables estudiadas.

Así, según nuestros resultados, los hombres parecen dormir más siesta que las mujeres y, en general, las personas que duermen siesta son menos obesas, pero presentan hipertrigliceridemia e hiperglucemia con mucha más frecuencia. Son ligeramente menos hipertensas y mucho menos sedentarias que las que no la duermen, que en cambio, tienen mayor tendencia a dormirse en el sofá antes de irse a la cama. Sorprendentemente, en nuestra población, los sujetos con SAHS duermen la siesta con menos frecuencia que los que no padecen este trastorno. Tras la intervención, el ritmo de temperatura periférica se desplaza a valores superiores tanto en los que duermen siesta como en los que no, siendo el aumento mayor en los que no duermen. Además, una parte de los sujetos que dormía siesta, tras realizar el programa de ejercicio, dejan de hacerlo y se acuestan antes, alcanzando un sueño ligeramente más profundo.

### ***5.5. Influencia de la apnea del sueño en el efecto del ejercicio programado sobre el sistema circadiano***

Puesto que algunos autores consideran el SAHS como una expresión más del síndrome metabólico y es conocido que es una patología infradiagnosticada, quisimos estudiar específicamente la influencia de la apnea del sueño sobre el estatus del sistema circadiano en estos pacientes. Para ello, clasificamos a los pacientes en dos grupos, con y sin SAHS, en función de lo indicado en su historia clínica del centro de salud. De esta forma, el 25% de nuestros pacientes padecían apnea del sueño, la mayoría hombres (Tabla 14). No hay diferencias en cuanto a la edad, pero sí en cuanto al IMC y PA, que son mucho más elevados en los sujetos con apnea, al igual que la hipertensión, que es ligeramente más prevalente, tanto a nivel de presión arterial sistólica como diastólica. Sin embargo, la prevalencia de la hiperglucemia es mayor en los que no tienen apnea. En el grupo de los sujetos con apnea la prevalencia de fumadores y exfumadores es mayor que en el grupo que no lo padece. Los sujetos con apnea del sueño son algo más sedentarios, y cumplen más criterios de síndrome metabólico que los que no la padecen. La asistencia de ambos grupos al programa de intervención fue en general bastante alta, y no diferiría en función de presentar o no SAHS.

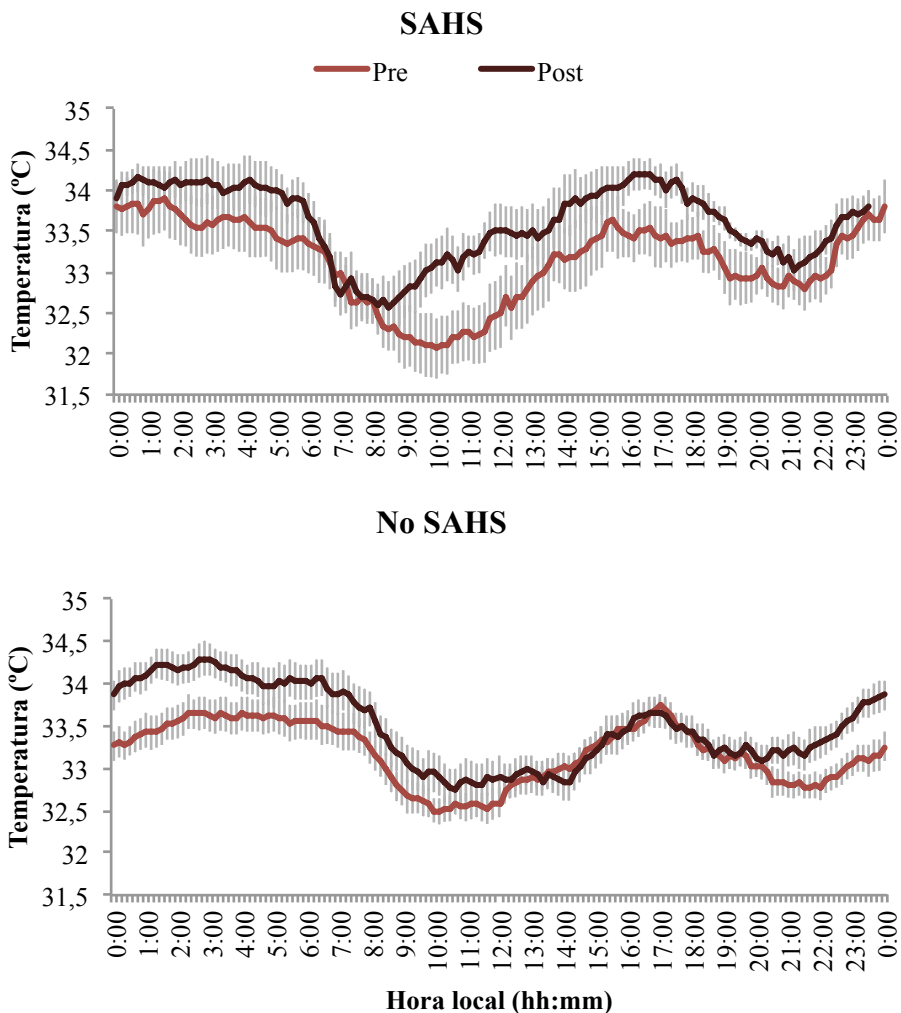
**Tabla 14. Características de los sujetos con SAHS (n=8) y sin SAHS (n=24).**

	SAHS	No SAHS
Hombres/Mujeres	87,5/12,5%	45,8/54,1%
Edad (años)	53±3,1	54,2±1,9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<b>36,2±2,4**</b>	29,3±0,7
PA(cm)	<b>123,3±5,6**</b>	100,5±1,9
Hipertrigliceridemia	62,5%	50%
Valor TG (mg/dl)	199±40	185,2±20,9
Tratamiento TG	12,5%	12,5%
Dislipemia	62,5%	66,6%
Valor HDL (mg/dl)	43,2±5	50,6±2,8
Tratamiento dislipemia	12,5%	45,8%
HTA	75%	50%
TAS (mmHg)	143,4±7	137,4±4,1
TAD (mmHg)	90,2±4,5	80,7±2,4
Tratamiento HTA	50%	50%
Hiperglucemia	37,5%	62,5%
Glucemia (mg/dl)	94,4±5,2	111,2±5,3
Tratamiento hiperglucemia	0%	20,8%
Fumador	50%	37,5%
No fumador	12,5%	37,5%
Ex fumador	37,5%	16,6%
Criterios SM	3,37	3
Sedentarismo	62,5%	50%

Los valores se expresan como media ± EEM y porcentajes. IMC: índice de masa corporal. PA: perímetro abdominal. TG: triglicéridos. HTA: hipertensión arterial. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Con \*\* se muestran las diferencias estadísticamente significativas para  $p < 0,01$  (*t* de Student).

En la Figura 38 se muestra el ritmo de temperatura periférica. Los sujetos con SAHS antes del ejercicio muestran un descenso progresivo de la temperatura de la piel a lo largo de la noche con valores de temperatura muy bajos, y a partir de las 11:30 de la mañana se observa un ascenso. Tras el programa Activa la amplitud disminuye ligeramente aunque la curva completa se desplaza hacia valores más elevados. También aumenta la temperatura durante la siesta, alcanzando valores incluso superiores a los de la noche.

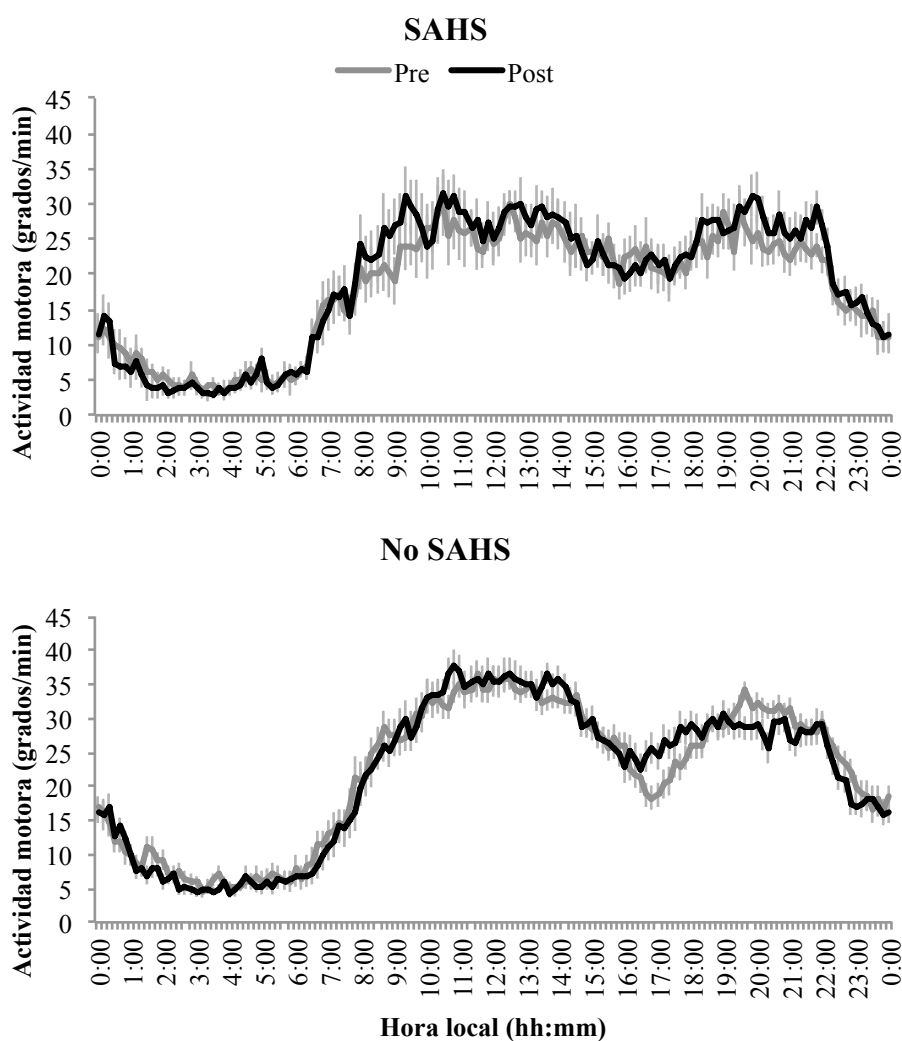
En el caso de los sujetos sin apnea diagnosticada la amplitud es menor, de 1,2°C , por lo se observa una curva más aplanada, que aumenta tras el ejercicio a 1,4°C, sobre todo gracias a la temperatura nocturna, ya que las curvas durante la siesta se solapan.



**Figura 38.** Promedio de las ondas medias diarias de temperatura periférica de los sujetos que padecen SAHS (n=8) y los que no (n=24), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media ± EEM.

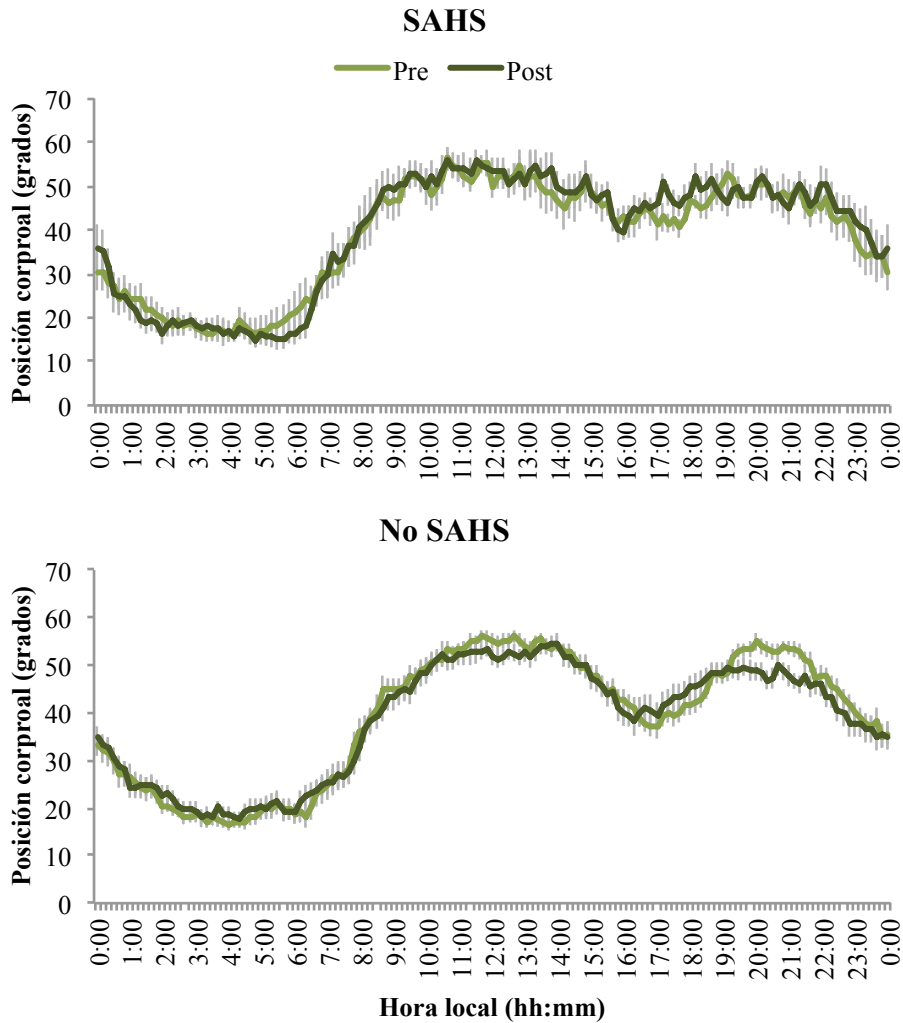


Los cambios a nivel de actividad (Figura 39) son pequeños, ya que como puede observarse los patrones son muy parecidos entre sí, salvo en los pacientes sin SAHS, en los que se aprecia que tras la intervención permanecen ligeramente más activos en la zona horaria en la que habitualmente duermen la siesta.



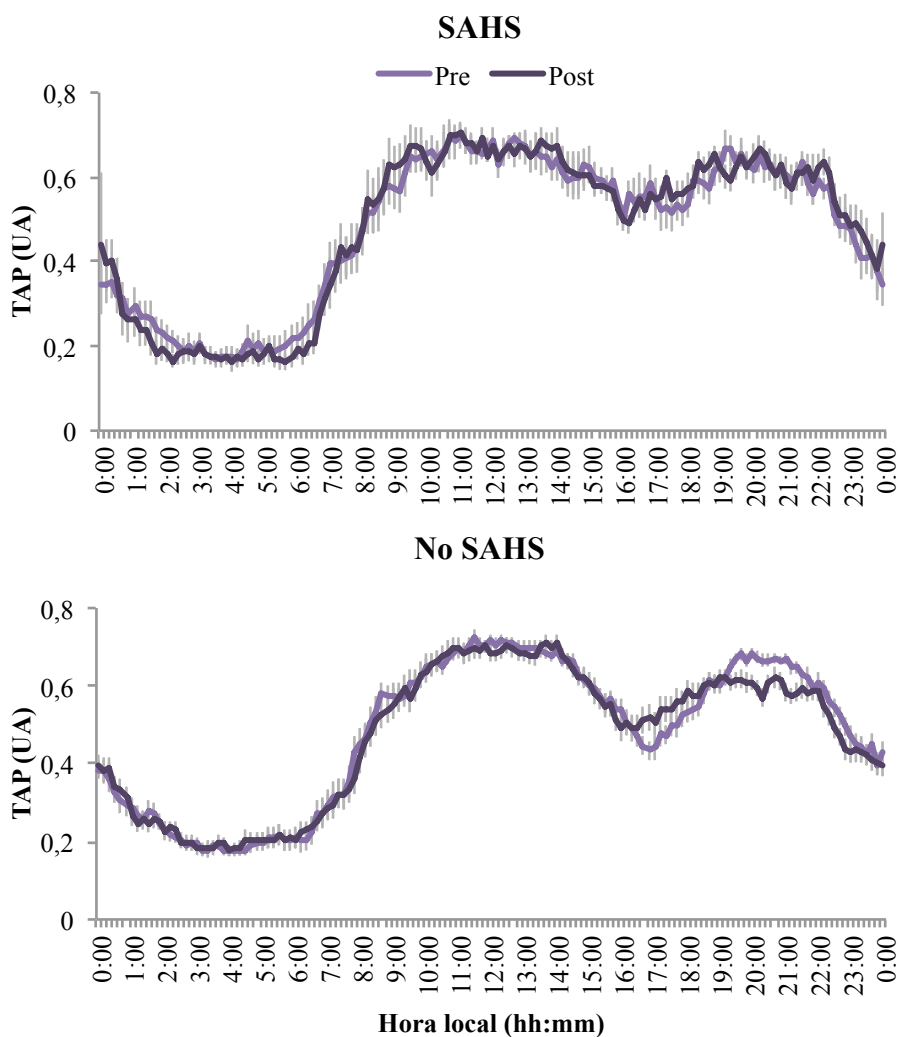
**Figura 39.** Promedio de las ondas medias diarias de actividad de los sujetos que padecen SAHS (n=8) y los que no (n=24), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

En la Figura 40 se muestran las gráficas de posición, sin que aparentemente se produzcan modificaciones entre antes y después de la intervención, ni en los sujetos que padecen SAHS ni en los que no.



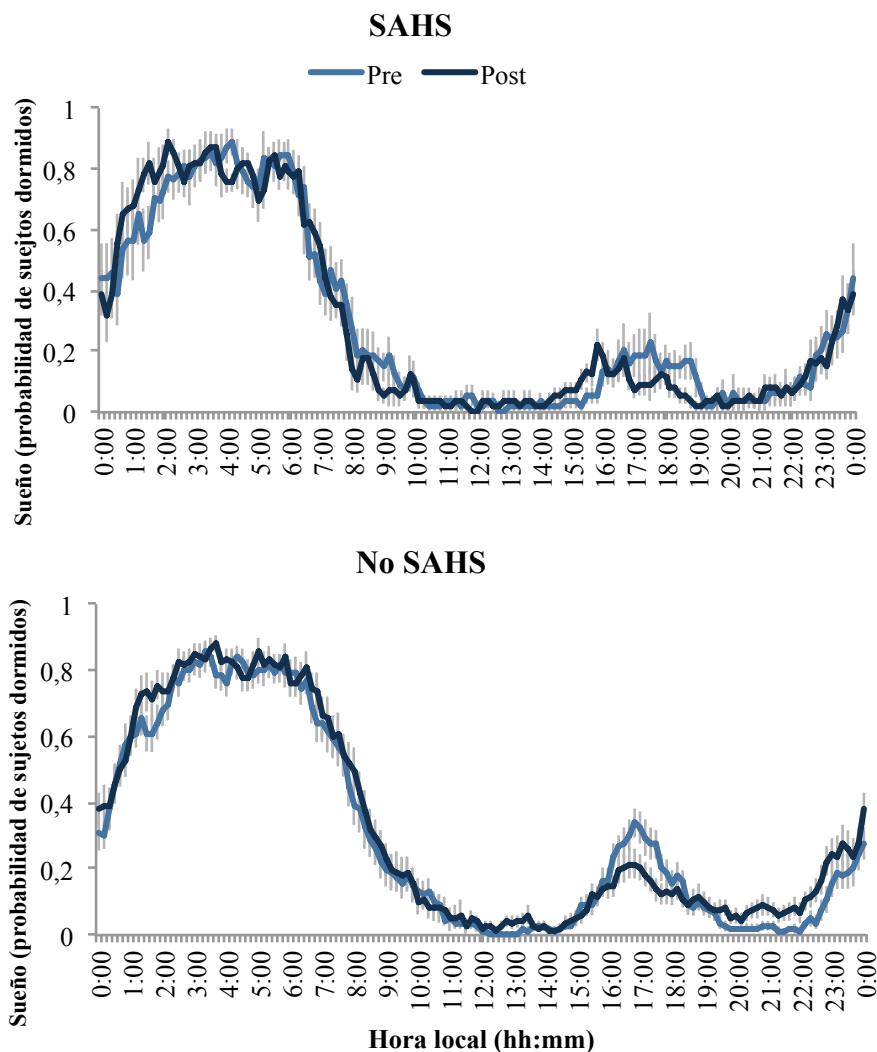
**Figura 40.** Promedio de las ondas medias diarias de posición de los sujetos que padecen SAHS (n=8) y los que no (n=24), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

La variable integrada TAP (Figura 41), tampoco se ve afectada por la intervención en los sujetos diagnosticados de SAHS. Sin embargo, los sujetos sin SAHS, presentan tras el programa valores del TAP ligeramente más elevados entre las 16 y las 18h e inferiores en las horas anteriores a irse a la cama.



**Figura 41.** Promedio de las ondas medias diarias de TAP de los sujetos que padecen SAHS (n=8) y los que no (n=24), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

En cuanto al patrón de sueño de los sujetos con SAHS (Figura 42), la realización del programa de ejercicio físico aumenta la probabilidad de que estén durmiendo entre las 12 de la noche y las 2 de la mañana, aunque se levantan aproximadamente a la misma hora. La siesta, en aquellos que la duermen, se adelanta ligeramente y se acorta. Los sujetos que no padecen SAHS apenas sufren cambios tras la intervención, salvo a la hora de la siesta, ya que son menos los que la duermen, y a partir de esa hora y hasta acostarse tiende a aumentar y adelantarse ligeramente el grado de somnolencia. Es notable la diferencia de patrón en las horas nocturnas entre los grupos SAHS y no SAHS, con una noche de sueño más fragmentada y de menor duración en los primeros.



**Figura 42.** Promedio de las ondas medias diarias de sueño de los sujetos que padecen SAHS (n=8) y los que no (n=24), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

De hecho, si valoramos más detalladamente el sueño en estos pacientes (Tabla 15), observamos que tanto el grupo SAHS como el grupo no SAHS, aumentan la duración del sueño nocturno estimado en unos 20 minutos, aunque según sus diarios de sueño aumenta de forma más discreta. El número de interrupciones del sueño nocturno no se modifica significativamente con la intervención, sin embargo llama la atención que los sujetos sin apnea presentan interrupciones de más de 15 minutos con algo más de frecuencia que los SAHS, aunque según la gráfica el sueño de estos últimos es más fragmentado. Esto probablemente es debido a que al menos el 87% de los sujetos con apnea usaban CPAP y presentaban buena adaptación a la misma, por lo que no tenían

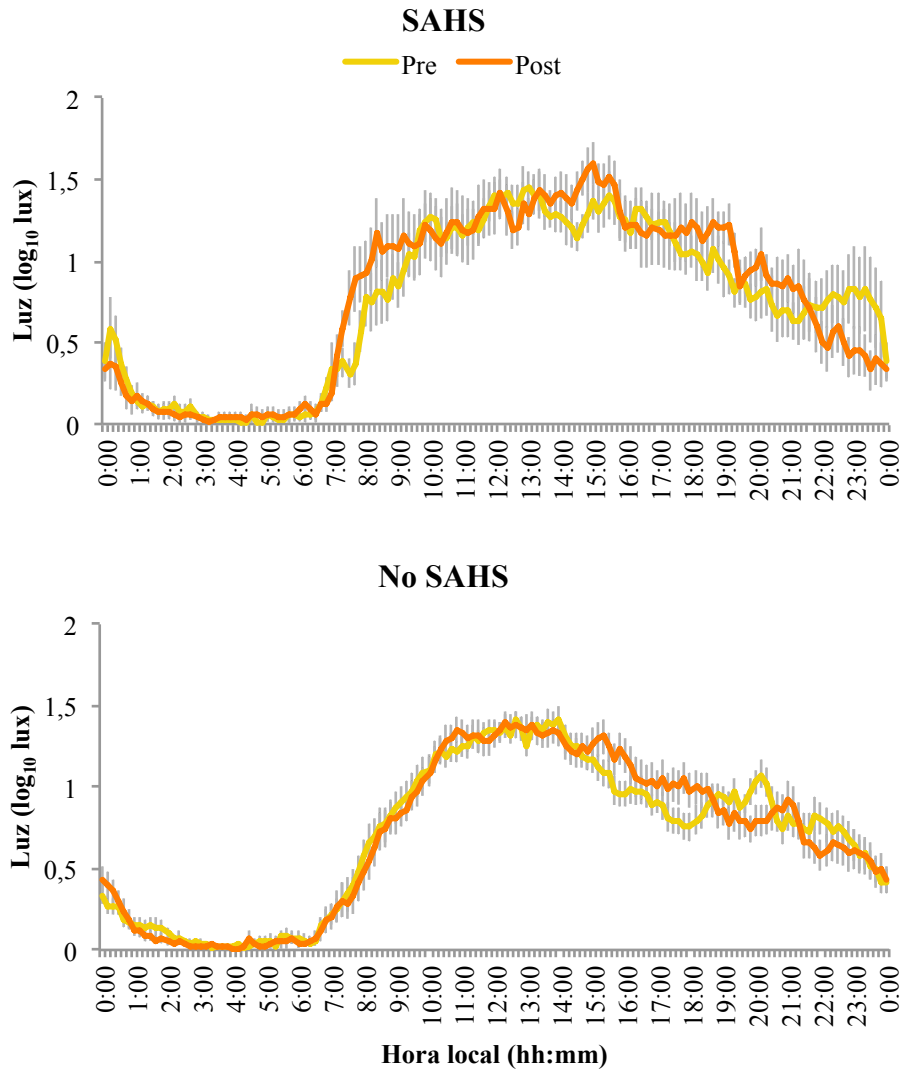
despertares tan largos como los sujetos sin apnea. Por otro lado, las diferencias en el hábito de dormir siesta se igualan aparentemente tras la intervención en ambos grupos. Dormirse en el sofá por la noche también es más frecuente en los pacientes sin SAHS que en los que la padecen y en ambos casos es más frecuente tras el programa.

**Tabla 15. Resumen de las características del sueño de los sujetos que padecen SAHS (n=8) y los que no (n=24).**

	SAHS ANTES	SAHS DESPUÉS	NO SAHS ANTES	NO SAHS DESPUÉS
Sueño nocturno declarado	06:58±00:15	07:01±00:13	07:06±00:13	07:22±00:14
Sueño nocturno estimado	07:15±00:16	07:35±00:11	07:32±00:12	07:56±00:15
Interrupciones > 15'	2,90±0,35	2,88±0,36	3,43±0,21	3,36±0,25
Siesta	37,5%	50%	66,6%	50%
Otros periodos de sueño	12,5%	25%	29,1%	37,5%

Los valores se expresan como media ± EEM y porcentajes.

La exposición a la luz de los sujetos con SAHS (Figura 43) aumenta tras la intervención, y se adelanta al principio del día, manteniéndose ligeramente por encima de los valores previos hasta las 21 horas donde los trazados de ambos patrones se cruzan. En el caso de los sujetos sin SAHS, esta mayor exposición sólo se observa por la tarde, entre las 14 y las 18 horas, ya que el resto del día son ligeramente superiores los valores de antes de la intervención.



**Figura 43.** Promedio de las ondas medias diarias de exposición a luz de los sujetos que padecen SAHS (n=8) y los que no (n=24), antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Según el análisis no paramétrico de los sujetos que padecen SAHS (Tabla 16) el ritmo de temperatura presenta un IS bajo, lo que supone un patrón irregular comparado con los sujetos control (Anexo 7), que no se modifica tras la realización de actividad física. De hecho, el CFI que mide la robustez del ritmo circadiano, incluso disminuye ligeramente, aunque la diferencia no es significativa. En cuanto al centro del día y de la noche se ven mínimamente retrasados tras la intervención.

En el caso de los patrones de actividad, posición, TAP sueño, y exposición a la luz prácticamente no se observan modificaciones en los índices, ni cambios de fase del centro del día y la noche.

**Tabla 16. Cuadro resumen del análisis no paramétrico de la temperatura, actividad motora, posición, TAP, sueño y luz en sujetos con SAHS (n=8).**

	Temperatura		Actividad		Posición		TAP		Sueño		Luz	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>IS</b>	0.28 ± 0.07	0.25 ± 0.04	0.23 ± 0.02	0.24 ± 0.01	0.40 ± 0.04	0.43 ± 0.03	0.50 ± 0.04	0.54 ± 0.03	0.55 ± 0.05	0.55 ± 0.03	0.39 ± 0.05	0.46 ± 0.06
<b>IV</b>	0.15 ± 0.04	0.21 ± 0.04	1.06 ± 0.04	1.06 ± 0.03	0.39 ± 0.04	0.38 ± 0.03	0.36 ± 0.05	0.33 ± 0.03	0.40 ± 0.04	0.40 ± 0.05	0.29 ± 0.03	0.26 ± 0.03
<b>RA</b>	0.23 ± 0.03	0.17 ± 0.02	0.70 ± 0.06	0.75 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.52 ± 0.03	0.54 ± 0.04	0.58 ± 0.03	0.86 ± 0.04	0.87 ± 0.02	0.94 ± 0.03	0.93 ± 0.06
<b>CFI</b>	0.41 ± 0.02	0.39 ± 0.01	0.47 ± 0.03	0.49 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.59 ± 0.02	0.62 ± 0.03	0.65 ± 0.02	0.74 ± 0.04	0.74 ± 0.02	0.73 ± 0.02	0.75 ± 0.04
<b>Centro Noche</b>	22:17±01:53	23:01±01:55	03:44±00:22	03:42±00:25	03:40±00:20	03:59±00:25	03:29±00:23	03:44±00:25	03:40±00:16	03:38±00:14	03:44±00:22	03:08±00:25
<b>Valor Noche</b>	34.10 ± 0.28	34.33 ± 0.22	4.17 ± 0.78	3.71 ± 0.62	17.54 ± 2.06	16.22 ± 1.77	0.19 ± 0.02	0.17 ± 0.01	0.81 ± 0.05	0.82 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.04
<b>Centro Día</b>	09:50±00:59	10:49±01:30	15:28±00:37	15:28±00:41	14:37±00:22	14:23±00:39	14:50±00:29	14:18±00:36	14:45±00:52	14:47±00:45	14:07±00:32	14:18±00:25
<b>Valor Día</b>	32.56 ± 0.32	33.20 ± 0.24	25.41 ± 2.06	26.91 ± 1.97	48.96 ± 2.42	50.95 ± 2.20	0.63 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.01	1.26 ± 0.08	1.30 ± 0.12

Todos los valores se expresan como media ± EEM. Pre: antes del ejercicio. Post: después del ejercicio. IS: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: amplitud relativa. CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora central de las 5 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora central de las 10 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Valor noche VL5/VM5: valor medio de la variable para L5 o M5 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Valor día (VM10/VL10 valor medio de la variable para M10 o L10 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable).. RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias en el caso de la temperatura periférica.

El ritmo de temperatura de los sujetos que no padecen apnea del sueño (Tabla 17) tras la intervención incrementa su regularidad aunque también la fragmentación de forma significativa. También presentan un retraso de fase del centro del día y la noche, de mayor magnitud que en el caso de los sujetos con SAHS, pero que no alcanza significación estadística.

En el caso de los ritmos de actividad, posición, TAP, sueño y exposición a la luz prácticamente no se observan modificaciones en los índices, ni cambios de fase del centro del día y la noche.

En resumen, y según nuestros resultados, los sujetos con síndrome de apnea-hipopnea del sueño son más obesos y más sedentarios que los que no la padecen, duermen menos siesta y tienden a dormir en el sofá antes de acostarse. En ellos, la temperatura aumenta tras la intervención a lo largo de todo el día, mientras que los que no padecen apnea-hipopnea sólo lo hace durante la noche, su ritmo es más regular tras la intervención y dejan en parte de dormir la siesta tras el programa de ejercicio. Además los sujetos con apnea tras la intervención tienen una mayor exposición a la luz por la tarde.



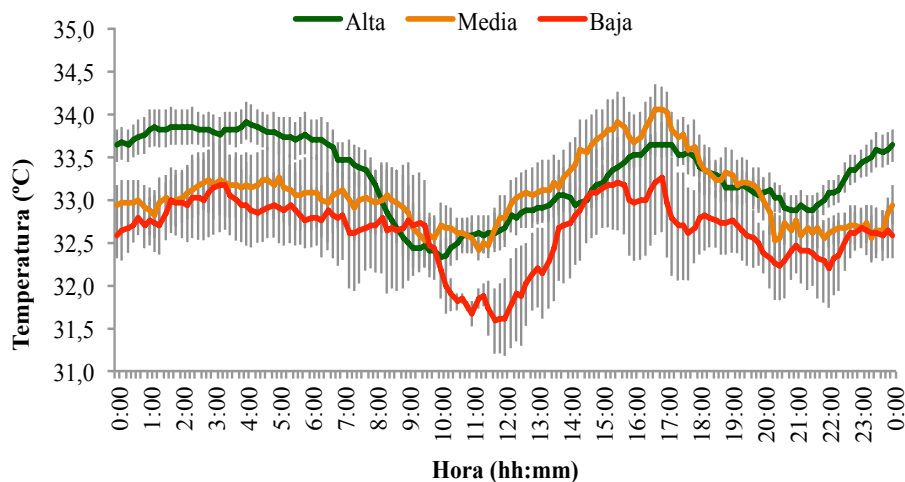
**Tabla 17. Análisis no paramétrico de la temperatura, actividad motora, posición, TAP, sueño y luz en sujetos que no padecen SAHS (n=24).**

	Temperatura		Actividad		Posición		TAP		Sueño		Luz	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>IS</b>	0.23 ± 0.04	<b>0.36 ± 0.04*</b>	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.43 ± 0.02	0.43 ± 0.03	0.54 ± 0.02	0.55 ± 0.02	0.58 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.44 ± 0.02
<b>IV</b>	0.12 ± 0.02	<b>0.22 ± 0.02**</b>	1.00 ± 0.02	0.98 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.34 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.40 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.35 ± 0.02
<b>RA</b>	0.20 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.72 ± 0.03	0.76 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.47 ± 0.03	0.57 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.82 ± 0.02	0.86 ± 0.02	0.95 ± 0.03	0.98 ± 0.01
<b>CFI</b>	0.40 ± 0.01	0.42 ± 0.01	0.49 ± 0.01	0.51 ± 0.01	0.57 ± 0.02	0.56 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.73 ± 0.01	0.75 ± 0.01	0.73 ± 0.01	0.75 ± 0.01
<b>Centro Noche</b>	22:52±01:13	01:34±00:52	04:19±00:16	04:21±00:17	04:17±00:16	04:44±00:35	04:22±00:15	04:13±00:16	04:20±00:15	04:15±00:17	03:46±00:16	04:05±00:16
<b>Valor Noche</b>	34.04 ± 0.13	34.34 ± 0.16	5.20 ± 0.57	4.43 ± 0.44	16.72 ± 1.02	17.78 ± 1.31	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.83 ± 0.02	0.85 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00
<b>Centro Día</b>	11:15±01:02	13:17±00:43	15:01±00:37	14:18±00:26	14:37±00:28	14:08±00:29	14:13±00:26	14:22±00:26	14:37±00:25	14:22±00:19	14:43±00:22	14:18±00:20
<b>Valor Día</b>	32.69 ± 0.14	32.94 ± 0.17	30.99 ± 0.92	32.14 ± 1.24	50.45 ± 1.20	49.38 ± 1.60	0.64 ± 0.01	0.64 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	1.17 ± 0.06	1.23 ± 0.07

Todos los valores se expresan como media ± EEM. Pre: antes del ejercicio. Post: después del ejercicio. IS: estabilidad interdiaria. IV: variabilidad intradiaria. RA: amplitud relativa. CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora central de las 5 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora central de las 10 horas consecutivas de máximos (M) o mínimos (L) valores (hh:mm). Valor noche VL5/VM5: valor medio de la variable para L5 o M5 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Valor día (VM10/VL10 valor medio de la variable para M10 o L10 (°C, grados/min, grados, u.a., probabilidad o log<sub>10</sub> luxes, según la variable). Con \* y \*\* se indican diferencias significativas, (p< 0,05 y p<0,001, *t* de Student, respectivamente) entre antes y después del programa RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias en el caso de la temperatura periférica.

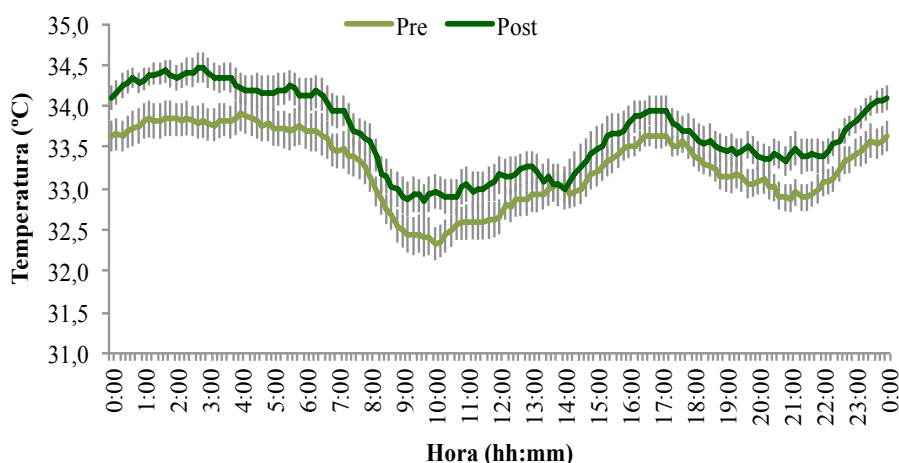
#### 4.6. Influencia de la asistencia al programa sobre la posible mejora del ritmo circadiano de temperatura.

Las modificaciones en el ritmo de temperatura podían deberse al grado de cumplimiento del programa de actividad física que siguieron los sujetos. Para ello, los clasificamos según el grado de asistencia en tres grupos: con baja asistencia (menos del 33%), asistencia media (entre el 34% y el 66%) y alta (entre el 67% y el 100%). En la Figura 44, se muestran las curvas medias de temperatura inicial, es decir, antes de comenzar el programa de ejercicio, de los sujetos que pasarán a formar parte de los distintos grupos. Se observa que el ritmo de temperatura del grupo que mantendría una alta asistencia ya era, de entrada, la más próxima a la normalidad si lo comparamos con sujetos de la misma edad y sin esta patología (Anexo 9), con valores nocturnos más elevados que en los demás grupos. Tanto es así que en el caso de los grupos que asistirían con media y baja frecuencia los valores de temperatura en la tarde llegan a superar los observados durante la noche.



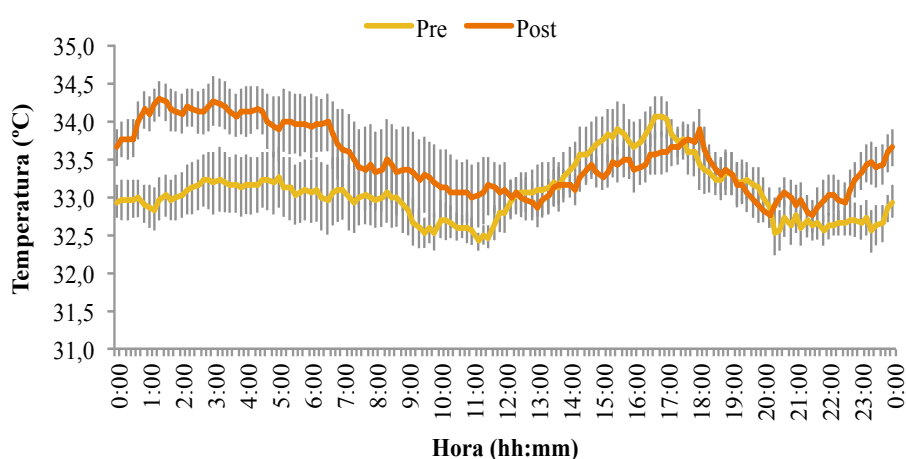
**Figura 44.** Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica inicial de los grupos de asistencia al programa: alta (n=21), media (n=6) y baja (n=4) antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de participar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Los sujetos que mantuvieron una alta asistencia al programa mejoraron, en general, su perfil de temperatura, desplazando la curva a valores más elevados (Figura 45).



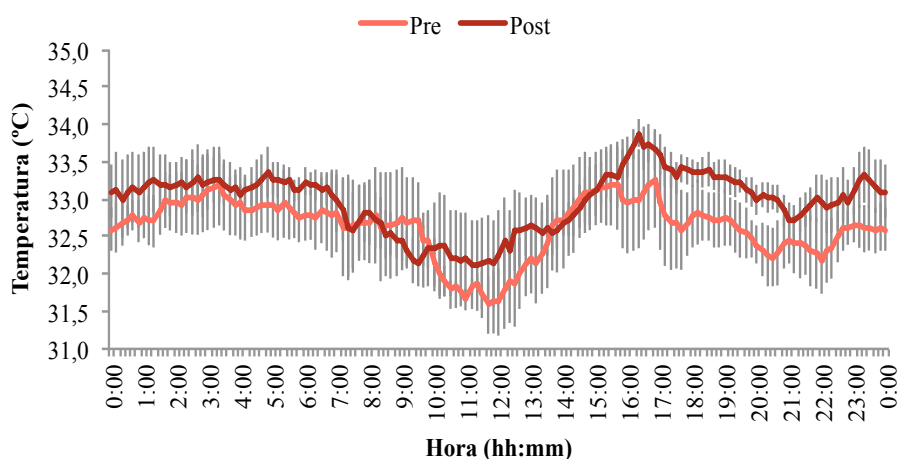
**Figura 45.** Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica en el grupo de alta asistencia (n=21) antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Los sujetos del grupo con una asistencia media mejoraron su perfil nocturno incluso más que los de alta asistencia. Si observamos detenidamente la curva antes del ejercicio podemos observar que está invertida, ya que los valores más altos se producen entre las 14 y las 16 horas, lo que podría corresponder con la hora de la siesta de estos pacientes, y no durante la noche. Tras el ejercicio su perfil tiende a normalizarse aumentando el valor nocturno (Figura 46).



**Figura 46.** Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica en el grupo de asistencia media (n=6) antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

En los sujetos con baja asistencia, las temperaturas más elevadas también ocurren durante el día, entre las 14 y las 17 horas, mientras que los valores durante la noche son bajos. Tras la intervención, que en su caso fue mínima, apenas se observa un aumento de la temperatura a partir de las 16 horas, de forma los valores se elevan ligeramente por encima de los anteriores hasta las 7 de la mañana (Figura 47).



**Figura 47.** Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica en el grupo de asistencia baja (n=4) antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Según el análisis no paramétrico, que se detalla en la Tabla 18, los grupos antes de la intervención no presentaban diferencias estadísticamente significativas, excepto en la estabilidad interdiaria que de partida fue significativamente mayor en el grupo de alta asistencia, (alcanzando valores normales) frente a los grupos de baja y media asistencia, siendo este último grupo el que presentaba menores valores de regularidad.

El programa de ejercicio aumentó significativamente la estabilidad en el grupo de asistencia media, que alcanza los valores del de alta y además normaliza su valor con respecto a una población de la misma edad sin síndrome metabólico (Anexo 7), sin modificar la amplitud o el valor de CFI. También aumentó la variabilidad intradiaria en estos dos grupos y de nuevo, el grupo de asistencia media iguala su valor con el de alta normalizando sus valores (Anexo 7).

En cambio, en los sujetos que asistieron con baja frecuencia al programa no se produjeron cambios significativos ni en IS ni en IV, con valores tras el ejercicio que prácticamente no llegan a la mitad de los observados en el grupo de alta asistencia ( $p < 0,05$ , ANOVA de medidas repetidas).

La fase se retrasó significativamente (entre 8 y 10 horas) en el caso del grupo de asistencia media tal y como refleja la hora del centro de la noche y del día con valores mucho más tardíos que los observados en los grupos de alta y baja asistencia. Es más, en este último caso, la fase apenas se modifica y se mantiene significativamente adelantada con respecto a los grupos de alta y media asistencia.

El valor del centro de la noche muestra un aumento significativo tras el ejercicio sólo en el caso de los sujetos de alta asistencia ( $p < 0,05$ , ANOVA de medidas repetidas), mientras que el valor del centro del día aumenta de forma general en todos los grupos, aunque sin alcanzar la significación estadística.

**Tabla 18. Análisis no paramétrico del ritmo de temperatura de la piel de los sujetos en función de su nivel de asistencia, alta (n=21), media (n=6) y baja (n=4).**

		IS	IV	RA	CFI	Centro Noche	Valor Noche	Centro Día	Valor Día
<b>Alta asistencia</b>	Pre	0.29 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.16 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.020 ± 0.002 <sup>a</sup>	0.41 ± 0.01 <sup>a</sup>	00:19±01:03 <sup>a</sup>	34.10 ± 0.16 <sup>a</sup>	11:36±00:55 <sup>a</sup>	32.76 ± 0,16 <sup>a</sup>
	Post	0.36 ± 0.04 <sup>1</sup>	0.24 ± 0.03 <sup>*1</sup>	0.020 ± 0.002 <sup>1</sup>	0.42 ± 0.01 <sup>1</sup>	01:02±00:57 <sup>1</sup>	34.49 ± 0.15 <sup>*1</sup>	11:54±00:38 <sup>1S</sup>	33.12± 0,19 <sup>1</sup>
<b>Asistencia media</b>	Pre	0.14 ± 0.07 <sup>b</sup>	0.06 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.022 ± 0.003 <sup>a</sup>	0.38 ± 0.02 <sup>a</sup>	18:13±02:13 <sup>a</sup>	34.07 ± 0.25 <sup>a</sup>	08:20±02:28 <sup>a</sup>	32.62 ± 0,19 <sup>a</sup>
	Post	0.37 ± 0.07 <sup>*1</sup>	0.22 ± 0.04 <sup>**1</sup>	0.021 ± 0.004 <sup>1</sup>	0.43 ± 0.03 <sup>1</sup>	04:00±00:52 <sup>**2S</sup>	34.46 ± 0.20 <sup>1</sup>	16:52±01:43 <sup>**2S</sup>	33.08 ± 0,31 <sup>1</sup>
<b>Baja asistencia</b>	Pre	0.17 ± 0.10 <sup>c</sup>	0.05± 0.01 <sup>a</sup>	0.026 ± 0.007 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.04 <sup>a</sup>	19:50±03:48 <sup>a</sup>	33.66 ± 0.14 <sup>a</sup>	10:05±02:12 <sup>a</sup>	31.98 ± 0,31 <sup>a</sup>
	Post	0.16 ± 0.07 <sup>2</sup>	0.10 ± 0.06 <sup>1</sup>	0.018 ± 0.002 <sup>1</sup>	0.37 ± 0.01 <sup>1</sup>	19:08±2:05 <sup>3S</sup>	33.73 ± 0.22 <sup>1</sup>	10:03±01:53 <sup>3S</sup>	32.56 ± 0,15 <sup>1</sup>

Todos los valores se expresan como media ± EEM. IS: estabilidad interdiaria; IV: variabilidad intradiaria; RA: amplitud relativa; CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (M5): hora central de las 5 horas consecutivas de máximos valores (hh:mm). Centro del día (L10): hora central de las 10 horas consecutivas de mínimos valores (hh:mm); VM5 o valor noche: valor de la variable correspondiente para M5 (°C). VM10 o valor día: valor de la variable correspondiente para L10 (°C). Con \* y \*\* se indican diferencias significativas (p< 0,05 y p<0,01, respectivamente) entre antes y después (Anova de medidas repetidas, y test Bonferroni *post hoc*). Letras diferentes indican diferencias significativas (p<0,05, Anova de medidas repetidas, y test Bonferroni *post hoc*) antes del ejercicio (Pre) en función del nivel del asistencia. Números diferentes indican diferencias significativas (p<0,05 y con \$ para p<0,01, Anova de medidas repetidas, y test Bonferroni *post hoc*) después del ejercicio (Post) en función del nivel del asistencia. RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias.

#### **4.7. Análisis multivariante de los factores que modifican el ritmo de temperatura**

Dado que el ritmo de temperatura de la piel es el que, según la literatura, presenta mayor componente endógeno [Weinert y Waterhouse, 2007; Martínez-Nicolás *et al.*, 2013] y que según nuestro estudio las modificaciones más importantes se producen en él, analizamos específicamente la posible interacción entre los distintos factores que pueden estar influyendo en estas modificaciones.

El resultado de los modelos de efectos mixtos realizado sobre los principales índices no paramétricos para determinar el efecto de las variables tiempo (pre y post tratamiento), género, SAHS diagnosticado, siesta y asistencia en las variables dependientes se detalla en las Tablas 19-22. Cada coeficiente ( $\beta$ ) representa la diferencia en la tasa de variación entre el pre y post de las variables dependientes entre el grupo especificado y el grupo de referencia.

Así, según el análisis global encontramos que el género, SAHS y siesta no afectan significativamente a los valores de IS e IV, mientras que el ejercicio sí lo hace, aumentando tanto la estabilidad interdiaria como la variabilidad intradiaria (Tabla 19). Sin embargo, influye el nivel de asistencia, ya que los valores no se modifican en el caso de los sujetos que mostraron una baja asistencia por lo que se alejan de los valores observados en el grupo de alta asistencia. Ni, RA ni CFI se modifican significativamente en función de los distintos factores (Tabla 20).

La fase evaluada mediante el centro de la noche y del día, es decir de las variables HM5 (hora central de las 5 horas consecutivas en las que la temperatura presenta valores más altos, Tabla 20) y HL10 (Tabla 21) no se ve afectada por el género, padecer SAHS, o dormir la siesta, pero el ejercicio sí retrasa la hora de M5 con respecto a antes del ejercicio, si bien dependiendo de la asistencia al programa. Así, la fase de M5 no se modifica en el grupo de baja asistencia quedando significativamente adelantado con respecto al de alta asistencia tras el programa.

**Tabla 19. Modelo de efectos mixtos para las variables IS (estabilidad interdiaria) e IV (variabilidad intradiaria) (n=32).**

Predictor	IS			IV		
	$\beta$ (ET)	IC 95% ( $\beta$ )	p-valor	$\beta$ (ET)	IC 95% ( $\beta$ )	p-valor
Tiempo (Pre vs. Post)	0,09 (0,04)	0,01 - 0,17	<b>0,022*</b>	0,10 (0,02)	0,05 - 0,15	<b>&lt;0,001**</b>
Sexo (Hombre vs Mujer)	0,06 (0,05)	-0,04 - 0,16	0,243	0,01 (0,03)	-0,06 - 0,07	0,900
SAHS (Sí vs No)	-0,04 (0,06)	-0,16 - 0,08	0,511	0,01 (0,04)	-0,07 - 0,08	0,885
Siesta (Sí vs No)	0,01 (0,05)	-0,10 - 0,10	0,976	-0,02 (0,03)	-0,08 - 0,05	0,576
Asistencia (Baja vs Alta)	-0,17 (0,07)	-0,31 - -0,02	<b>0,028*</b>	-0,12 (0,04)	-0,21 - -0,03	<b>0,014*</b>
Asistencia (Media vs Alta)	-0,07 (0,06)	-0,19 - 0,06	0,274	-0,06 (0,04)	-0,14 - 0,01	0,095

$\beta$ : coeficiente. ET: error típico. IC: intervalo de confianza al 95%. Con \* se indican las diferencias significativas para cada condición para una  $p < 0,05$  y con \*\* para una  $p < 0,01$ .

**Tabla 20. Modelo de efectos mixtos para las variables RA (amplitud relativa) y CFI (índice de función circadiana) (n=32).**

Predictor	RA			CFI		
	$\beta$ (ET)	IC 95% ( $\beta$ )	p-valor	$\beta$ (ET)	IC 95% ( $\beta$ )	p-valor
Tiempo (Pre vs. Post)	-0,001 (0,003)	-0,006 - 0,004	0,651	0,01 (0,01)	-0,02 - 0,04	0,336
Sexo (Hombre vs Mujer)	0,004 (0,003)	-0,001 - 0,009	0,143	0,02 (0,02)	-0,01 - 0,05	0,222
SAHS (Sí vs No)	0,001 (0,003)	-0,005 - 0,007	0,752	-0,01 (0,02)	-0,05 - 0,03	0,626
Siesta (Sí vs No)	0,001 (0,003)	-0,005 - 0,006	0,840	0,01 (0,02)	-0,03 - 0,04	0,736
Asistencia (Baja vs Alta)	0,002 (0,004)	-0,005 - 0,010	0,560	-0,03 (0,02)	-0,08 - 0,01	0,157
Asistencia (Media vs Alta)	0,001 (0,003)	-0,006 - 0,007	0,813	-0,02 (0,02)	-0,06 - 0,03	0,441

$\beta$ : coeficiente. ET: error típico. IC: intervalo de confianza.

El programa de ejercicio aumentó significativamente el valor de M5 (valor noche, Tabla 21) pero en este caso sobre todo en mujeres que muestran mayores valores que los hombres, independientemente de las demás condiciones (asistencia, siesta o SAHS). En el caso de los valores diurnos (L10, Tabla 22) aumentan de forma general tras el programa Activa pero no se modifican en función del resto de los factores estudiados.



De nuevo, es en el grupo de baja asistencia en el que el valor no se modifica y es por tanto significativamente inferior al observado en el grupo de alta asistencia.

**Tabla 21. Modelo de efectos mixtos para las variables HM5 y VM5 (n=32).**

Predictor	HM5			VM5		
	$\beta$ (ET)	IC 95%( $\beta$ )	p-valor	$\beta$ (ET)	IC 95% ( $\beta$ )	p-valor
Tiempo (Pre vs. Post)	2,29 (1,15)	-0,02 - 4,60	<b>0,052*</b>	0,35 (0,13)	0,09 - 0,60	<b>0,010*</b>
Sexo (Hombre vs Mujer)	1,80 (1,31)	-0,94 - 4,55	0,185	0,51 (0,22)	0,06 - 0,95	<b>0,026*</b>
SAHS (Sí vs No)	-1,21 (1,53)	-4,42 - 2,00	0,440	0,17 (0,25)	-0,35 - 0,69	0,515
Siesta (Sí vs No)	-0,73 (1,29)	-3,44 - 1,98	0,579	-0,07 (0,21)	-0,51 - 0,36	0,729
Asistencia (Baja vs Alta)	-4,89 (1,84)	-8,74 - -1,04	<b>0,015*</b>	-0,51 (0,30)	-1,13 - 0,11	0,105
Asistencia (Media vs Alta)	-1,09 (1,55)	-4,32 - 2,15	0,491	-0,04 (0,25)	-0,57 - 0,48	0,873

$\beta$ : coeficiente. ET: error típico. IC: intervalo de confianza. Con \* se indican las diferencias significativas entre antes y después, para una  $p < 0,05$ .

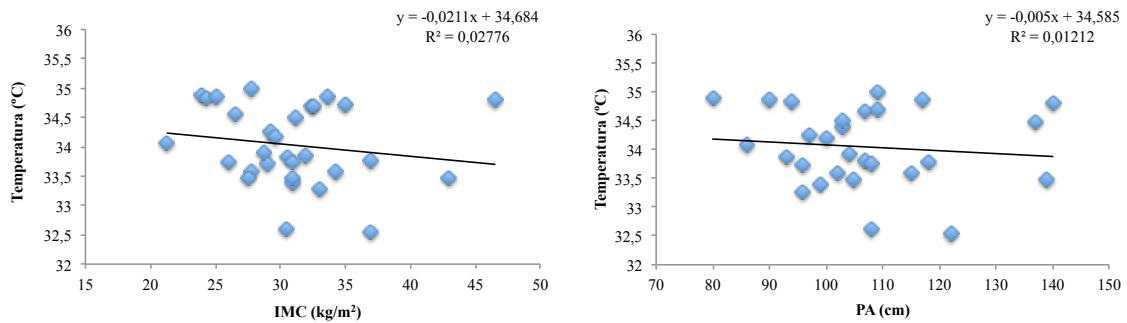
**Tabla 22. Modelo de efectos mixtos para las variables HL10 y V10L (n=32).**

Predictor	HL10			VL10		
	$\beta$ (ET)	IC 95%( $\beta$ )	p-valor	$\beta$ (ET)	IC 95% ( $\beta$ )	p-valor
Tiempo (Pre vs. Post)	1,85 (1,09)	-0,38 - 4,09	0,100	0,41 (0,19)	0,03 - 0,79	<b>0,036*</b>
Sexo (Hombre vs Mujer)	1,71 (1,25)	-1,08 - 4,49	0,202	0,24 (0,21)	-0,20 - 0,68	0,270
SAHS (Sí vs No)	-1,08(1,46)	-4,34 - 2,18	0,478	0,10 (0,25)	-0,41 - 0,62	0,682
Siesta (Sí vs No)	0,28 (1,23)	-2,47 - 3,03	0,826	-0,06 (0,21)	-0,49 - 0,38	0,790
Asistencia (Baja vs Alta)	-1,50(1,76)	-5,41 - 2,40	0,411	-0,63 (0,30)	-1,25 - -0,02	<b>0,045*</b>
Asistencia (Media vs Alta)	1,32 (1,48)	-1,96 - 4,61	0,391	-0,10 (0,25)	-0,62 - 0,42	0,686

$\beta$ : coeficiente. ET: error típico. IC: intervalo de confianza. Con \* se indican las diferencias significativas entre antes y después, para una  $p < 0,05$ .

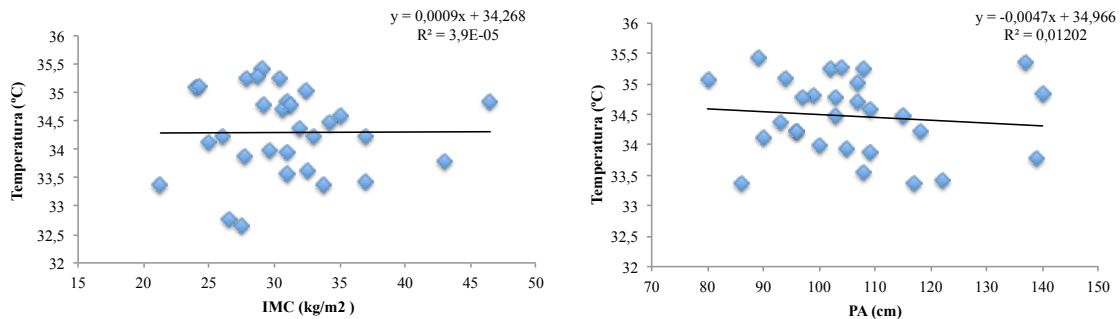
#### 4.8. Asociación entre el valor de M5 y HM5 de temperatura e IMC y PA

Dada la posible influencia de la grasa subcutánea sobre el aislamiento corporal y por lo tanto sobre el ritmo de la temperatura de la piel, nos planteamos si existía alguna correlación entre el valor de M5, ya fuera antes o después del ejercicio, y el IMC y el PA, sin que se encontrara ninguna (Figuras 48 y 49).



**Figura 48.** Correlación entre el valor de M5 y el IMC y PA (n=32) antes del ejercicio.

IMC: índice de masa corporal. PA: perímetro abdominal. M5: valor de las 5 horas consecutivas de máximos valores de temperatura.

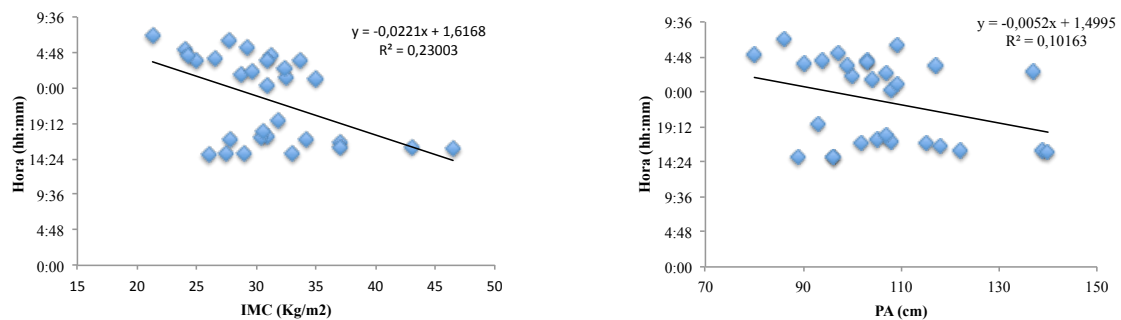


**Figura 49.** Correlación entre el valor de M5 y el IMC y PA (n=32) después del ejercicio.

IMC: índice de masa corporal. PA: perímetro abdominal. M5: valor de las 5 horas consecutivas de máximos valores de temperatura.

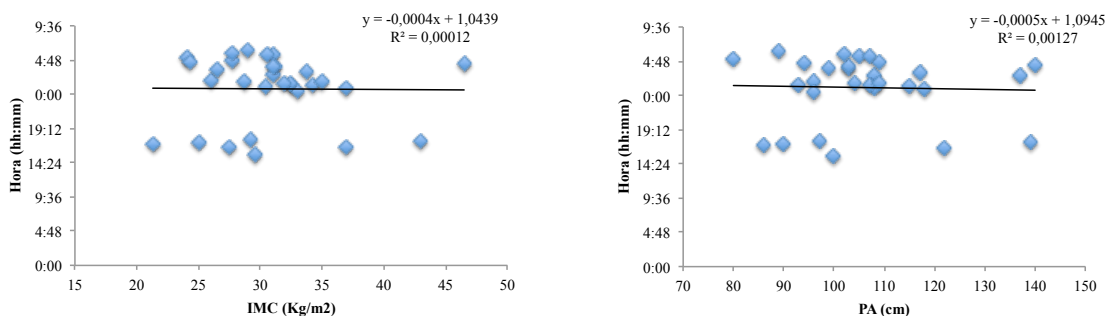
Dado que en el ritmo de temperatura mostraba un adelanto de fase generalizado con una elevada dispersión en estos sujetos, analizamos la relación entre el momento en el que se centran las 5 horas consecutivas de máximos valores, es decir el centro de la noche (HM5) del ritmo de temperatura y el IMC y PA.

Así, encontramos que antes de realizar el programa de ejercicio los sujetos con mayores índices de IMC ( $r=-0,48$ ,  $p=0,005$ ) presentaban un adelanto hacia el día de M5 con una correlación negativa moderada, que en el caso del perímetro abdominal ( $r= -0,32$ ,  $p= 0,05$ ) era débil (Figura 50). Además, en las gráficas se evidencia la existencia de al menos dos poblaciones de sujetos en función de la fase de su ritmo de temperatura, con un grupo centrado en el día y otro en la noche.



**Figura 50.** Correlación entre el HM5 y el IMC y PA (n=32) antes del ejercicio. IMC: índice de masa corporal. PA: perímetro abdominal. HM5: hora del centro de las 5 horas consecutivas de máximos valores de temperatura (centro de la noche).

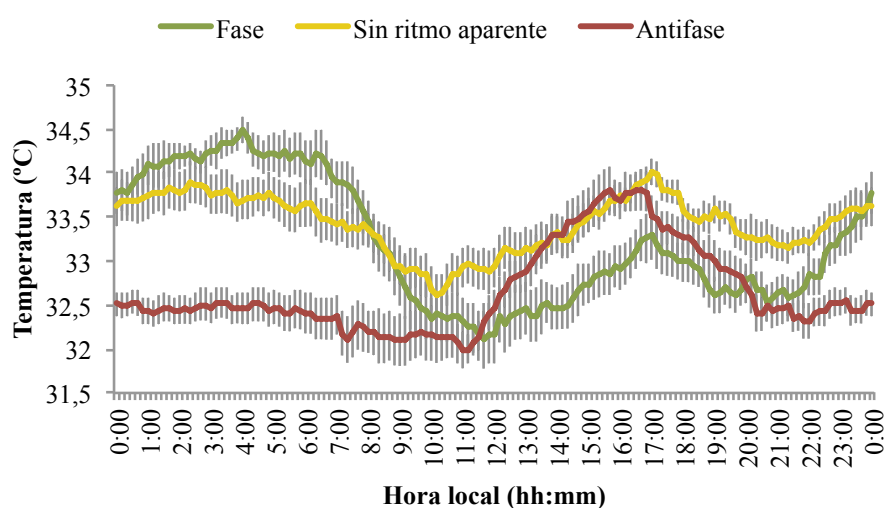
Tras el ejercicio (Figura 51) se pierde esta correlación negativa tanto para el índice de masa corporal ( $r -0,01$ ) como para el perímetro abdominal ( $r= -0,03$ ), pero siguen siendo evidentes dos grupos de poblaciones, salvo que en el grupo centrado el día el número de sujetos es menor.



**Figura 51.** Representación de la correlación entre el valor de M5 y el IMC y PA (n=32) después del ejercicio. IMC: índice de masa corporal. PA: perímetro abdominal. HM5: hora del centro de las 5 horas consecutivas de máximos valores de temperatura (centro de la noche).

#### 4.9. Análisis de la población del estudio en función del centro de la noche del ritmo de temperatura

Puesto que claramente existen importantes desajustes de fase en el centro de la noche de la temperatura, y por cómo se modifica tras el ejercicio, nos planteamos la posibilidad de estar trabajando con diferentes subpoblaciones en función de su HM5 (centro de la noche), por lo que decidimos clasificarlos según este parámetro. De esta forma obtuvimos 3 poblaciones distintas cuyos patrones de temperatura se representan en la Figura 52. Uno de estos subgrupos de sujetos estaba en fase, tomando como referencia la población control sin síndrome metabólico (Anexo 7), en los que efectivamente M5 tiene su centro en la noche; otro no presentaba apenas diferencias entre el día y la noche, es decir no mostraba ritmo aparente; y un tercer grupo, cuyo centro de M5 se encontraba en antifase, es decir un patrón invertido con máximos durante el día y bajas temperaturas por la noche.



**Figura 52.** Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica de los sujetos en fase (n=11), sin ritmo aparente (n=11) y antifase (9). Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

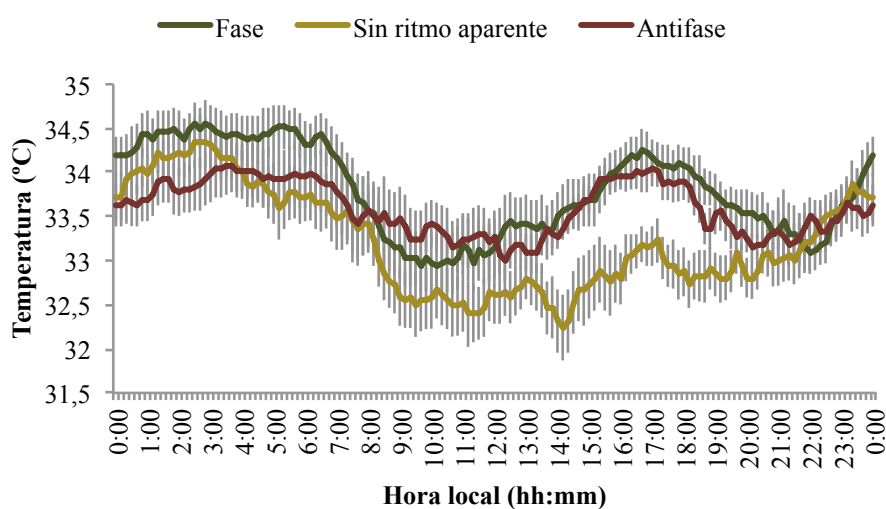
Al analizar el IMC y PA de estos pacientes según el grupo al que pertenecen (Tabla 23), encontramos que el grado de obesidad es mayor en los sujetos sin ritmo aparente y en los que muestran un ritmo en antifase.

**Tabla 23. Valores de IMC y PA según el subgrupo de ritmo circadiano.**

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	PA (cm)
<b>Fase</b>	28,5 ± 1,2	99,8 ± 3,3
<b>Sin ritmo aparente</b>	32,1 ± 0,9	109,6 ± 3,6
<b>Antifase</b>	33,4 ± 2,4	111,1 ± 6,6

Todos los valores se expresan como media ± EEM.

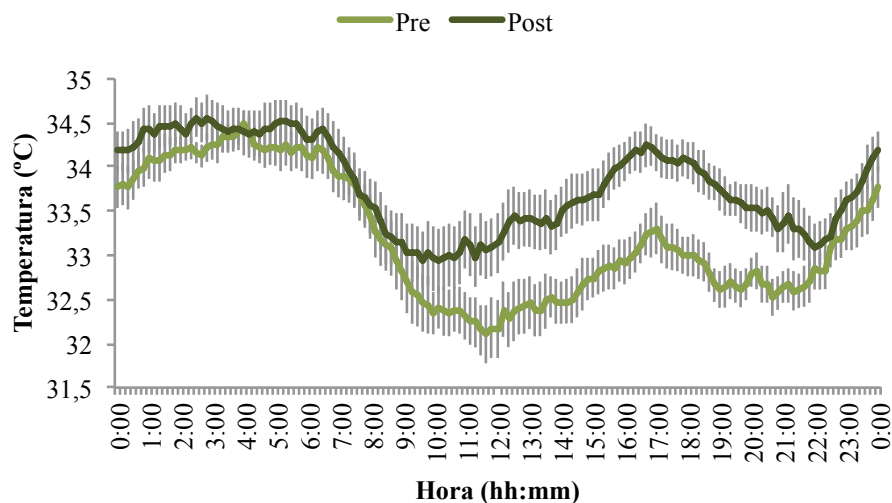
Tras la realización del programa de actividad física se observan importantes cambios en el perfil de temperatura según el subgrupo al que pertenecieran los pacientes (Figura 53).



**Figura 53.** Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica de los sujetos en fase (n=11), sin ritmo aparente (n=11) y en antifase (9) al finalizar el programa de ejercicio. Los datos se expresan como media ± EEM.

Así para los sujetos cuyo máximo ya se encontraba en la noche inicialmente (en fase, Figura 54), participar en el programa Activa aumentó su temperatura a lo largo de todo el día, de manera discreta durante la noche y muy marcada durante la tarde, de manera que hacía las 17 h prácticamente se alcanzan los valores nocturnos. Además, por

primera vez se aprecia la denominada zona de mantenimiento de vigilia, hacia las 22h, con valores mínimos de temperatura justo antes del inicio de la elevación nocturna.



**Figura 54.** Promedio de las ondas medias de la temperatura periférica de los sujetos en fase (n=11) antes (Pre) y después (Post) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

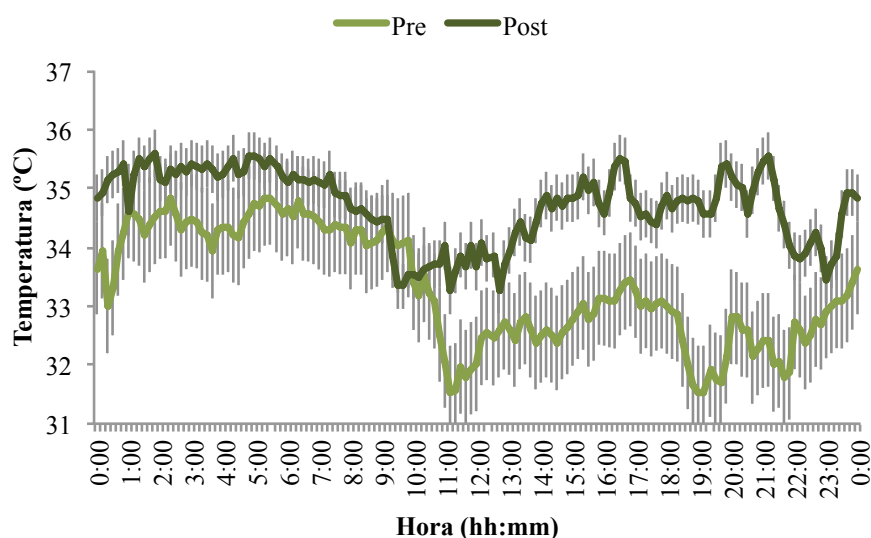
Su estabilidad interdiaria antes del ejercicio se encontraba dentro de los parámetros de normalidad para sujetos de esa edad ( $0,40 \pm 0,02^\circ\text{C}$ , Anexo 7), pero disminuye significativamente tras la intervención (Tabla 23). Lo mismo ocurre con la amplitud, que disminuye drásticamente y por consiguiente el CFI. El centro de la noche, aunque presenta un adelanto de fase, no llega a ser estadísticamente significativo. Tanto el valor del día como el de la noche corroboran lo que muestra la gráfica, ya que la temperatura nocturna apenas se modifica, mientras que la del día aumenta prácticamente en un  $^\circ\text{C}$ , quedando así dentro del rango de normalidad ( $33,04 \pm 0,15^\circ\text{C}$ ). En general, parece que el ritmo circadiano de este grupo de pacientes no mejora tras el programa de ejercicio.

**Tabla 23. Análisis no paramétrico de la temperatura de los sujetos en fase (n=11).**

		IS	IV	RA	CFI	Centro Noche	Valor Noche	Centro Día	Valor Día
Fase	Pre	0.44 ± 0.03	0.15 ± 0.01	0.29 ± 0.02	0.46 ± 0.01	03:45±00:37	34.45 ± 0.13	14:03±00:55	32.47 ± 0.24
	Post	<b>0.32 ± 0.04*</b>	0.19 ± 0.03	<b>0.18 ± 0.02**</b>	<b>0.41 ± 0.01*</b>	00:30±01:33	34.58 ± 0.22	11:42±00:54	<b>33.32± 0.19*</b>

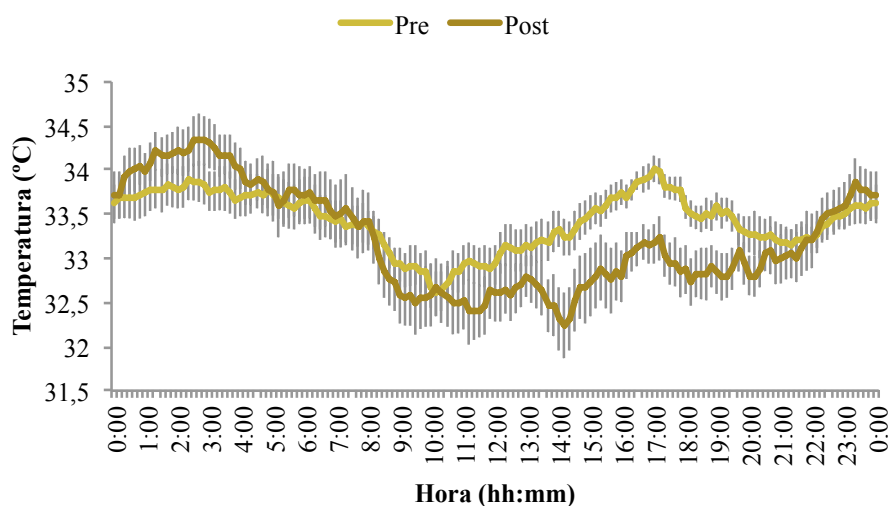
Todos los valores se expresan como media ± EEM. IS: estabilidad interdiaria; IV: variabilidad intradiaria; RA: amplitud relativa; CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (HM5): centro de las 5 horas consecutivas con valores máximos (hh:mm). Centro del día (HL10): centro de las 10 horas consecutivas con valores mínimos (hh:mm); VM5: valor de la variable correspondiente para M5 o valor noche (°C); VL10: valor de la variable correspondiente para L10 (°C) o valor día. Con \* y \*\* se indican diferencias significativas entre antes y después del programa, para una  $p < 0,05$ . y  $p < 0,01$ , respectivamente (*t* de Student). RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias.

Un ejemplo de ello, lo constituye un varón de 51 años con un IMC de 31,2 y un PA 103 cm (Figura 55), con hipertrigliceridemia e hiperglucemia y que asistió al 100% de las sesiones, en el que se observa el desplazamiento de las curvas hacia valores más altos, especialmente durante el día lo que se traduce en una menor amplitud del ritmo.



**Figura 55.** Onda media de la temperatura periférica de un sujeto representativo del grupo “en fase” antes (Pre) y después (Post) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media ± EEM.

Sin embargo, los pacientes con síndrome metabólico que no presentaban ningún ritmo aparente al inicio del programa (Figura 56), al finalizar el programa el ritmo tiende a normalizarse, con temperaturas más elevadas durante el principio de la noche, y menores durante el día, pero no es patente la zona de mantenimiento de vigilia.



**Figura 56.** Promedio de las ondas medias de la temperatura periférica de los sujetos sin ritmo aparente (n=11) antes (Pre) y después (Post) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

El análisis no paramétrico (Tabla 24) ratifica la mejora del patrón, ya que aumenta significativamente la estabilidad interdiaria, hasta encontrarse en rango de normalidad (Anexo 7). Lo mismo ocurre con la amplitud relativa y el CFI que se elevan hasta normalizarse. También es estadísticamente significativo el retraso de fase que sufre el centro de la noche, alcanzando de este modo también valores normales (situados a las 02:16 $\pm$ 0:26 hh:mm, ver Anexo 7). El valor de la noche en su conjunto aumenta levemente, tal y como se apreciaba en la gráfica, y el del día disminuye en medio grado centígrado. Por lo tanto, estos sujetos mejoran tras la intervención, presentando un ritmo más normalizado.

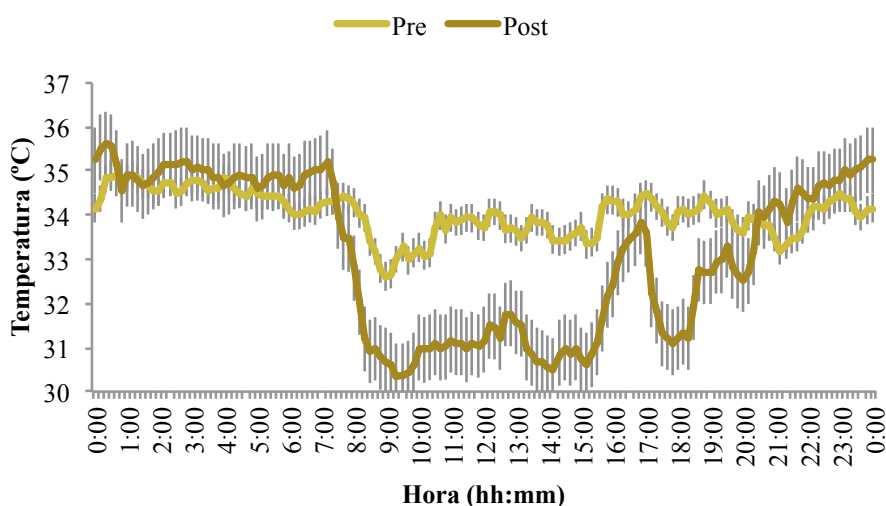


**Tabla 24. Análisis no paramétrico de la temperatura de los sujetos sin ritmo aparente (n=11).**

		IS	IV	RA	CFI	Centro Noche	Valor Noche	Centro Día	Valor Día
Sin ritmo aparente	Pre	0.16± 0.04	0.17 ± 0.04	0.13 ± 0.00	0.36 ± 0.00	22:50±01:30	33.98 ± 0.19	11:51±01:03	33.09 ± 0.18
	Post	<b>0.38 ±0.05**</b>	0.24 ± 0.04	<b>0.23 ± 0.04*</b>	<b>0.42 ± 0.02**</b>	<b>02:31±00:27*</b>	34.17 ± 0.24	13:27±00:50	32.57± 0.27

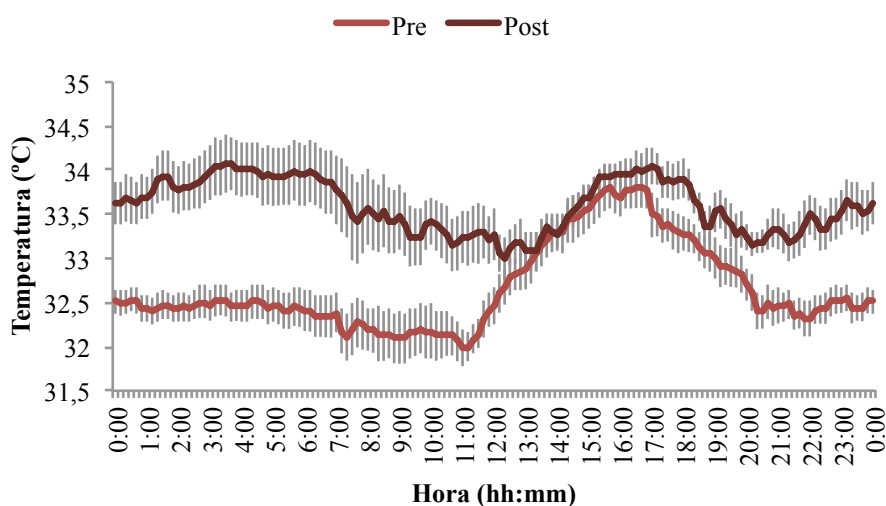
Todos los valores se expresan como media ± EEM. IS: estabilidad interdiaria; IV: variabilidad intradiaria; RA: amplitud relativa; CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (M5): centro de las 5 horas consecutivas con valores máximos (hh:mm). Centro del día (L10): centro de las 10 horas consecutivas con valores mínimos (hh:mm); VM5: valor de la variable correspondiente para M5 o valor noche (°C); VL10: valor de la variable correspondiente para L10 (°C) o centro día. Con \* y \*\* se indican diferencias significativas entre antes y después del programa, para una  $p < 0,05$ . y  $p < 0,01$ , respectivamente ( $t$  de Student). RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias.

Uno de estos casos se ejemplifica en la Figura 57 que representa el ritmo de una mujer de 65 años con IMC de 32,4 y un PA de 107 cm, que presentaba dislipemia e hipertensión y que asistió al 85% de las sesiones. Se observa con claridad, como tras el programa, aumentan las diferencias día-noche, la temperatura pasa a ser ligeramente más alta y estable por la noche, con un descenso muy marcado a primera hora de la mañana y una corta elevación en la hora de la siesta.



**Figura 57.** Onda media de la temperatura periférica de un sujeto representativo del grupo sin ritmo aparente antes (Pre) y después (Post) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media ± EEM.

Por último, en el subgrupo de sujetos que partían de un ritmo invertido antes de iniciar el programa, al que denominamos antifase por mostrar temperaturas máximas durante el día, la temperatura nocturna aumenta considerablemente tras la intervención, aunque sin superar los valores de la siesta, cuya elevación sigue siendo muy marcada.



**Figura 58.** Promedio de las ondas medias de la temperatura periférica de los sujetos en antifase (n=9) antes (Pre) y después (Post) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

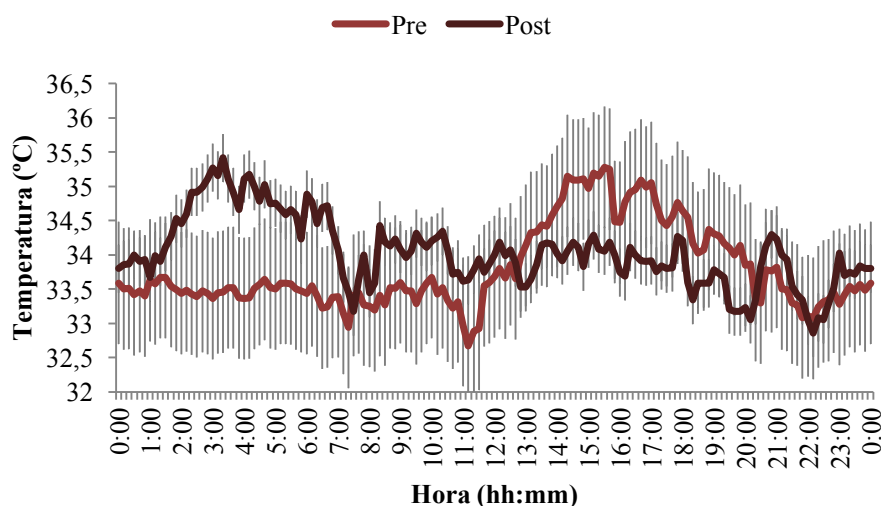
En este subgrupo, la estabilidad interdiaria era muy baja antes de la intervención (Tabla 25), mejorando de forma significativa tras ella, pero sin alcanzar los valores normales (Anexo 7). La variabilidad intradiaria y la amplitud también aumentan significativamente, alcanzando los valores de la población sin síndrome metabólico (Anexo 7). En consecuencia, también se modifica el CFI que aumenta ligeramente, si bien sigue siendo bajo para este grupo de edad ( $0,44 \pm 0,01^\circ\text{C}$ , Anexo 7). Las 5 horas consecutivas de máximos valores se retrasan hacia la madrugada como también tienden a retrasarse las 10 horas consecutivas de mínimos valores. Así, en general, el grupo de sujetos con ritmo de temperatura en antifase, mejora de forma importante tras el programa de ejercicio.

**Tabla 25. Análisis no paramétrico de la temperatura de los sujetos en antifase (n=9).**

		IS	IV	RA	CFI	Centro Noche	Valor Noche	Centro Día	Valor Día
<b>Antifase</b>	Pre	0.07± 0.00	0.36 ± 0.00	0.20 ± 0.01	0.36 ± 0.00	15:52±00:18	33.56 ± 0.19	05:37±01:01	32,21 ± 0,18
	Post	<b>0.27 ± 0.05**</b>	<b>0.20 ± 0.04**</b>	0.16 ± 0.02	<b>0.39 ± 0.02*</b>	<b>00:21±01:57**</b>	<b>34.28 ± 0.24*</b>	<b>13:29±01:46**</b>	<b>33,15± 0,16**</b>

Todos los valores se expresan como media  $\pm$  EEM. IS: estabilidad interdiaria; IV: variabilidad intradiaria; RA: amplitud relativa; CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (M5): centro de las 5 horas consecutivas con valores máximos (hh:mm). Centro del día (L10): centro de las 10 horas consecutivas con valores mínimos (hh:mm); VM5: valor de la variable correspondiente para M5 o valor noche (°C); VL10: valor de la variable correspondiente para L10 (°C) o centro día. Con \* y \*\* se indican diferencias significativas entre antes y después del programa, para una  $p < 0,05$ . y  $p < 0,01$ , respectivamente (*t* de Student). RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias.

En la Figura 59, se representa la onda media de una mujer de este subgrupo de 38 años con IMC de 46,5 y PA de 140 cm, que presentaba hipertrigliceridemia, dislipemia y SAHS y que asistió al 55% de las sesiones. Las temperaturas más elevadas antes de la intervención se presentaban a primera hora de la tarde, mientras que tras el ejercicio, los valores nocturnos, anteriormente cercanos a los 33,5°C, ascienden hasta valores similares a los observados a la hora de la siesta antes del ejercicio. También es notable el descenso en los valores diurnos y de la dispersión de los datos.



**Figura 59.** Onda media de la temperatura periférica de un sujeto representativo del grupo sin ritmo aparente antes (Pre Ejercicio) y después (Post Ejercicio) de entrar en el programa “Activa”. Los datos se expresan como media  $\pm$  EEM.

Además para valorar si el tener un determinado perfil circadiano podía influir en su predisposición para realizar el programa de actividad física, analizamos la asistencia de los diferentes grupos, de forma que como se observa en la Tabla 26, los sujetos con un perfil circadiano en fase o sin ritmo aparente, tenían un mayor índice de asistencia que los sujetos en antifase.

**Tabla 26. Clasificación de los sujetos en función del perfil circadiano y de la asistencia al programa.**

	Alta	Media	Baja
<b>Fase</b>	9	1	1
<b>Sin ritmo aparente</b>	8	1	1
<b>Antifase</b>	3	4	2

En cada celda se expresa el número de sujetos según su cronotipo y el nivel de asistencia. En fase (n=11), sin ritmo aparente (n=10) y antifase (n=9).

# 5

## Discusión

En las últimas décadas los cambios en los estilos de vida que conlleva el ritmo de una sociedad moderna (24 horas/7 días), sin apenas tiempo para dormir las horas necesarias han provocado un aumento importante de la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular a nivel mundial, lo que ha favorecido un aumento muy significativo de la obesidad en nuestro país, pasando del 7,7% al 17% en los últimos 25 años [Encuesta Nacional de Salud 2012]. La convergencia de varios de estos factores de riesgo en el mismo sujeto son los que determinan la existencia del denominado síndrome metabólico, que combinado con el sedentarismo ha aumentado la morbimortalidad de los pacientes crónicos que generalmente se atienden en Atención Primaria. Según ha publicado la OCDE la actividad más importante para mejorar esta situación son los consejos sobre estilo de vida de los médicos de familia [Sassi, 2010]. Afortunadamente, en los últimos años ha habido un cambio de mentalidad en los centros de salud [elmedicointeractivo.com 09/04/2017], cobrando importancia la prescripción de actividad física, lo que permite hacer un abordaje más completo de esta patología, sin limitarnos a las consabidas recomendaciones higiénico-dietéticas y el posible tratamiento farmacológico [Soler *et al.*, 2011; Gil-Pérez *et al.*, 2012; Crespo-Salgado *et al.*, 2015].

Por otro lado, diferentes estudios muestran la importancia de la dimensión temporal y del sistema circadiano en relación con la obesidad [Garaulet *et al.*, 2010d y 2010e; Corbalán-Tutau *et al.*, 2011; Gómez-Abellán *et al.*, 2012], por lo que el análisis cronobiológico podría ser una herramienta útil en el futuro tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico.

De ahí que en esta tesis doctoral se haya realizado un análisis cronobiológico de los pacientes con síndrome metabólico antes y después de realizar un programa de actividad física, con el objetivo de observar en qué medida el ejercicio resulta beneficioso para el estatus del sistema circadiano.

Nuestra muestra de sujetos con síndrome metabólico presenta una elevada prevalencia de sedentarismo (55%) con respecto a la población general, situado en un 36,5% [Encuesta Nacional de Salud, 2014], manteniéndose la tendencia observada en otros estudios [Banegas *et al.*, 2011] en los que las mujeres son más sedentarias que los hombres. Dentro de los sujetos que referían realizar algún tipo de ejercicio físico éste era mayoritariamente de baja-moderada intensidad, siendo la actividad más frecuente salir a caminar.

Del mismo modo, en los sujetos con síndrome metabólico se encuentran elevados el resto de factores de riesgo cardiovascular, muy por encima de los valores de la media poblacional de la Región de Murcia [Grau *et al.*, 2011]. Por orden de frecuencia nos encontramos con la dislipemia, entendida como niveles bajos de HDL, más frecuente en mujeres, hipertrigliceridemia, más frecuente en hombres, hipertensión e hiperglucemia, lo que coincide con la literatura [Fernández-Bergés *et al.*, 2012]. También es de reseñar la elevada prevalencia de SAHS, que en el caso de los hombres multiplica por diez la esperable en la población general [Bixler *et al.*, 1998 y 2001], sin duda debido a la estrecha relación que existe entre síndrome metabólico y SAHS [Vgontzas *et al.*, 2005]. Por otro lado nuestros pacientes también son más fumadores de lo que cabría esperar [Banegas *et al.*, 2011], debido a los hábitos de vida poco saludables que suelen presentar estos pacientes.

Desde el punto de vista cronobiológico realizar ejercicio físico de forma regular, actúa como sincronizador del sistema circadiano y potencia la robustez de los ritmos manifiestos [Gómez-Abellán *et al.*, 2015]. Es conocido que no sólo mejora el estado de ánimo y el metabolismo, sino que es capaz de reducir la latencia y mejorar la profundidad del sueño [King *et al.*, 1997; Toledo Guimares *et al.*, 2008; Reid *et al.*,

2010; Yang *et al.*, 2012]. Por otro lado, si este ejercicio se realiza en exteriores y en compañía, como es el caso de este programa, su capacidad sincronizadora se debería ver potenciada al combinarse con otros sincronizadores como son la exposición a luz brillante y los contactos sociales [Ortiz-Tudela *et al.*, 2011]. Múltiples estudios demuestran los beneficios de realizar ejercicio en sujetos con síndrome metabólico [Gomes y Veiga, 2004; Johnson *et al.*, 2007; Golbidi *et al.*, 2012; Jorquera y Cancino, 2012; Ramírez *et al.*, 2012; Yamaoka y Tango, 2012; Pattyn *et al.*, 2013; Lin *et al.*, 2015], de forma que la actividad física moderada mejora los diferentes criterios que definen el propio síndrome [Johnson *et al.*, 2007; Golbidi *et al.*, 2012], especialmente si se asocia a cambios dietéticos [Yamaoka y Tango, 2012].

El programa “Activa” de prescripción de ejercicio físico en pacientes sedentarios con riesgo cardiovascular ha sido analizado desde diferentes perspectivas [Soler *et al.*, 2011]. Por un lado se ha valorado la percepción de estos pacientes sobre el mismo, encontrando un elevado nivel de satisfacción y suponiendo un estímulo para continuar practicando ejercicio, en una población con franca necesidad de hacerlo [Pérez-Valero *et al.*, 2012b]. Además, ha supuesto una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud de los participantes [Miñano, 2016] y una mejora en general de la condición física de los pacientes tanto en resistencia, como en flexibilidad (fundamentalmente en hombres) y fuerza, especialmente en mujeres [Meseguer *et al.*, 2016].

En este trabajo se ha analizado, en una muestra de los participantes, si la participación en el programa Activa había sido lo suficientemente eficaz como para modificar la robustez de sus ritmos circadianos. Se parte del hecho de que, según la bibliografía [Amano *et al.*, 2001; Tranel *et al.*, 2015], 12 semanas de ejercicio aeróbico son suficientes para provocar un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, afectando a la termorregulación que controla la obesidad, y que la actividad física y los cambios en hábitos dietéticos pueden mejorar los parámetros de los ritmos circadianos independientemente del grado de obesidad de los pacientes. Sin embargo, lo novedoso de este trabajo de investigación ha sido el hecho de incluir la monitorización circadiana ambulatoria en una población con síndrome metabólico con el fin de intentar caracterizar de forma completamente objetiva los pacientes que más se beneficiarían desde el punto de vista cronobiológico de la participación en un programa de ejercicio físico reglado.

El patrón de actividad de los sujetos con síndrome metabólico presenta una menor fragmentación de sus ritmos circadianos que el de los sujetos sanos [Lillo, 2015], posiblemente por la menor frecuencia de cambios bruscos en los niveles de actividad que tiende a revertir tras el programa pero sin otros cambios significativos. La exposición a la luz aumenta ligeramente por la tarde tras la intervención, mientras que los valores a última hora de la noche son ligeramente inferiores a los obtenidos antes del ejercicio, lo que podría indicar una mayor exposición a luz natural por la tarde y una mejor higiene de sueño. Por otro lado los ritmos de posición y TAP apenas se modifican tras la intervención, lo que parece indicar que apenas han modificado sus hábitos a pesar de participar en el programa de ejercicio y continúan siendo predominantemente sedentarios.

Así, tras el programa de ejercicio los cambios más importantes se limitan al ritmo de temperatura, que por otro lado es el que presenta mayor componente endógeno de los ritmos que hemos estudiado [Weinert y Waterhouse, 2007; Martínez-Nicolás *et al.*, 2013].

Al analizar el ritmo de temperatura de nuestros pacientes antes de la intervención encontramos una curva aplanada, con valores nocturnos que no sobrepasan los 33,6°C, lo que refleja un sueño poco profundo y reparador en estos pacientes, en consonancia con los resultados de otros estudios [Corbalán-Tutau *et al.*, 2011; Bandin *et al.*, 2013; Martínez-Nicolás, 2014; Lillo, 2015; Tranel *et al.*, 2015] que describen menor amplitud del ritmo de temperatura en este tipo de sujetos y en general, un sistema circadiano menos robusto. Por otro lado, estos sujetos presentan elevados valores de temperatura al principio de la tarde incluso más elevados que durante la noche, lo que también contribuye a la baja amplitud relativa y constituye un marcador de cronodisrupción y alteración metabólica [Corbalán-Tutau *et al.*, 2011]. Esta menor amplitud podría deberse en parte, a la dificultad que presentan para disipar el calor corporal [Raymann *et al.*, 2007], debido a la propia obesidad y las alteraciones vasculares provocadas por la hiperglucemia, hipertensión e hipertrigliceridemia que padecen concomitantemente [Grau *et al.*, 2011]. Además, en estos sujetos los marcadores de fase del centro del día y de la noche del ritmo de temperatura se encuentran adelantados con respecto a los que presentan los sujetos sanos de las mismas características [Lillo, 2015] y se asemejan a los de sujetos de mayor edad [Batinga *et al.*, 2015], ya que el adelanto de fase es una de sus características [Monk *et al.*, 1995; Ortiz-Tudela *et al.*, 2012; Farajnia *et al.*, 2014].



Por ello, el ritmo de temperatura pierde su relación habitual de fase con la actividad y la posición, otro indicador de cronodisrupción según la bibliografía [Martínez-Nicolás *et al.*, 2011].

Tras el programa Activa aumenta la temperatura nocturna, acercándose al patrón descrito en la bibliografía para sujetos sanos [Sarabia *et al.*, 2008a; Martínez-Nicolás *et al.*, 2014; Batinga *et al.*, 2015; Bonmatí-Carrión *et al.*, 2015], lo que apuntaría a un sueño más profundo y por tanto de mayor calidad [Sarabia *et al.*, 2008b; Ortiz –Tudela *et al.*, 2014]. Este sueño más profundo generalmente hace que disminuya la necesidad de siesta, lo que se confirma en nuestros resultados para los pacientes estudiados, en base a los cambios observados en los patrones de actividad, posición y TAP hacia las 16:30-18h.

El género es un factor que podría afectar a los resultados ya que las mujeres parten de un perímetro abdominal superior a lo considerado como normal en proporción a los hombres (12 vs. 8) [Fernández-Bergés *et al.*, 2012] lo que hace que su proporción de grasa visceral sea mayor y con ello el riesgo de mortalidad [Bajaj *et al.*, 2009]. Esto podría estar relacionado con que las mujeres presenten una curva más aplanada de temperatura que los hombres, aunque desplazada a valores más altos. Además, las mujeres presentan en el patrón de temperatura valores nocturnos más elevados que en el caso de los hombres con síndrome metabólico [Lillo, 2015] como también ocurre en el caso de sujetos sanos [Martínez-Nicolás, 2014]. Los valores de actividad motora durante el día en el caso de las mujeres son superiores a los de los hombres, es decir permanecen más tiempo en movimiento, sin que podamos descartar diferencias en la intensidad de la actividad física, ya que por el tipo de registro que se han llevado a cabo, no se ha medido la intensidad de los movimientos. Esta podría ser superior en los hombres, ya que se ha descrito que los hombres son menos sedentarios que las mujeres [Banegas *et al.*, 2011]. Sin embargo, los valores de actividad son menores por la noche en mujeres, indicando un sueño más profundo. Las mujeres también presentan un descenso más marcado de la actividad en la hora de la siesta y con posiciones más reclinadas. La exposición a la luz también muestra discretas diferencias, ya que ésta es más alta durante el día y más baja durante la noche en las mujeres, lo que refleja una mejor exposición a este sincronizador [Morin y Espie, 2012].

Tras el programa de ejercicio, en los hombres aumenta la temperatura de forma homogénea a lo largo del día mientras que en las mujeres este aumento ocurre

fundamentalmente durante la noche. Este hecho lo confirma el análisis multivariante, indicando un sueño más profundo en mujeres. Estas diferencias podrían también deberse a la mayor proporción de hombres que padecen SAHS diagnosticada, caracterizada por la perturbación del sueño [Alcázar *et al.*, 2012]. Además, en el caso de las mujeres hay un aumento de la estabilidad interdiaria de la temperatura, lo que constituye un indicador de un ritmo más regular y por lo tanto más robusto, mientras que en los hombres aumenta la fragmentación. Tras el programa de ejercicio ambos sexos aumentan ligeramente sus niveles de actividad, especialmente a la hora de la siesta, mientras que la posición tiende a ser más reclinada a última hora de la tarde y aumenta la exposición a la luz, indicando que duermen menos siesta a expensas de dormir con mayor frecuencia antes de acostarse, sobre todo los hombres. En cambio las mujeres adelantan la hora de irse a la cama, que ratifica además del sueño declarado y los ritmos de temperatura, actividad y posición, el adelanto en el apagado de las luces.

Otra variable que se ha analizado ha sido la duración del sueño de estos pacientes ya que, como se comentó anteriormente, su restricción puede favorecer el desarrollo de síndrome metabólico [Shigeta *et al.*, 2001; Laposky *et al.*, 2008; Garaulet y Madrid, 2009]. En este caso, tanto hombres como mujeres se encontraban en el límite inferior de lo recomendable para su edad [Kirpke *et al.*, 2002; Patel *et al.*, 2004]. Las mujeres tienden a dormir unos minutos más que los hombres, como ya se ha descrito en otros estudios [Basner *et al.*, 2007], pero ambos sexos alargan el periodo de sueño nocturno entre 20 y 30 minutos (hombres y mujeres, respectivamente) tras la realización del programa, probablemente debido a que disminuye el número de sujetos que duermen la siesta especialmente en el grupo de los hombres. Este aumento de la duración del sueño nocturno también se ha observado en otros estudios tras la realización de ejercicio físico regular [King *et al.*, 1997; Toledo Guimares *et al.*, 2008; Reid *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2012]. Sin embargo, parece que sobre todo en el caso de los hombres, al no dormir siesta tienden a dormirse en el sofá antes de irse a la cama por la noche. De hecho, son los pacientes que no dormían siesta antes del programa de actividad física los que más aumentan la temperatura nocturna y por tanto tienen un sueño más profundo.

Según nuestros datos, los sujetos que dormían siesta de forma regular mostraban también hipertrigliceridemia con mayor frecuencia. Diversos estudios [Lin *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2015] demuestran que dormir una siesta de más de una hora de forma habitual se relaciona con un aumento del riesgo de síndrome metabólico, especialmente

de los factores: circunferencia abdominal, hipertensión sistólica, triglicéridos y glucemia. Incluso se ha sugerido [Wu *et al.*, 2015] que la duración de la siesta podría tener en las mujeres más importancia que la duración del sueño nocturno para el desarrollo de síndrome metabólico. También es llamativo que son los sujetos que referían ser más sedentarios los que duermen menos siesta.

Sin embargo, otros estudios apuntan que la siesta mejora el estado de alerta y el rendimiento, además de disminuir la sensación de somnolencia [Takahashi *et al.*, 1998; O'Connor *et al.*, 2004], mejorando la eficiencia y la latencia del sueño [Lavie y Weler, 1989] siempre y cuando la siesta tenga lugar cerca del periodo de depresión postprandial, e incluso que la combinación de una siesta de 30 minutos y actividad física moderada por la tarde mejora la calidad del sueño y disminuye la somnolencia diurna en ancianos normopeso [Tanaka *et al.*, 2001]. Según nuestros resultados, los sujetos que duermen la siesta lo hacen algo más tarde que lo que se consideraría recomendable [Lavie y Weler, 1989], y la duración también es muy superior a la de los 10-20 minutos que recomiendan varios estudios [Hayashi y Hori, 1998; Hayashi *et al.*, 1999; Tietzel y Lack, 2002; Milner y Cote, 2008], lo que explicaría que nuestros pacientes presenten los efectos negativos de la siesta sin que se observe a nivel cronobiológico la mejora que sí presenta el grupo que no la duerme, incluyendo un aumento de la temperatura nocturna, que alcanzan valores superiores a los que sí duermen siesta. Estos resultados indican un sueño más profundo, más marcado en los que no duermen siesta, que se ve corroborado por los patrones de actividad, posición, TAP y exposición a la luz.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta la prevalencia de apnea del sueño, que es casi 3 veces superior en el grupo que no duerme siesta, lo cual es llamativo, si pensamos que estos pacientes suelen tener somnolencia diurna [Alcázar JD *et al.* 2012]. Sin embargo, puesto que al menos el 87,5% de nuestros pacientes con SAHS diagnosticada eran portadores de CPAP según se reflejaba en su historia clínica, un buen cumplimiento explicaría que no presentaran somnolencia diurna.

En cualquier caso, en los sujetos que no duermen siesta, los cambios debidos al ejercicio son más pronunciados que en los que sí la duermen. Además, tras el ejercicio una elevada proporción abandona este hábito, si bien a expensas de dormir en el sofá antes de ir a la cama, probablemente porque al suprimir la siesta comienzan a tener sueño más temprano.

Dada la estrecha relación entre el síndrome metabólico y la apnea del sueño, que según algunos autores podría considerarse una manifestación más del mismo, ya que existe una importante asociación entre la apnea del sueño, la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina [Vgontzas *et al.*, 2005], decidimos analizar específicamente su influencia sobre los ritmos circadianos de nuestros pacientes. Como era esperable en nuestro grupo destaca que los sujetos como SAHS tienen un mayor PA e IMC [Vgontzas *et al.*, 2000], sin que se detecten diferencias significativas en las otras variables clínicas.

Es conocido que los sujetos con SAHS tienen disminuida su capacidad para realizar ejercicio físico [Baitler *et al.*, 2014; Tryfon *et al.*, 2004]. De hecho en nuestros resultados observamos como los sujetos con apnea tienen niveles de actividad más bajos que los sujetos sin SAHS y posiciones más elevadas, sin que tiendan a dormir la siesta.

Está descrito en la literatura que los sujetos con SAHS presentan valores inferiores de temperatura nocturna y superiores durante el día que los sujetos controles. La estabilidad, amplitud y CFI de esta variable también presentan valores menores, situación que se revierte con el uso continuado de CPAP [Martínez-Nicolás *et al.*, 2017]. Sin embargo según nuestros resultados y teniendo en cuenta que en nuestro grupo, el 25% de los sujetos (un 87,5% de ellos hombres), estaban diagnosticados de SAHS (lo que coincide con la literatura [Bixler *et al.*, 1998 y 2001]) y que la mayoría usaban CPAP, solamente indicada para casos de SAHS grave [Alcázar JD *et al.*, 2012], es altamente probable que entre nuestros pacientes hubiera un elevado porcentaje de pacientes con SAHS leve-moderado sin diagnosticar, y que por tanto estarían incluidos en el grupo no SAHS, contribuyendo a minimizar las diferencias entre ambos grupos.

Como cabría esperar [Alcázar *et al.* 2012], nuestros resultados muestran que los sujetos que padecen SAHS presentan sueño más fragmentado y de menor duración que los que no lo padecen. Aunque según el análisis multivariante padecer SAHS no afecta significativamente a los parámetros cronobiológicos analizados probablemente por los casos no diagnosticados.

El ejercicio puede mejorar la gravedad de la apnea a través de una modesta reducción del índice de apnea-hipopnea y mejora de la calidad del sueño [Kline *et al.*, 2011]. De hecho en nuestro grupo parece que la práctica de ejercicio físico regular mejora los

ritmos circadianos tanto en los sujetos con SAHS como sin SAHS de forma discreta. En los sujetos sin SAHS diagnosticado mejora el perfil de temperatura, su ritmo se vuelve más robusto y la fase se retrasa de forma más marcada que en los que sí lo padecen, lo cual parece coincidir con otros estudios en los que el ejercicio en pacientes con SAHS leve mejora la calidad de vida y la somnolencia diurna [Jurado *et al.*, 2012]. Al analizar el patrón de actividad, encontramos que disminuye en ambos grupos por la noche y aumenta durante el día, especialmente en los que no tienen SAHS diagnosticado. También se observan posiciones más reclinadas y valores de TAP inferiores durante la noche en los sujetos con apnea tras la intervención, con lo que todos los datos apuntan a un sueño más profundo en ambos grupos. Es cierto que el número de interrupciones del sueño nocturno no se modifica significativamente con la intervención, aunque llama la atención que los sujetos sin apnea presentan interrupciones de más de 15 minutos con mayor frecuencia que los sujetos con SAHS, probablemente debido a que, como hemos comentado, la mayoría de ellos utilizaban CPAP y presentaban buena adaptación a él, mientras que en el grupo no SAHS incluiría sujetos con apnea no diagnosticados.

El programa de ejercicio Activa en el que se enmarca este estudio, ha tenido en general una buena aceptación en la población de Molina de Segura, de tal forma que la adherencia al programa, se sitúa en el 63%, sin diferencia de género, siendo los mayores de 55 años los más cumplidores [Pérez-Valero *et al.*, 2012a]. Sin embargo, los resultados preliminares no son concluyentes en cuanto a si existe o no una mejora sobre los marcadores de síndrome metabólico tras la intervención. En nuestra muestra los cambios tras el programa se han producido fundamentalmente en el ritmo de temperatura, sin que disminuyera significativamente el IMC tras el ejercicio.

Para valorar la influencia de la asistencia al programa sobre el sistema circadiano de nuestra muestra, analizamos las curvas de temperatura de los sujetos antes del ejercicio agrupándolos según el nivel de asistencia, encontrando que los que mostraron una alta asistencia (67-100%) presentaban un mejor patrón de temperatura antes del programa, con valores nocturnos mucho más elevados que los que presentaban los grupos de asistencia media (34-66%) y baja (menos del 33%). En estos dos últimos grupos, la temperatura nocturna era baja y se elevaba de forma muy marcada en la hora de la siesta, una característica de los sujetos con síndrome metabólico [Corbalán-Tutau *et al.*, 2011; Lillo, 2015]. Es decir, que los sujetos que finalmente tuvieron una asistencia media o baja, partían de un patrón circadiano menos robusto que los que más asistieron.

Sin embargo, fue precisamente el grupo de asistencia media el que más mejoró su ritmo de temperatura tras la intervención, probablemente porque el grupo de alta asistencia, partía de una situación mejor mientras que el grupo de baja asistencia no acudió lo suficiente como para llegar a influir sobre su ritmo de temperatura. Por lo tanto, la actividad física es beneficiosa para el sistema circadiano de los pacientes con síndrome metabólico, ya que en mayor o menor medida mejora su ritmo de temperatura, lo que favorecerá el sueño, pero el éxito de la intervención depende del nivel de asistencia y del estatus del sistema circadiano antes de la misma. De hecho, el análisis multivariante realizado confirma que la asistencia es el factor que más afecta a los parámetros cronobiológicos, de forma que la estabilidad interdiaria, que en general aumenta tras el programa, empeoran el grupo de baja asistencia y la variabilidad intradiaria que mejora significativamente no lo hace en este grupo. Además, la asistencia es lo que más retrasa la hora del centro del periodo de descanso nocturno, sin que haya diferencias significativas en los grupos de alta y media asistencia. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores en hombres normopeso [Tranel *et al.*, 2015] que concluyen que la actividad física es el factor que influye de forma más significativa en la amplitud y la estabilidad del ritmo de temperatura.

Dada la posible influencia de la grasa subcutánea sobre el aislamiento corporal y por tanto sobre la temperatura de la piel, analizamos si el grado de obesidad (según IMC y PA) podría relacionarse con mostrar valores más bajos de temperatura nocturna o con la hora a la que esto ocurre, de forma que pudiera justificar el adelanto de fase que se observa en estos pacientes.

Según nuestros datos el grado de obesidad no se correlaciona significativamente con el valor máximo de temperatura nocturna (M5), como también han encontrado otros autores [Tranel *et al.*, 2015], pero sí guarda relación con la existencia de diferentes subpoblaciones para HM5 en función de su nivel de obesidad. De hecho, encontramos 3 subgrupos de pacientes, unos cuya fase coincidía con la descrita para sujetos normopeso, otro sin ritmo aparente y un tercer grupo cuyo máximo se encontraba en antifase con el de la población general, ya que éste se producía durante el día y no durante la noche como es habitual [Sarabia *et al.*, 2008<sup>a</sup>; Batinga *et al.*, 2015; Bonmatí-Carrión *et al.*, 2015; Martínez-Nicolás *et al.*, 2014]. Así, a mayor IMC y PA mayor adelanto de fase, y por tanto mayor cronodisrupción por desajuste de fase de los ritmos de temperatura, actividad y exposición a la luz.

Tras el ejercicio, los sujetos del grupo denominado “en fase”, apenas modifican su temperatura nocturna pero sí lo hacen por la tarde, mostrando un ligero descenso que hace patente la denominada “zona de mantenimiento de vigilia” hacia las 22 horas justo antes de la elevación nocturna, una característica propia de sujetos jóvenes [Ortiz-Tudela *et al.*, 2010]. Sin embargo disminuye la estabilidad interdiaria y la amplitud, por lo que este grupo no mejora su perfil circadiano. Por el contrario, en los sujetos que carecen de ritmo aparente antes del ejercicio, el patrón de temperatura se vuelve más robusto tras la intervención. Pero son los sujetos con un ritmo de temperatura “en antifase” el grupo que más mejora, de forma que se produce un ascenso muy marcado de la temperatura nocturna y un adelanto de fase tanto del centro del día como de la noche.

Al analizar el nivel de asistencia de los pacientes según el patrón circadiano del que parten, se observa que los sujetos en fase y los que carecen de ritmo aparente son los que tienen una mayor adherencia al programa, probablemente porque al tener un menor grado de obesidad que los sujetos en antifase, les resulta más sencillo realizar actividad física y están más motivados para cumplir el programa.

Así, en nuestro estudio los pacientes que parten de un IMC y/o PA más elevado presentan un patrón de temperatura más alterado, especialmente en relación a la fase de M5, que mejora considerablemente al asistir a las dos terceras partes del programa, de manera independiente a que se produzca una pérdida de peso. No obstante, podría ocurrir que el aumento de masa muscular contrarreste la pérdida de grasa [Ramírez *et al.*, 2012], por lo que aunque el peso no se vea modificado significativamente con el programa “Activa”, los 3 meses de ejercicio sí permitan mejorar el estatus del sistema circadiano dependiendo del grado de asistencia y del estatus previo de los sujetos.

Por tanto, la realización de un programa de ejercicio físico que incluya ejercicio aeróbico, de fuerza y de resistencia puede ser beneficioso para la prevención y tratamiento del síndrome metabólico mediante la mejora del patrón circadiano, especialmente en aquellos sujetos que parten de unos niveles más elevados de IMC/PA.





# 6

## Conclusiones

1. Los sujetos con síndrome metabólico de nuestra población presentan una elevada prevalencia de sedentarismo y de los diferentes factores de riesgo cardiovascular que los definen, así como de apnea del sueño en consonancia con los datos a nivel nacional.
2. Los sujetos con síndrome metabólico presentan signos de cronodisrupción en el ritmo de temperatura como indica el adelanto de fase, la baja amplitud y elevados valores postprandiales. El ritmo de actividad aumenta ligeramente su fragmentación, pero no se observan diferencias significativas en cuanto a la posición corporal, la variable integrada TAP o el patrón de exposición a la luz.
3. La realización del programa de ejercicio en nuestra muestra no mejora el sistema circadiano con la salvedad del ritmo de temperatura corporal que tiende a mejorar asemejándose a los de la población más joven.
4. El efecto del ejercicio programado en el funcionamiento del sistema circadiano está influido por:
  - a. El género, aunque ligeramente, ya que en las mujeres la actividad física regular mejora más que en los hombres el ritmo de temperatura aumentando su robustez y mejorando la profundidad del sueño.

- b. La siesta, ya que los sujetos que la duermen no mejoran tanto su ritmo de temperatura como los que no la duermen, probablemente porque la siesta que realizan es de mayor duración y más tardía de lo recomendable. Además, el programa de ejercicio cambia el hábito de la siesta ya que buena parte de los pacientes lo abandonan probablemente por mejora de su sueño nocturno.
- c. La presencia de SAHS diagnosticada, ya que los sujetos que no la padecen mejoran más su perfil de temperatura que los que sí la padecen.
- d. El grado de asistencia al programa de ejercicio, es uno de los factores que más afecta a la mejora del ritmo de temperatura. Así, los sujetos que asisten más frecuentemente presentan un ritmo más robusto y un mayor retraso del centro de la noche.
- e. El grado de obesidad. Tener un mayor IMC y/o PA implica mayor adelanto de fase del centro de la noche y mayor cronodisrupción.
- f. El estatus del ritmo de temperatura antes de iniciar el programa de actividad física. Los sujetos con máximos valores en la noche empeoran levemente, mientras que en los sujetos sin ritmo aparente, su ritmo se vuelve más robusto. Pero son los sujetos con máximos de temperatura durante el día los que más mejoran, retrasando marcadamente su fase y aumentando la amplitud gracias a la elevación de la temperatura nocturna.

Como conclusión final, desde Atención Primaria debemos recomendar programas de actividad física que incluyan ejercicio aeróbico, de fuerza y resistencia a nuestros pacientes con síndrome metabólico, especialmente a los que tengan un mayor IMC/PA, puesto que presentan un mayor grado de cronodisrupción, sabiendo que serán las mujeres quienes más se beneficien del mismo y teniendo en cuenta que al menos tienen que asistir a dos terceras partes de las sesiones para encontrar mejoría en su perfil circadiano.

## Referencias

1. Adan A, Natale V. Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int*; 19:709-20. 2002.
2. Alcázar JD, Bujalance J, Campos F, Capote F, Bernal C, Montero P, Espigares M, Feu N, Ginel L, Luna F, Jurado B, Maldonado JA, Martín M, Martínez-Cuadros C, Quintano JA, Sánchez-Paredes MR, Vergara C. Documento de consenso sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño en Andalucía. *Rev Esp Patol Torac*; 24: 214-254. 2012.
3. Amano M, Kanda T, Ue H, Moritani T. Exercise training and autonomic nervous system activity in obese individuals. *Med. Sci. Sports Exerc*; 33: 1287-1291. 2001.
4. American Heart Association. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans; a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 86: 340-344. 1992.
5. Aschoff J. Biological rhythms. *Handbook of behavioral neurobiology*. Vol 4. New York. Plenum Press. 1981.
6. Bajaj HS, Brennan DM, Hoogwerf BJ, Doshi KB and Kashyap SR. Clinical Utility of Waist Circumference in Predicting All-cause Mortality in a Preventive Cardiology Clinic Population: A PreCIS Database Study. *Obesity*; 17: 1615–1620. 2009.
7. Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A serum shock induces circadian gene expression in mammalian tissue culture cells. *Cell*; 93:929-37. 1998.
8. Bandin C, Martínez-Nicolás A, Ordovás JM, Ros Lucas JA, Castell P, Silvente T, Madrid JA, Garaulet M. Differences in circadian rhythmicity in *CLOCK* 3111T/C genetic variants in moderate obese women as assessed by thermometry, actimetry and body position. *International Journal of Obesity*; 37: 10444-1050. 2013.

9. Banegas JR, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Gutiérrez-Fisac JL, López-García E, Otero-Rodríguez A, Regidor E, Taboada JM, Aguilera MT, Villar F, Zuluaga MC, Rodríguez-Artalejo F. Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA). Madrid: Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Madrid. 2011.
10. Baño-Otalora B. Funcionamiento del sistema circadiano en modelos fisiológicos y patológicos de cronodisrupción. Cronopotenciación por melatonina. Tesis Doctoral. 2012.
11. Barrios V, Escobar, C, Calderón A, Muñiz J. Prevalence of the Metabolic Syndrome in patients with hypertension treated in general practice in Spain: an assessment of blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol control and accuracy of diagnosis. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome*; 2(1):9-15. 2007.
12. Basner M, Fomberstein KM, Razavi FM, Banks S, William JH, Rosa RR, Dinges DF. American time use survey: sleep time and in relationship to waking activities. *SLEEP*; 30(9): 1085-1095. 2007.
13. Batinga H, Martínez-Nicolás A, Zornoza-Moreno M, Sánchez-Solís M, Larqué E, Mondéjar MT, Moreno-Casbas, García FJ, Campos M, Rol MA, Madrid JA. Ontogeny and aging of the distal skin temperatura rhythm in humans. *AGE*; 37:29. 2015
14. Berson DM. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*, 26: 314-20. 2003.
15. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*; 157: 144-8. 1998.
16. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*; 163: 608-13. 2001.
17. Bonmati-Carrión MA, Rol MA, Madrid JA. Evaluación de la fase circadiana mediante monitorización ambulatoria en humanos: correlación con el dim light

- melatonin onset. *II Jornadas de Inicio a la Investigación de Estudiantes de la Facultad de Biología*. 2013.
18. Bonmati-Carrión MA, Middleton B, Revell V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: Correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiology International*; 31(1): 37-51. 2014.
  19. Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci*; 47: 2336-2348. 2002..
  20. Cabrera MC, Romero VM. Aproximaciones de las neurociencias a la conducta. *UNAM*. 2004.
  21. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, García-Maurino S, Reiter RJ, Guerrero JM. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J*; 18:537-539. 2004.
  22. Champier J, Claustrat B, Besancon R, Eymin C, Killer C, Jouvret A, Chamba, G, Fevre-Montange M. Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxy-indol-O-methyl-transferase mRNAs in human blood platelets. *Life Sci*; 60:2191-2197. 1997.
  23. Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Ordovás JM, Smith CE, Nicolás F, Garaulet M. Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normal-weight women: associations with metabolic syndrome features. *Chronobiol Int*; 28: 425-433. 2011.
  24. Crespo-Salgado JJ, Delgado Martín JL, Blanco-Iglesias O, Aldecoa-Landesá S. Guía básica de detección del sedentarismo y recomendaciones de actividad física en atención primaria. *Atención Primaria*. Vol. 47: 175-183. 2015.
  25. Edwardson C, Gorely T, Davies MJ, Gray LJ, Khunti K, Wilmot EG, Yates T, Biddle S. Association of Sedentary Behaviour with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *PLOS Medicine*; doi:10.1371/journal.pone.0034916.2012.
  26. Escobar C, Martínez-Merlos MT, Ángeles M, Mendoza JY. El alimento como sincronizador de los ritmos biológicos: su relevancia para la identificación de un

- oscilador circadiano. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*; Vol. 44. No. 2. 2001.
27. Fanjul ML, Hiriart M, de Miguel F. Biología funcional de los animales. Publicado por Siglo XXI. 1999.
28. Farajnia S, Deboer T, Rohling JH, Meijer JH, Miche S. Aging of the suprachiasmatic clock. *The Neuroscientist*; 20(1), 44-55. 2014.
29. Fernández-Bergés D, Cabrera A, Sanz H, Elosua R, Guembre MJ, Alzamora M, Vega-Alonso T, Félix-Redondo FJ, Ortiz-Marrón H, Rigo F, Lama C, Gavrilla D, Segura-Fragoso A, Lozano A, Marrugar J. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado al a definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Revista Española de Cardiología*; 65:241-8. 2012.
30. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*; 55:1310-7. 2010.
31. Gaetano C, Stefania M. Diabetes y síndrome metabólico. *Diabetes Voice*. Mayo 2006. Volumen 51 Número especial. 2006.
32. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*; 20:127-34. 2009.
33. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Advance Drugs Delivery Reviews*; 62, 967-978. 2010a.
34. Garaulet M, Corbalán MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC. PER2 variants are asociated with abdominal obesity psycho-behavioral factors and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Bietetic Assoc*; 110:917-21. 2010b.
35. Garaulet M, Corbalán, MD, Madrid JA, Morales E, Baraza JC, Lee YC. CLOCK gene is implicated in weight reduction in obese patients participating in a dietary programme based in Mediterranean Diet. *Int J Obeses (Lond)*; 34: 5016-23. 2010c.
36. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Madrid JA. Chronobiology and obesity: the orchestra out of tune. *Clin Lipidology*; 5(2): 181-188. 2010d.

37. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity*; 34:1667-1683. 2010e.
38. Gil-Pérez T, Menárguez JF, Mayol MA, Jiménez-Martínez MD, Fernández-Garrido D, Vives JJ. Eficacia de un programa de ejercicio físico prescrito desde atención primaria para mejorar la condición física en pacientes de riesgo cardiovascular. Comunicación oral presentada en el *XXXII Congreso Nacional de la SemFYC*. Bilbao. Junio 2012.
39. Golbidi S, Mesdaghinia A, Laher I. Exercise in Metabolic Syndrome. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Doi: 10.1155/2012/349710. 2012.
40. Gomes E, Veiga G. Physical exercise and metabolic syndrome. *Rev Bras Med Esporte*. Vol. 10, Nº 4. 2004.
41. Gómez-Abellán P, Gómez-Santos C, Madrid JA, Milagro FI, Campino J, Martínez JA. Site-specific circadian expression of leptin and its receptor in human adipose tissue. *Nutr Hosp*. En prensa 2008.
42. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Luján JA, Frutos MD, Ordovás JM, Garaulet M. Sexual dimorphism in clock genes expression in human adipose tissue from different depots. *Obes Surg*. En prensa 2011.
43. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr*; 59(1): 50-61. 2012.
44. Gómez-Abellán P, Bandín C, López-Mínguez J, Garaulet M. Cronobiología y obesidad. *Revista Eubacteria. Especial de Cronobiología*. Nº 33. 2015.
45. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega T, Félix FJ, Zorrilla B, Rigo F, Lapetra J, Gavrila D, Segura A, Sanz H, Fernández-Bergés D, Fitó M, Marrugar J. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Revista Española de Cardiología*. doi: 10.1016/j.recresp.2010.11.005. 2011.
46. Halberg F. Chronobiology. *Ann Rev Physiol*; 31: 675-725. Review. 1969.

47. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*; 39:1423-34. 2007.
48. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the Suprachiasmatic Nuclei. *J Biol Rhythms*; 19:400-13. 2004.
49. Hayashi M, Hori T. The effects of a 20-min nap before post-lunch dip. *Psychiatry Clin Neurosci*; 52: 203–204. 1998.
50. Hayashi M, Watanabe M, Hori T. The effects of a 20 min nap in the mid-afternoon on mood, performance and EEG activity. *Clin Neurophysiol*; 110: 272–279. 1999.
51. Heeger D, Estructura de la retina <http://www.cns.nyu.edu/~david/courses/perception/lecturenotes/retina/retina.htm>. 2006. Fecha de última consulta: 17/04/2017.
52. Herrero MJ. Ritmos de actividad motora, comportamiento alimentario e influencia de la melatonina exógena en peces teleósteos. Tesis doctoral. 2007.
53. Hooper L, Summerbell CD, Thompson R, Sills D, Roberts FG, Moore H. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. CD002137. 2011.
54. Johnson JL, Slentz CA, Houmard JA, Samsa GP, Duscha BD, Aiken LB, McCartney JS, Tanner CJ, Kraus WE. Exercise training amount and intensity effects on metabolic syndrome (from studies of a targeted risk reduction intervention through defined exercise. *Am J Cardiol*; 15: 1759-1766. 2007.
55. Jorquera C, Cancino, J. Ejercicio, obesidad y síndrome metabólico. *Rev Med Clin Condes*; 23(3) 227-235. 2012.
56. Jurado JC, Jiménez A, Ordóñez I, Roldán B, Chica MJ, Rueda MT, Feu N, Jurado B. Efecto del ejercicio sobre la somnolencia y la calidad de vida en pacientes con apneas del sueño sin indicación de tratamiento con CPAP. *Rev Esp Patol Torac*; 27 (4): 201-207. 2012.
57. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of



- 27,485 people. *Occup Environ Med*; 58:747-52. 2001.
58. King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WL. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. *JAMA*; 277(1): 32-37. 1997.
59. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD. The effect of exercise training on Obstructive Sleep Apnea and Sleep Quality: a randomized controlled trial. *SLEEP*; Vol. 34, No.12. 2011.
60. Kräuchi K. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep Medicine Reviews*; 11: 439-451. 2007.
61. Kräuchi K, Fontana Gasio P, Vollenweider S, Von Arb M, Dubler B, Orgül S, Flammer J, Zemp Stutz E. Cold extremities and difficulties initiating sleep: evidence of co-morbidity from random sample of a Swiss urban population. *Journal Sleep Research*; 17: 420-426. 2008.
62. Laclaustra M, Bergua C, Pascual, I, Casasnovas JA. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Rev Esp Cardiol Supl*; 5:3D-10D. 2005.
63. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, TurelFW. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Letter*; 582: 142-151. 2008.
64. Lavie P, Weler B. Timing of naps: effects on post-nap sleepiness levels. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*; 72:218-224. 1989.
65. Lillo I. Monitorización circadiana ambulatoria en el síndrome metabólico. Tesis de licenciatura. 2015.
66. Lin D, Sun K, Li F, Qi Y, Ren M, Huang Tang J, Xue S, Li Y, Yan L. Association between habitual daytime napping and metabolic syndrome: a population-based study. *Metabolism*; 63(12): 1520-7. 2014.
67. Lin X, Zhang X, Guo J, Roberts CK, McKenzie s, Wu WC, Liu S, Song Y. Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. doi: 10.1161/JAHA.115.002014. 2015.

68. Madrid JA, Sánchez FJ, Rol MA. Análisis del ritmo circadiano de sueño-vigilia, frecuencia cardíaca, presión arterial, flujo espiratorio máximo, temperatura corporal, fuerza muscular y velocidad de reacción. *Prácticas de Cronobiología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Curso 2002-2003*. 2002.
69. Madrid, JA, Rol, MA. Cronobiología básica y clínica. Editec@red. España. 2006.
70. Madrid, JA, Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolás A, Rol MA. El sistema circadiano en el anciano: valoración de la clínica e intervenciones terapéuticas. *Informaciones Psiquiátricas-Primer y segundo trimestre 2009*. Número 195-196. 2009.
71. Maiques A, Brotons C, Villar F, Navarro J, Lobos-Bejarano JM, Ortega R, Martín E, Banegas JR, Orozco-Beltrán D, Gil V. Grupo de expertos del PAPPS. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Atención Primaria*; 44 Supl 1: 3-15. 2012.
72. Marrugat J, Vila J, Baena-Diez JM. Validez relativa de la estimación del riesgo cardiovascular a 10 años en una cohorte poblacional del estudio REGICOR. *Rev Esp Cardiol*; 64:385-94. 2011.
73. Martínez-Nicolás A, Ortiz-Tudela E, Madrid JA, Rol MA. Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiol Int*. Aug; 28 (7): 617-29. doi: 10.3109/07420528.2011.593278. Epub 2011 Jul 27. 2011.
74. Martínez-Nicolas A, Ortiz-Tudela E, Rol MA, Madrid JA. Uncovering different masking factors on wrist skin temperature rhythm in free-living subjects. *PLoS One*; 8: e61142. 2013.
75. Martínez-Nicolás A. Interrelación entre los Sincronizadores y el Sistema Circadiano Humano. Tesis Doctoral. 2014.
76. Martínez-Nicolás A, Guaita M, Santanarúa J, Montserrat JM, Rol MA, Madrid JA. Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep-disordered breathing: the effect of CPAP. *SLEEP*; Vol XX, Nº X. 2017.
77. Mediavilla JD, Fernández-Torres C, Arroyo A, Jiménez-Alonso J. Estudio del patrón circadiano de la presión arterial en pacientes hipertensos. *Anales de Medicina Interna*; Vol 24: 61-66. 2007.

78. Meseguer CM, Galán I, Herruzo R, Zorrilla B, Rodríguez Artalejo F. Actividad física de tiempo libre en un país mediterráneo del sur de Europa: adherencia a las recomendaciones y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*; 62(10): 1125-33. 2009.
79. Meseguer M, García E, Rodríguez PL. Influencia de un programa de ejercicio físico en la condición física en sujetos de 26 a 47 años con algún factor de riesgo cardiovascular. *EmásF, Revista Digital de Educación Física*. Año 7, Num. 38. Enero-Febrero 2016.
80. Milner C, Cote KA. Benefits of napping in healthy adults: impact of nap length, time of day, age, and experience with napping. *Journal of Sleep Research*. doi: 10.1111/j.1365-2869. 2008.
81. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2012 y 2014.
82. Miñano I. Impacto del Ejercicio Físico en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud en personas con riesgo cardiovascular: estudio experimental. Trabajo de fin de grado. 2016.
83. Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following supraquiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*; 42: 201-206. 1972.
84. Morris J, Heady J, Raffle P, Roberts C, Parks J. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet*; 256, 1053-1057. 1953.
85. National Sleep Foundation: Sleep in America Poll 2003. Washington, DC, USA, National Sleep Foundation. 2003.
86. O'Connor RM, Rogers NL, Van Dongen H, Dinges DF. Dose response effects of short duration naps during extended wakefulness. *Sleep*; 27. 2004.
87. Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolás A, Campos M, Rol MA, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol*; 6(11):e10000996. doi:10.1371/journal.pcbi.1000996. 2010.
88. Ortiz-Tudela E, Bonmatí-Carrión MA, De la Fuente M, Mendiola P. La cronodisrupción como causa de envejecimiento. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*; 47:168-173. 2012.

89. Patel SR, Ayas NT, Malhotra MR, White DP, Schernhammer ES, Speizer FE *et al.* A prospective study of sleep duration and mortality risk in women. *Sleep*; 27: 440-4. 2004.
90. Pattyn N, Cornelissen A, Eshghi SRT, Vanhees L. The Effect of Exercise on the Cardiovascular Risk Factors Constituting de Metabolic Syndrome. *Sports Med*; 43:121-133. Doi: 10.100/s40279-012-0003-z. 2013.
91. Pera C, Pera Blanco-Morales C, Pera Jimenez C. Cirugía: fundamentos, indicaciones y opciones terapéuticas. Publicado por Elsevier. España. 1996.
92. Pérez-Valero I, Guillamón R, Powzum P, Jiménez MD, Verdú R, Soler M. Adherencia a un programa de prescripción de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular. Comunicación Poster. *XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*. Bilbao. 2012a.
93. Pérez-Valero I, Fernández-Garrido D, Mayol MA, Povzun P, Martínez-Rocamora MD, Soler M. Valoración de un programa de ejercicio físico en pacientes con riesgo cardiovascular desde la perspectiva de los pacientes. *XXXII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria*. Bilbao. 2012b.
94. Phyllis C, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews*; 11, 59-70. 2007.
95. Pittendrigh CS, Minis DH. The entrainment of circadian oscillations by light and their role as photoperiodic clocks. *Am Nat*; 98:261-294. 1971.
96. Qin LQ, Li J, Wang Y, Wang J, Xu JY, Kaneko T. The effects of nocturnal life an endocrine circadian patterns in healthy adults. *Life Sci*; 73:2467-2475. 2003.
97. Ramírez MA, Rosety JA, Marcos-Becerro J, Rosety I, Ordóñez F, Rosety – Rodríguez M, Rodríguez-Pareja M, Rosety MA. El ejercicio y el síndrome metabólico. *Rev Med Urug*; 28(4): 309-316. 2012.
98. Reid, KJ, Baron KG, Lu B, Naylor E, Wolfe L, Zee PC. Aerobic exercise improves self-reported sleep and quality of life in older adults with insomnia. *Sleep Medicine*; 1:934-940. 2010.

99. Reinberg A, Smolensky M. Biological rhythms and medicine. Springer Verlag. New York. 1983.
100. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Erren TC, Piekarski C, Tamura H, et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog.*; 13(4):303-28. 2007.
101. Rietveld WJ. The circadian networks are feedback loops to the circadian oscillator of any functional importance to its control function. *J Interd Cycle Res*, 23: 140-142.1992.
102. Robeva R, Kirilov G, Tomova A, Kumanov P. Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res*; 44:52-56. 2007.
103. Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Zuluaga MC, López-García E, Gutierrez-Fisac JL, Taboada JM, Aguilera MT, Regidor E, Villar-Álvarez F, Banegas JR. Justificación y métodos del estudio sobre nutrición y riesgo cardiovascular en España (ENRICA). *Revista Española de Cardiología*; 64(10): 876-882. 2011.
104. Rol de Lama MA, Baño-Otálora B, Martínez-Nicolás A, Bonmati MA, Ortiz-Tudela E, Madrid JA. El lado oscuro de la luz: efectos de la contaminación lumínica sobre la salud humana. Revista del Colegio Oficial de Físicos. [http://www.cofis.es/pdf/fys/fys21/fys21\\_20-22.pdf](http://www.cofis.es/pdf/fys/fys21/fys21_20-22.pdf). Última consulta 28/05/2017.
105. Rutkove SB, Nie R, Mitsa T, Nardin RA. A methodology for the real-time measurement of distal extremity temperature. *Physiol. Meas*; 28: 1421-1428. 2007.
106. Sadeh A, Acebo C. The role actigraphy in sleep medicine. Clinical Review. *Sleep Medicine Reviews*; Vol 6, N° 2, pp 113-124. 2002.
107. Sampaio LR, Simoes EJ, Assis AM, Ramos LR. Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metabol*; 51: 980-6. 2007.
108. Sarabia J.A., Rol, M.A., Mendiola, P., Madrid, J.A. Circadian rhythm of wrist temperatura in normal-living subjects. A candidate of new index of the circadian system. *Physiology & Behavior* 95: 570-580. 2008.

109. Sarabia JA, Mondéjar MT, Rol MA, Madrid JA. Influencia del ritmo de temperature periférica sobre el ciclo sueño-vigilia. *Vigilia-Sueño*; 20(2): 80-90. 2008.
110. Sassi F. Obesity and the Economics of Prevention: Fit not fat. OCDE. Octubre 2010.
111. Sawaki, Y., Nihonmatsu, I., Kawamura, H. Transplantation of the neonatal suprachiasmatic nucleus into rats with complete bilateral SCN lesion. *Neurosci Res*; 1: 67-72. 1984.
112. Schnackenberg CG, Costell MH, Krosky DJ, Cui J, Wu CW, Hong VS, Harpel MR, Willette RN, Yue TL. Chronic inhibition of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity decreases hypertension, insulin resistance and hypertriglyceridemia in metabolic syndrome. *BioMed Research International*; Article ID 427640. 2013.
113. Scott EM, Carter AM, Grant PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)*; 32:658-62. 2008.
114. Shigeta H, Shigeta M, Nakazawa A, Nakamura N, Yoshikawa T. Lifestyle, obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*; 24: 608. 2001.
115. Slominski, A, Wortsman, J, Tobin, DJ. The cutaneous serotonergic/melatoninergic system: securing a place under the sun. *FASEB J*; 19: 176-194. 2005.
116. Soler M, Menárguez JF, Delsors E, Gil-Pérez T, García-Arsac R, Correa C. Prescripción de ejercicio físico desde atención primaria a pacientes sedentarios con riesgo cardiovascular. *Comunicación poster al XXXI Congreso Nacional de Medicina de Familiar y Comunitaria*. Zaragoza. 2011.
117. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueño A, Castaño G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr*; 1606-15. 2008.
118. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*; 141: 846-50. 2004.

119. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Pro Natl Acad Sci USA*, 69:1583-1586. 1972.
120. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*; 1: 210-7. 2004.
121. Takahashi, J.S. Molecular neurobiology and genetics of circadian rhythms in mammals. *Annu Rev Neurosci*, 18: 531-553. 1995.
122. Takahashi M, Fukuda H, Arito H. Brief naps during post-lunch rest: effects on alertness, performance and autonomic balance. *Eur J Appl Physiol*; 78:93-98. 1998.
123. Tanaka H, Taira K, Arakawa M, Toguti H, Urasaki C, Yamamoto Y, Uezu E, Hori T, Shirakawa S. Effects of short nap and exercise on elderly people having difficulty in sleeping. *Psychiatry Clin. Neurosci*;55: 173–174. 2001.
124. Tietzel, A. J. and Lack, L. C. The recuperative value of brief and ultra-brief naps on alertness and cognitive performance. *J. Sleep Res*;11: 213–218. 2002.
125. Toledo Guimaraes LHC, Coin de Carvalho LB, Yanaguibashi G, Fernandes de Prado G. Physically active elderly women sleep more and better than sedentary women. *Sleep Medicine*; 9: 488-493. 2008.
126. Tosini, G. Melatonin circadian rhythm in the retina of mammals. *Chronobiol Int*; 17: 599-612. 2000.
127. Tranel HR, Schroder EA, England J, Black WS, Bush H, Hughes ME, Esser KA Clasey JL. Physical activity, and not fat mass is a primary predictor of circadian parameters in young men. *Chronobiology International*. Doi: 10.3109/07420528.2015.1043011. 2015.
128. Tryfon S, Stanopoulos I, Dascalopoulou E, Argyropoulou P, Bouros D, Mavrofridis E. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. *Respiration*; 71:499–504. 2004.
129. Van Marken Lichtenbet, WD, Daanen HAM, Wouters L, Fronczek R, Raymann RJEM, Severens NMW, Van Someren EJW. Evaluation of wireless

- determination of skin temperature using iButtons. *Physiology & Behavior*; 88: 489–497. 2006.
130. Van Someren EJ, Swaab DF, Colenda CC; Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol Int*; 16 (4): 505-18. PubMed PMID: 10442243. 1999.
131. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek, RF. Live to the rhythm, slave to de rhythm. *Sleep Med Rev*; 11:465-84. 2007.
132. Vela Bueno A, Olavarrieta Bernardino S, Fernández Mendoza J. Sueño y estrés: relación con la obesidad y el síndrome metabólico. *Rev Esp Obes*; 5(2): 77-90. 2007.
133. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML, Lizarralde G. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. *J Clin Endocrinol Metab*; 71: 452-63. 1990.
134. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, *et al.* Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*; 85:1151-8. 2000.
135. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*; 9:211-24. 2005
136. Vioque J, Torres A, Quiles J. Time to spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain. *Int J Obes*; 24: 1683-8. 2000.
137. Weinert D, Waterhouse J. The circadian rhythm of core temperature: Effects of physical activity and aging. *Physiology & Behavior*; 90: 246-256. 2007.
138. Weng, S., Wong, K.Y., Berson, D.M. Circadian modulation of melanopsin-driven light response in rat ganglion-cell photoreceptors. *J Biol Rhythms*; 24:391-402. 2009.
139. Woon PY, Kaisaki PJ, Braganca J, Bihoreau MT, Levy JC, Farral M. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with



- susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*; 104: 14412-7. 2007.
140. Wu J, Xu G, Shen L, Zhang Y, Song L, Yang H, Liang Y, Wu T, Wang Y. Daily sleep duration and risk of metabolic syndrome among middle-aged and older Chinese adults: cross-sectional evidence from the Dongfeng-Tongji cohort study. *BMC Public Health*; 15:178. 2015.
141. Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*; 10: 138. Doi: 10.1186/1741-7015-10-138. 2012.
142. Yang PY, Ho KH, Chen HC, Chien MY. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *Journal of Physiotherapy*; 58: 157-163. 2012.



## Anexo 1. Planificación semanal del programa Activa

<b>Semana 1</b>	Sesión 1	Presentación del programa
	Sesión 2	Circuito de fuerza 1
	Sesión 3	Circuito de resistencia 1
<b>Semana 2</b>	Sesión 4	Evaluación inicial
	Sesión 5	Evaluación inicial
	Sesión 6	Circuito de fuerza 1 + juego
<b>Semana 3</b>	Sesión 7	Circuito de fuerza 1
	Sesión 8	Circuito de resistencia 1
	Sesión 9	Circuito de fuerza 1 + juego
<b>Semana 4</b>	Sesión 10	Circuito de fuerza 2
	Sesión 11	Circuito de resistencia 1
	Sesión 12	Circuito de fuerza 2 + juego
<b>Semana 5</b>	Sesión 13	Circuito de fuerza 2
	Sesión 14	Circuito de resistencia 2
	Sesión 15	Circuito de fuerza 2 + juego
<b>Semana 6</b>	Sesión 16	Circuito de fuerza 2
	Sesión 17	Circuito de resistencia 2
	Sesión 18	Circuito de fuerza 2 + juego
<b>Semana 7</b>	Sesión 19	Circuito de fuerza 3
	Sesión 20	Circuito de resistencia 2
	Sesión 21	Circuito de fuerza 3 + juego
<b>Semana 8</b>	Sesión 22	Circuito de fuerza 3
	Sesión 23	Circuito de resistencia 3
	Sesión 24	Circuito de fuerza 3 + juego
<b>Semana 9</b>	Sesión 25	Circuito de fuerza 3
	Sesión 26	Circuito de resistencia 3
	Sesión 27	Circuito de fuerza 3 + juego
<b>Semana 10</b>	Sesión 28	Evaluación final
	Sesión 29	Evaluación final
	Sesión 30	Evaluación final + juego



## Anexo 2. Hoja de prescripción de ejercicio físico

### Hoja de prescripción de Ejercicio Físico

Sanitario que prescribe:

<b>Datos del paciente:</b>		
Nombre y Apellidos:		
Dirección:		
Urbanización o Pedanía:		
Teléfono 1:	Teléfono 2:	
Sexo:	Edad:	DNI:
IMC:		
Observaciones:		
<b>SE REALIZARÁ EN EL PABELLÓN DE DEPORTES SERRERÍAS LOS LUNES, MIÉRCOLES Y VIERNES.</b>		
Preferencias del paciente:		

Autorizo a la Dra. Irene Lillo a que me llame para ofrecerme participar en una investigación.

Sí  No

(A cumplimentar por el paciente)

Realiza algún tipo de actividad física: No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/>
¿Qué actividad? _____ ¿cuántos días a la semana? _____
Indicar horario preferido:
Mañana: de 9 a 10h <input type="checkbox"/> de 10 a 11h <input type="checkbox"/>
Tarde: de 18 a 19h <input type="checkbox"/> de 19 a 20h <input type="checkbox"/> de 20 a 21h <input type="checkbox"/> de 21 a 22h <input type="checkbox"/>
Remitir al Nº de FAX: 9683888800





### Anexo 3. Consentimiento informado



#### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña ..... de ..... años de edad y con DNI nº ....., y mayor de edad, manifiesto que he sido informado/a sobre las condiciones del estudio **“Efecto del ejercicio regular sobre el estatus funcional del sistema circadiano”**

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos, e incluidos en un fichero protegido, de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia (15/1999 de 13 de diciembre) y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que la obtención de registros tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Fdo. D/Dña



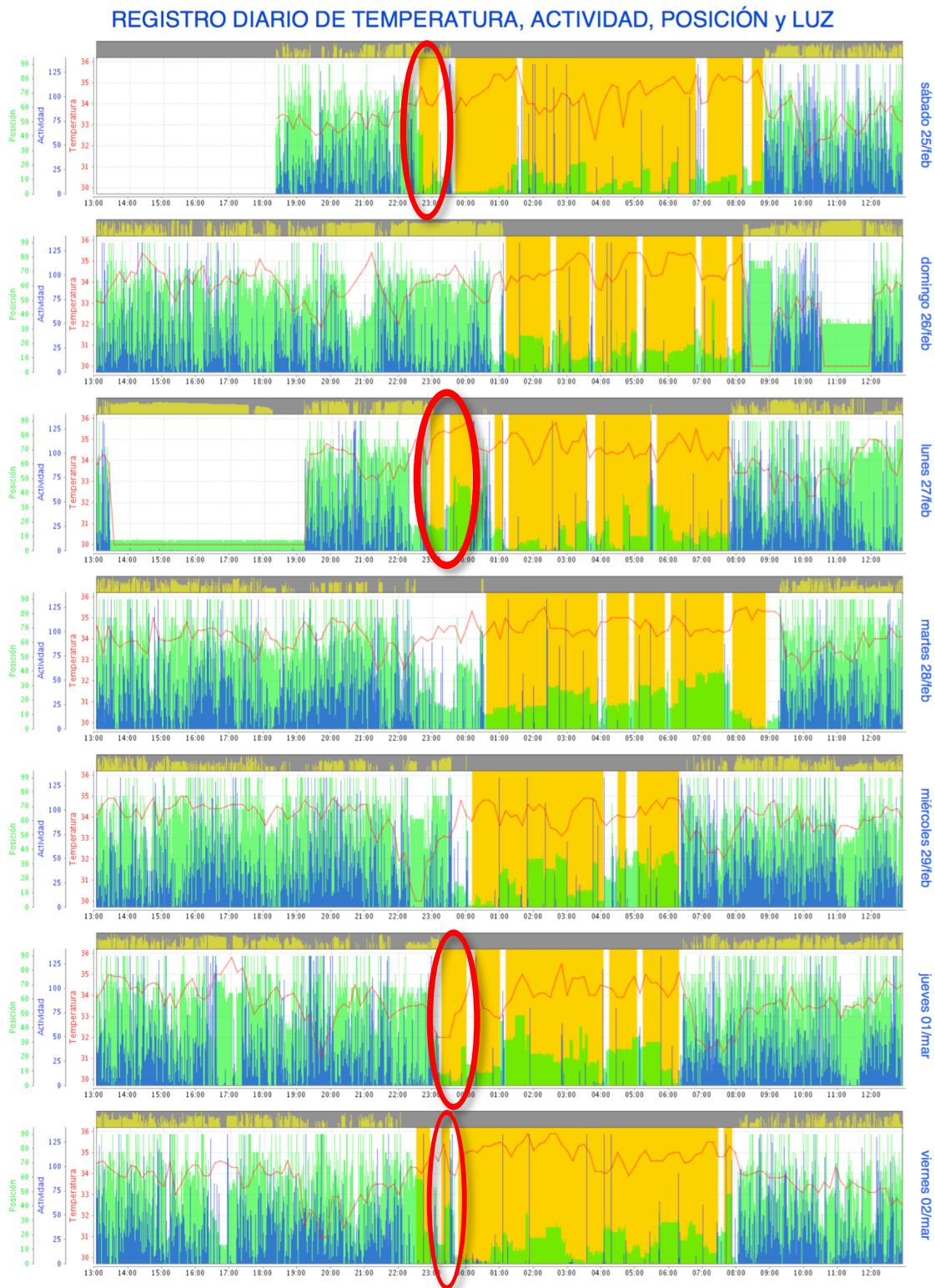


## Anexo 4. Diario de sueño y comidas

Día de la semana							
Fecha (dd/mm/aa)							
Despertar							
Levantarse de la cama <sup>1</sup>							
Primer contacto con otra persona <sup>2</sup>							
Comienzo de la actividad <sup>3</sup>							
Desayuno							
Comida							
Inicio siesta							
Final siesta							
Cena							
Acostarse en la cama <sup>4</sup>							
Dormir							
Observaciones <sup>5</sup>							
Otros periodos de sueño							



## Anexo 5. Interpretación de los periodos de sueño



La línea roja representa la temperatura, las azules actividad, las verdes posición y las franjas amarillas el sueño extrapolado por el programa. En rojo se marcan los periodos de sueño que se considera que son previos a dormir en la cama.



## Anexo 6. Dictamen del comité ético



### Informe Dictamen Protocolo Favorable Otros Estudios

C.P. - C.I. AVAL: 24/14

28 de enero de 2015

#### CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer en su reunión del día 28/01/2015, acta ORDINARIA ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: " Efecto del ejercicio regular sobre el estatus funcional del sistema circadiano en sujetos con síndrome metabólico".

**Código Promotor:** **Código Interno:** AVAL: 24/14

**Promotor:** Otros (académico)

**Monitor/CRO:** Otros (académico)

**Versión Protocolo Evaluada:** Enero-2015.

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** GENERAL / Enero-2015

**Fecha Entrada de Aclaraciones:** 14 de Enero de 2015.

**Investigadora Principal:** Dra. Irene Lillo García, Inspectora Médico del Servicio de Incapacidad Temporal y Salud Laboral.

1º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 28 de enero de 2015

Dra. María Dolores Nájera Pérez  
Presidenta del CEIC Hospital General Universitario José María Morales Meseguer



## Anexo 7. Resumen del análisis no paramétrico global en sujetos sin SM

	Temperatura	Actividad	Posición	TAP	Luz	Sueño
<b>IS</b>	0,40 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,40 ± 0,02	0,50 ± 0,01	0,50 ± 0,02	0,64 ± 0,02
<b>IV</b>	0,22 ± 0,01	1,06 ± 0,01	0,44 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,26 ± 0,01	0,29 ± 0,01
<b>RA</b>	0,24 ± 0,01*	0,72 ± 0,01	0,51 ± 0,02	0,56 ± 0,01	0,97 ± 0,01	0,88 ± 0,02
<b>CFI</b>	0,44 ± 0,01	0,48 ± 0,01	0,56 ± 0,01	0,63 ± 0,01	0,78 ± 0,01	0,79 ± 0,01
<b>Centro Noche</b>	02:16±0:26	03:47±0:09	04:31±0:22	03:47±0:07	03:39±0:11	03:56±0:11
<b>Valor Noche</b>	34,69±0,12	5,43±0,34	15,87±0,69	0,17±0,01	0,02 ± 0,01	0,90 ± 0,01
<b>Centro Día</b>	13:59±0:30	14:26±0:18	14:44±0:22	14:25±0:17	14:51±0:17	14:56±0:17
<b>Valor Día</b>	33,04±0,15	32,68±0,93	47,97±0,77	0,61±0,01	1,70 ± 0,06	0,06 ± 0,01

**Cuadro resumen del análisis no paramétrico de la temperatura, actividad motora, posición, TAP, luz y sueño de sujetos de la misma edad que el grupo estudiado sin síndrome metabólico.** Todos los valores se expresan como media ± EEM. IS: estabilidad interdiaria; IV: variabilidad intradiaria; RA: amplitud relativa; CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora en la que la variable presenta la media más baja en una franja de 5 horas (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora en la que la variable presenta la media más alta de una franja de 10 horas (hh:mm); VL5/VM5: valor de la variable correspondiente para L5; VM10/VL10: valor de la variable correspondiente para M10 (°C). \*RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias [Lillo, 2015].





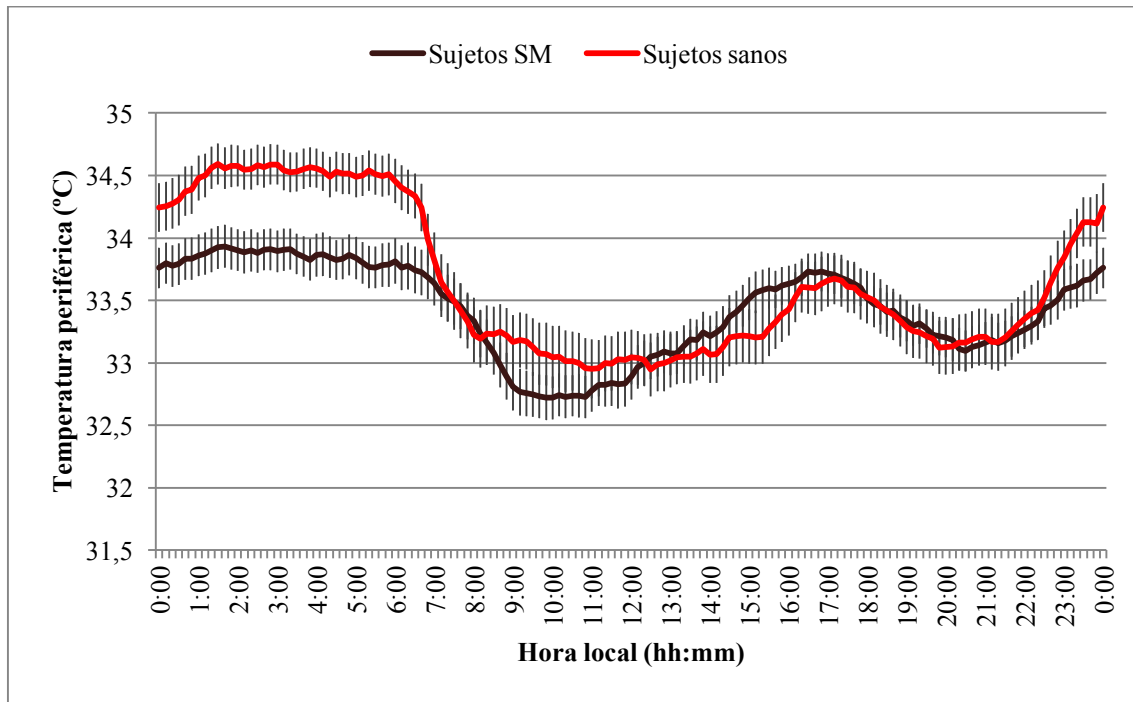
## Anexo 8. Resumen del análisis no paramétrico por sexos en sujetos sin SM

	Temperatura		Actividad		Posición		TAP		Sueño		Luz	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
<b>IS</b>	0.37±0.02	0.43±0.03	0.24±0.01	0.25±0.01	0.41±0.02	0.39±0.03	0.49±0.02	0.51±0.02	0.58±0.02	0.67±0.02	0.48±0.02	0.5±0.02
<b>IV</b>	0.22±0.02	0.22±0.01	1.07±0.02	1.05±0.01	0.38±0.02	0.5±0.02	0.33±0.02	0.43±0.02	0.36±0.02	0.26±0.01	0.25±0.01	0.26±0.02
<b>RA</b>	0.22±0.01	0.27±0.02	0.68±0.02	0.75±0.01	0.52±0.02	0.5±0.02	0.55±0.02	0.58±0.02	0.85±0.03	0.9±0.02	0.91±0.03	0.99±0
<b>CFI</b>	0.43±0.01	0.45±0.01	0.46±0.01	0.49±0.01	0.58±0.01	0.55±0.02	0.63±0.01	0.63±0.01	0.75±0.02	0.81±0.01	0.75±0.02	0.79±0.01
<b>Centro Noche</b>	02:23±00:34	02:56±00:34	04:11±00:12	03:25±00:12	04:19±00:14	04:42±00:42	04:10±00:13	03:39±00:10	04:10±00:21	03:34±00:10	04:08±00:20	03:29±00:13
<b>Valor Noche</b>	34.51±0.09	34.87±0.21	5.73±0.55	5.17±0.39	15.57±1.01	16.14±0.95	0.62±0.01	0.61±0.01	0.84±0.02	0.93±0.01	0.09±0.03	0.01±0.00
<b>Centro Día</b>	14:29±00:37	13:31±00:45	15:34±00:22	13:25±0:23	15:43±00:22	13:51±00:35	15:26±00:22	13:53±00:21	15:08±00:27	14:35±00:22	15:29±00:31	14:38±00:20
<b>Valor Día</b>	33.04±0.12	33.05±0.28	28.94±1.11	36.06±1.19	48.75±1.1	47.27±1.09	0.18±0.01	0.16±0.01	0.08±0.02	0.05±0.01	1.6±0.05	1.68±0.1

**Cuadro resumen del análisis no paramétrico de los ritmos de temperatura, actividad motora, posición, TAP, luz y sueño de la misma edad que el grupo estudiado sin síndrome metabólico, por género.** Todos los valores se expresan como media ± EEM. H: hombres. M: mujeres. IS: estabilidad interdiaria; IV: variabilidad intradiaria; RA: amplitud relativa; CFI: índice de la función circadiana. Centro de la noche (L5/M5): hora en la que la variable presenta la media más baja en una franja de 5 horas (hh:mm). Centro del día (M10/L10): hora en la que la variable presenta la media más alta de una franja de 10 horas (hh:mm); VL5/VM5: valor de la variable correspondiente para L5 (°C); VM10/VL10: valor de la variable correspondiente para M10 (°C). \*RA multiplicada por 10 para poder apreciar las diferencias [Lillo, 2015].



## Anexo 9. Onda media de temperatura periférica en sujetos sin SM



Promedio de las ondas medias diarias de la temperatura periférica en sujetos con síndrome metabólico y sujetos sin esta patología (n=60) [Lillo, 2015].