

¿Participa el reloj biológico en el síndrome metabólico?

Ruud M. Buijs y Felix Kreier

Todo parece indicar, según investigaciones recientes, que el des-arreglo en las funciones del núcleo supraquiasmático, nuestro reloj biológico ubicado en el hipotálamo, puede contribuir al origen de la obesidad y de enfermedades asociadas, como la diabetes y la hipertensión.

Una poderosa causa de la obesidad es el cambio dramático en el estilo de vida que ha tenido lugar principalmente en los países industrializados. Han aumentado el alimento, la frecuencia de almuerzos y refrigerios, al igual que la ingestión de comidas abundantes al final del día. Al mismo tiempo, se han reducido considerablemente las actividades que implican esfuerzo físico y, por tanto, la sociedad se ha vuelto sedentaria. Como consecuencia de los cambios en los horarios de alimentación, el ambiente metabólico interno del cuerpo, que es detectado por el cerebro, se vuelve arrítmico.

Desde una perspectiva evolutiva de la relación individuo-ambiente, este fenómeno se puede entender como una “mutación ambiental precipitada”. El reloj biológico situado en el núcleo supraquiasmático requiere integrar y compaginar señales rítmicas provenientes de su ambiente interno con señales rítmicas del medio externo. Puesto que el reloj biológico del cerebro utiliza el sistema nervioso autónomo para organizar los ritmos internos, proponemos que al desorganizarse la ritmicidad del reloj maestro, se producen señales arrítmicas que van al resto del organismo, incluyendo los órganos involucrados en la digestión y el metabolismo; todo ello puede ser causa importante del síndrome metabólico.

El reloj biológico nos da los tiempos

Las causas del síndrome metabólico y de la obesidad son muy variadas. En general, hay acuerdo en que la causa principal del actual brote de obesidad es la abundancia de alimento, junto con el hecho de que la evolución favoreció en el ser humano la existencia de mecanismos para acumular energía que permitieran la supervivencia en periodos de escasez. Debido a que los ciclos diarios (día/noche) son predecibles, también como resultado de la evolución se originaron mecanismos de adaptación a estos ciclos. Los mecanismos de medición de tiempo que permiten predecir cuándo termina o comienza el día se conocen como el *sistema circadiano*. Estos mecanismos de estimación de tiempo permiten que las funciones del organismo anticipen los periodos de sueño

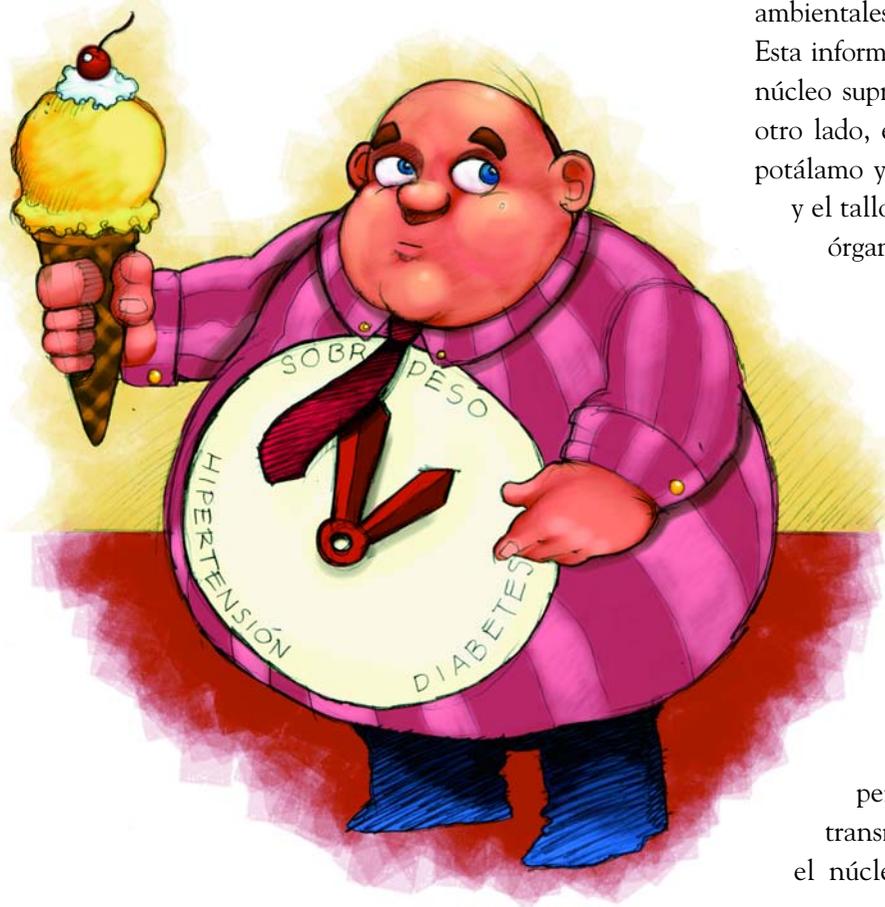
y de actividad, e inicien funciones que serán necesarias para enfrentar retos del ambiente.

Todas las células del cuerpo cuentan con mecanismos de oscilación de tipo genético y metabólico, capaces de marcar fluctuaciones en el tiempo para los órganos y tejidos. Sin embargo, en el cerebro, en el hipotálamo, se localiza el único reloj biológico autónomo: el *núcleo supraquiasmático*, que tiene la propiedad de transmitir señales de tiempo a todos los tejidos finos del cuerpo por medio de hormonas y del sistema nervioso autónomo. Mediante estas señales, los tejidos y órganos ajustan sus oscilaciones en concordancia con la actividad o el reposo. La ventaja de poder estimar el tiempo y predecir los cambios diarios es que nuestro cuerpo puede anticipar estos cambios y almacenar o liberar la energía necesaria para el trabajo durante el día.

El cerebro anticipa el ritmo del ambiente

La característica principal del núcleo supraquiasmático es que sus neuronas pueden mantener un ritmo circadiano de actividad eléctrica independiente de cualquier señal ambiental. Sin embargo, para tener congruencia con los ciclos ambientales, el reloj central requiere la información del exterior. Esta información ingresa por los ojos y alcanza directamente al núcleo supraquiasmático vía el tracto retinohipotalámico. Por otro lado, el estado del ambiente interno se transmite al hipotálamo y al núcleo supraquiasmático vía la médula espinal y el tallo cerebral, a partir de señales enviadas por todos los órganos.

Además, el núcleo supraquiasmático debe integrar la información sobre las hormonas que circulan y la disponibilidad de los alimentos a través de receptores situados en áreas donde señales de la sangre alcanzan al cerebro, evitando la barrera hematoencefálica, que lo protege y aísla de posibles sustancias dañinas. Una estructura clave para el paso de estas señales es la *zona ventral del núcleo arqueado*. Esta zona del cerebro desempeña un papel esencial para identificar concentraciones de sustancias como glucosa, insulina, leptina, grelina y ácidos grasos libres. Todas estas señales metabólicas son percibidas por la zona ventral del núcleo arqueado y transmitidas a los sitios nerviosos centrales, entre ellos, el núcleo supraquiasmático. Por consiguiente, el núcleo



supraquiasmático recibe información de todas partes del cuerpo y puede ajustar su señal de ritmo según las señales entrantes provenientes del cuerpo y del exterior.

Como ya se mencionó con anterioridad, el núcleo supraquiasmático transmite su señal rítmica a los órganos del cuerpo e influyen en la secreción de hormonas pituitarias, y también por medio del sistema nervioso autónomo. Esta red de comunicaciones hormonal y nerviosa coordina la transición del cuerpo de la fase de inactividad a la fase de actividad y viceversa.

La ventaja del sistema nervioso autónomo sobre las señales hormonales es que la transmisión del mensaje del núcleo supraquiasmático se puede dirigir a los órganos específicos del cuerpo. Por ejemplo, en el periodo activo, por medio de la rama simpática del sistema nervioso autónomo, el tono de contracción del corazón aumenta; en cambio, en el periodo inactivo, la rama parasimpática prevalece y el ritmo cardiaco y la presión arterial disminuyen.

El cerebro necesita traducir mensajes de este ciclo actividad/inactividad a diversas partes del cuerpo de manera discriminadora. El sistema nervioso autónomo dirige sangre a ciertas partes del cuerpo de forma selectiva, regulando la contracción de los vasos sanguíneos. Para la actividad física en el periodo activo, el sistema de locomoción requiere sangre, mientras que el aparato digestivo se inhibe; lo contrario se observa para el periodo inactivo. Así, los vasos sanguíneos en estas regiones deben recibir diversas señales nerviosas autónomas según el momento del día.

Un cambio en el estilo de vida y un cambio en el patrón del alimento llevan a un desequilibrio del núcleo supraquiasmático, que transmite al sistema nervioso autónomo señales de tiempo inadecuadas. Cuando el núcleo supraquiasmático ha perdido su congruencia temporal y sus señales son arrítmicas, el cortisol y la glucosa no aumentan antes del principio del periodo activo, y la presión arterial no decrece en el periodo de inactividad o reposo. Sin las señales coordinadas del núcleo supraquiasmático, se pierde la posibilidad de sincronizar la actividad del cuerpo al cambio del ciclo luz/oscuridad.

El equilibrio metabólico organizado por compartimientos

La hipótesis de la participación del sistema circadiano en el desarrollo de enfermedades metabólicas se fundamenta en evidencias recientes que muestran que tanto el hígado como el tejido adiposo reciben señales de tiempo provenientes

del núcleo supraquiasmático, a través de las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo.

El tejido adiposo, así como el hígado, reaccionan de forma semejante ante el estímulo simpático o parasimpático. La entrada parasimpática del núcleo motor del nervio vago al hígado y al tejido adiposo modula claramente su sensibilidad a la insulina y a la captación de la glucosa, mientras que la rama simpática promueve la liberación de glucosa o de ácidos grasos libres almacenados hacia la circulación. Estos mecanismos permiten que el cerebro estimule la liberación del combustible para el cuerpo (simpático) o la acumulación de energía como glucógeno o tejido graso, respectivamente (parasimpático).

En estudios recientes hemos demostrado que en el hipotálamo y en el núcleo supraquiasmático existen neuronas especializadas que controlan en forma diferenciada las señales de salida al sistema nervioso autónomo. Además, las mismas neuronas que controlan las respuestas del compartimiento abdominal (hígado y páncreas) controlan el tejido adiposo subcutáneo del cuerpo. Apoyados en estos datos anatómicos, proponemos que el control autonómico de los órganos está organizado en compartimientos funcionales y que la organización puede consistir en un compartimiento torácico, un compartimiento del movimiento (músculo esquelético) y un compartimiento visceral. La repercusión de esta organización funcional por compartimientos es que los órganos intraabdominales, y en particular la grasa visceral, el hígado y el páncreas, reciben señales de control de las neuronas. Es decir, normalmente cuando se consume alimento se estimula la salida parasimpática al páncreas, lo cual provoca la secreción de la insulina. Debido al cableado autonómico común hacia el compartimiento abdominal, la misma señal del sistema nervioso autónomo promueve el aumento de sensibilidad a la insulina en el hígado y en la grasa visceral.

Como efecto del reloj biológico en las respuestas autonómicas, las comidas consumidas por la tarde provocan mayor secreción de insulina que las comidas por la mañana. Esto significa que la respuesta parasimpática es mayor durante la tarde y que, en consecuencia también por la tarde se vuelve más eficiente la captación de glucosa por parte del tejido adiposo visceral, lo que da lugar a una mayor acumulación de grasa intra-abdominal. En este ajuste temporal, el equilibrio del reloj biológico (núcleo supraquiasmático) y su relación con el sistema nervioso autónomo son determinantes, ya que estas estructuras señalan los tiempos de actividad de los órganos dentro de cada compartimiento y los ajustan de acuerdo con las necesidades impuestas al individuo por las fluctuaciones del ambiente externo.

Un ambiente metabólico fuera de tiempo

La forma de vida occidental actual se caracteriza por un creciente consumo de energía y un gasto energético disminuido. Debido a este estilo de vida, la población moderna se vuelve obesa rápidamente. Este efecto se pudo observar en Alemania del Este, con el aumento general del índice de masa corporal en niños en un plazo de diez años, después de su occidentalización por la reunificación de Alemania. Debido a nuestra forma de vida de múltiples comidas y un aumento de la actividad nocturna, se cree que el cerebro, y en especial el núcleo supraquiasmático, no detectan las señales temporales internas generadas por el cuerpo ante el estado anabólico (noche) y catabólico (día). La evidencia de que la congruencia de estas señales es importante para el reloj biológico se obtuvo de roedores a los que se les practicó una vagotomía (corte del nervio vago). Con este procedimiento se interrumpe la comunicación del hígado y el cerebro. Después de la vagotomía hepática, la ingestión de comida aumenta durante la fase inactiva o de reposo, lo cual conduce a aumento de peso y se desarrolla resistencia a la insulina en el músculo.

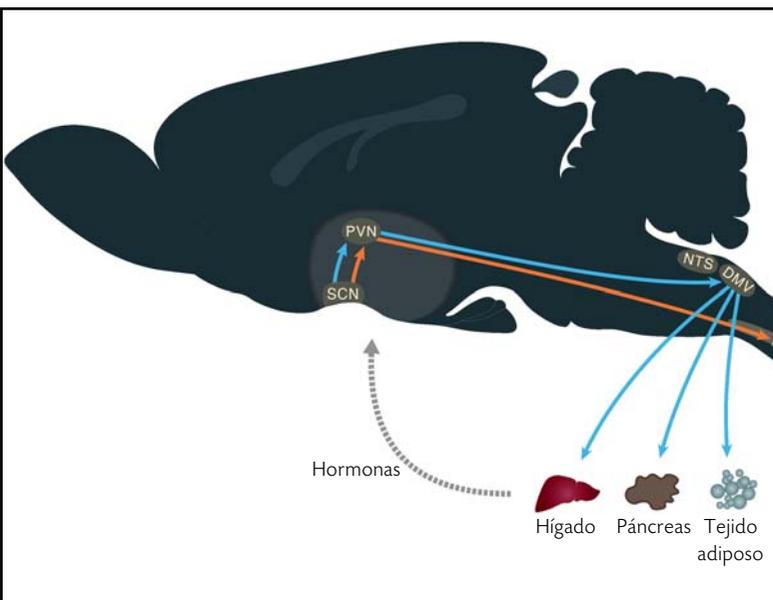


Figura 1. Núcleos principales del hipotálamo para el control de la salida autonómica. El núcleo arqueado juega un papel crucial en integrar la información que circula entre la periferia y el núcleo supraquiasmático en la organización de la ritmicidad diaria. En el periodo activo, el compartimiento del movimiento utiliza la glucosa y los ácidos grasos libres. Como reacción, el cerebro facilita la liberación del sustrato almacenado. De igual manera, en el periodo inactivo el cerebro cambia las condiciones del cuerpo hacia el estado anabólico de la recuperación. Para ello, estimula en forma simultánea al hígado, al páncreas y al tejido adiposo.

Más evidencia de que el reloj biológico se altera por el ambiente cambiante la proporcionan estudios que demuestran en seres humanos que el ritmo circadiano en la secreción de la insulina y de la sensibilidad a la insulina se altera y se atenúa en pacientes diabéticos; asimismo, en hijos de diabéticos se observa que disminuye la variación diurna de la presión arterial. Un funcionamiento deteriorado inicial del núcleo supraquiasmático explicaría cambios tempranos en el síndrome metabólico. Por ejemplo, la ausencia de la baja en la presión arterial por la noche causada por un ritmo circadiano deteriorado podría ser indicador del equilibrio simpático-vagal. Por otra parte, un estudio reciente con 9 mil 500 individuos reveló que en aquellos que duermen poco aumenta al doble el riesgo de padecer obesidad, con un índice de masa corporal menor a 30. Además, en pacientes hipertensos, el análisis neuroanatómico *post mortem* reveló alteraciones en la morfología del núcleo supraquiasmático. El análisis epidemiológico de una encuesta a lo largo de seis años, llevada a cabo con dos mil trabajadores, reveló una correlación positiva entre los hábitos de alimentación con refrigerios irregula-

res y las horas escasas del sueño. Comer con abundancia por la noche conduce a una respuesta endocrina anormal. Es interesante señalar que otros estudios demostraron que los comedores excesivos tienden a consumir por la tarde la mayor parte de su energía diaria y, en contraste, muestran anorexia por la mañana. En ratas, usadas como modelo de diabetes tipo 2 y de obesidad visceral selectiva, que presentan una carencia del receptor de CCK-a, que es el mediador de la comunicación del vago al cerebro, se reporta alteración de los ritmos de actividad espontánea, del sueño y de la temperatura corporal.

Hipótesis: el sistema nervioso autónomo desequilibrado causa los síntomas del síndrome metabólico

El síndrome metabólico consiste en obesidad visceral, hiperglicemia (altos niveles de azúcar en la sangre), hiperinsulinemia (alto nivel de insulina en la sangre), dislipidemia

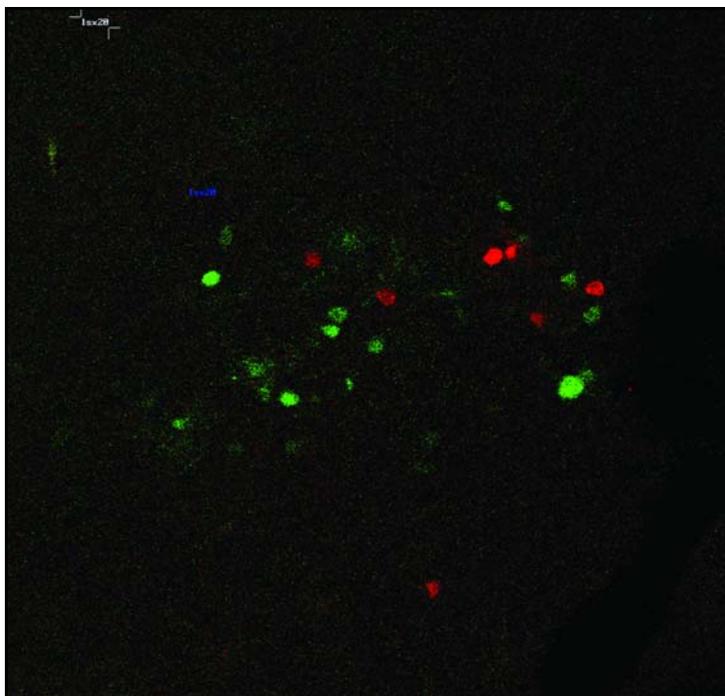


Figura 2. Dos grupos neuronales en el sistema nervioso central que se proyectan diferencialmente al tejido adiposo. Las neuronas teñidas de rojo se marcaron por la inyección de un virus de pseudo-rabia al tejido adiposo abdominal, y las neuronas teñidas de verde se marcaron por la inyección del virus al tejido adiposo subcutáneo. La completa separación de colores muestra que aun en el reloj biológico hay poblaciones celulares diferenciadas para los diferentes compartimentos. Ésta es la base anatómica para la regulación diferencial de los diversos tejidos a distintas horas del día.

(bajo nivel de grasas en la sangre) y enfermedades cardiovasculares. No se ha identificado el denominador patofisiológico común que subyace a todos estos síntomas. Sin embargo, el sistema nervioso autónomo puede desempeñar un papel relevante en el síndrome metabólico.

En modelos de obesidad en rata por lesiones hipotalámicas hay una reducción del tono simpático del páncreas y del tejido adiposo blanco y café; esta alteración autonómica juega un papel relevante para producir la obesidad. Por otro lado, la disminución simpática se asocia a un aumento del tono parasimpático, que repercute en niveles altos de insulina y mayor acumulación de grasa.

El síndrome metabólico se asocia a la secreción incrementada de insulina y a la acumulación de tejido graso. Ambos fenómenos indican que en el compartimiento abdominal debe predominar la señal parasimpática al tejido adiposo, que aumenta la sensibilidad a insulina y la acumulación de grasa.

Recientemente, un estudio de seguimiento con ocho mil pacientes reveló un alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 si existe una disfunción autonómica, incluso en personas aparentemente sanas y que no muestran otros factores de riesgo, como aumento del peso corporal. La secreción menos pulsátil de la insulina en los pacientes con diabetes tipo 2 sugiere que hay una alteración en el tono autonómico del abdomen, y estos defectos significativos de la secreción pulsátil están ya presentes en individuos con intolerancia a la glucosa. Estos datos apuntan a que todos los órganos del compartimiento visceral podrían estar recibiendo un tono parasimpático aumentado.

En contraparte, también se ha descrito un sistema nervioso simpático hiperactivo en la diabetes tipo 2, que da como resultado ritmo cardíaco y resistencia vascular aumentados. Es interesante que en el síndrome metabólico también se observe un equilibrio alterado entre las ramas autonómicas: las personas que lo

EL RELOJ BIOLÓGICO SE ENFERMÓ

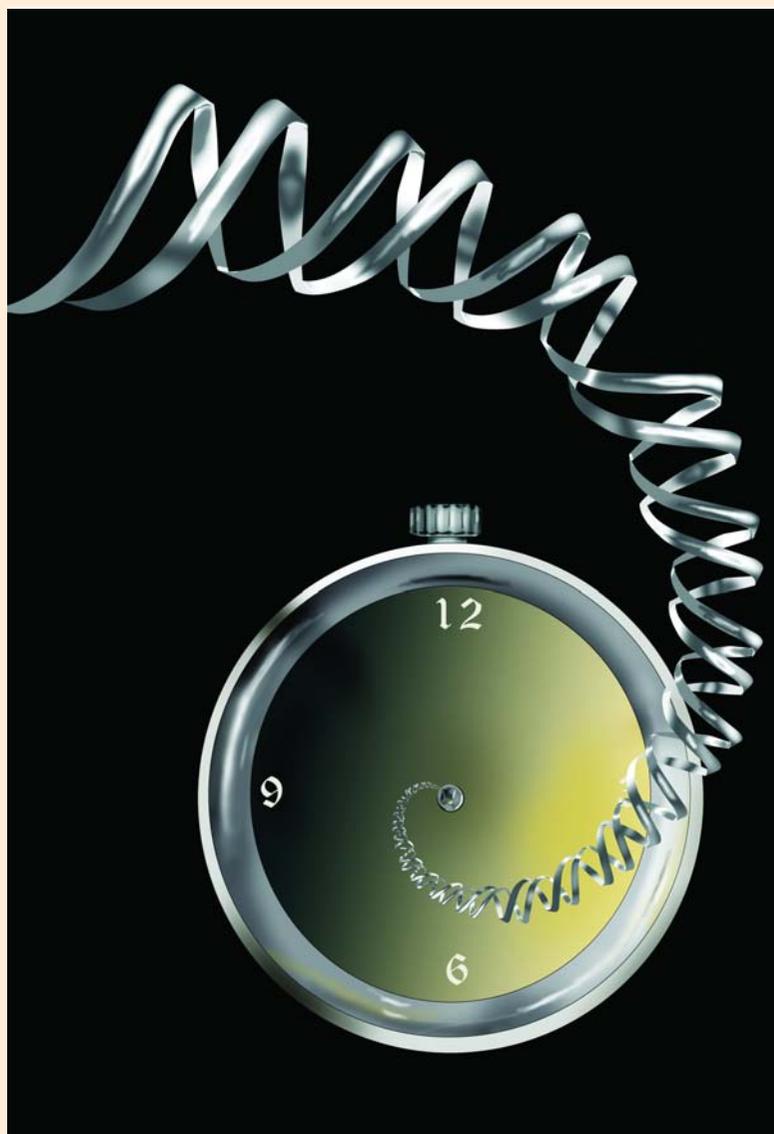
A los relojes de antes había que darles cuerda; su dueño conocía cuántos minutos se adelantaba o se atrasaba cada día. Era costumbre ajustar cada mañana la hora del reloj a la hora oficial, que por lo general se escuchaba en el radio.

El reloj biológico de los seres humanos se parece mucho a esos relojes antiguos, porque muestra oscilaciones diarias, pero no es preciso y en general tiende a adelantarse. Para evitar que se desajuste del tiempo geográfico, este reloj cuenta con vías que le comunican la hora externa. La más importante es el *tracto retinohipotalámico* que le transmite la cantidad de luz que está llegando al ojo y le permite saber cuándo es de día o de noche. Esta señal ambiental es muy segura y nunca ha fallado desde que la Tierra empezó a girar sobre su propio eje.

El problema es que desde hace poco más de 100 años tenemos luz eléctrica, que nos permite iluminar las casas con gran intensidad. Esto evita que percibamos con precisión cuándo ha iniciado la noche o el día. Otra serie de señales de tiempo, de las cuales una muy importante son las horas de actividad, se han desfasado del día y la noche. Mucha gente está activa de noche y además ingiere alimentos en vez de comer durante el día. Estas señales en horas inadecuadas confunden al reloj.

La población actual se queja de problemas para dormir y despertar, así como problemas metabólicos y digestivos; todos ellos son indicadores indirectos de un reloj biológico enfermo, que ya no puede imponer sus tiempos o que oscila confundido ante señales de tiempo contradictorias. Las consecuencias: enfermedad y malestar.

Al igual que los relojes antiguos, nuestro reloj biológico no es a prueba de agua ni de golpes y requiere ponerse a la hora para funcionar bien.



presentan muestran presión arterial elevada y músculos resistentes a la insulina.

En conclusión, aquellos órganos que se encuentran en el compartimiento torácico y en el compartimiento visceral reciben señales distintas de las que reciben los órganos del compartimiento abdominal. Mientras que en individuos sanos el equilibrio autonómico de los compartimientos oscila, la evidencia experimental y clínica sugiere que una salida autonómica desequilibrada lleva al síndrome metabólico. Este desequilibrio parece resultar de la predominancia de señales parasimpáticas en el compartimiento visceral y el tono simpático aumentado en el compartimiento torácico y los músculos.

¿Puede revertirse este ciclo vicioso de regulación? Si nuestra hipótesis es correcta, las intervenciones en los centros autonómicos o del reloj central deberían ser beneficiosas contra el síndrome metabólico.

Una primera alternativa es el ejercicio. Durante el ejercicio se consume energía, lo cual es detectado por el cerebro. Como

reflejo, la entrada autonómica al compartimiento visceral debe cambiar hacia una predominancia del sistema simpático que facilitaría la pérdida de tejido adiposo. Al mismo tiempo, disminuye la salida simpática a las arterias de los músculos para facilitar el flujo de la sangre, dando como resultado tensión arterial baja y una mejora de la sensibilidad del músculo a la insulina. Por tanto, la pérdida de energía diaria por el ejercicio y la pérdida de peso reestablecen el equilibrio metabólico y la salida autonómica vuelve a ser rítmica.

Otra posible alternativa es tratar de intervenir directamente sobre el reloj (núcleo supraquiasmático) para resincronizarlo. La hormona melatonina es un factor determinante en la transmisión de señales de tiempo, que influye de manera importante en los receptores



del núcleo supraquiasmático. Estudios epidemiológicos demuestran que la obesidad severa se asocia a la secreción anormal de melatonina, que se caracteriza por un aumento en las concentraciones promedio a lo largo de las 24 horas, un pico de secreción retrasado hacia la mañana y un aplanamiento general del ritmo circadiano. También los pacientes diabéticos y pacientes con problemas arteriales muestran disturbios autonómicos y un ritmo aplanado de melatonina. Llama la atención que en

pacientes hipertensos un suplemento de melatonina diario por la noche resincroniza el núcleo supraquiasmático y restaura la variación diurna en la presión arterial, además de que disminuye el nivel general de la presión arterial. De igual manera, en ratas, la administración de melatonina por la noche induce a la pérdida del tejido adiposo visceral y mejora el síndrome metabólico.

En conclusión, queda por confirmarse si la resincronización del núcleo supraquiasmático que permite el restablecimiento de los ritmos de balance energético propiciará la supresión del síndrome metabólico.

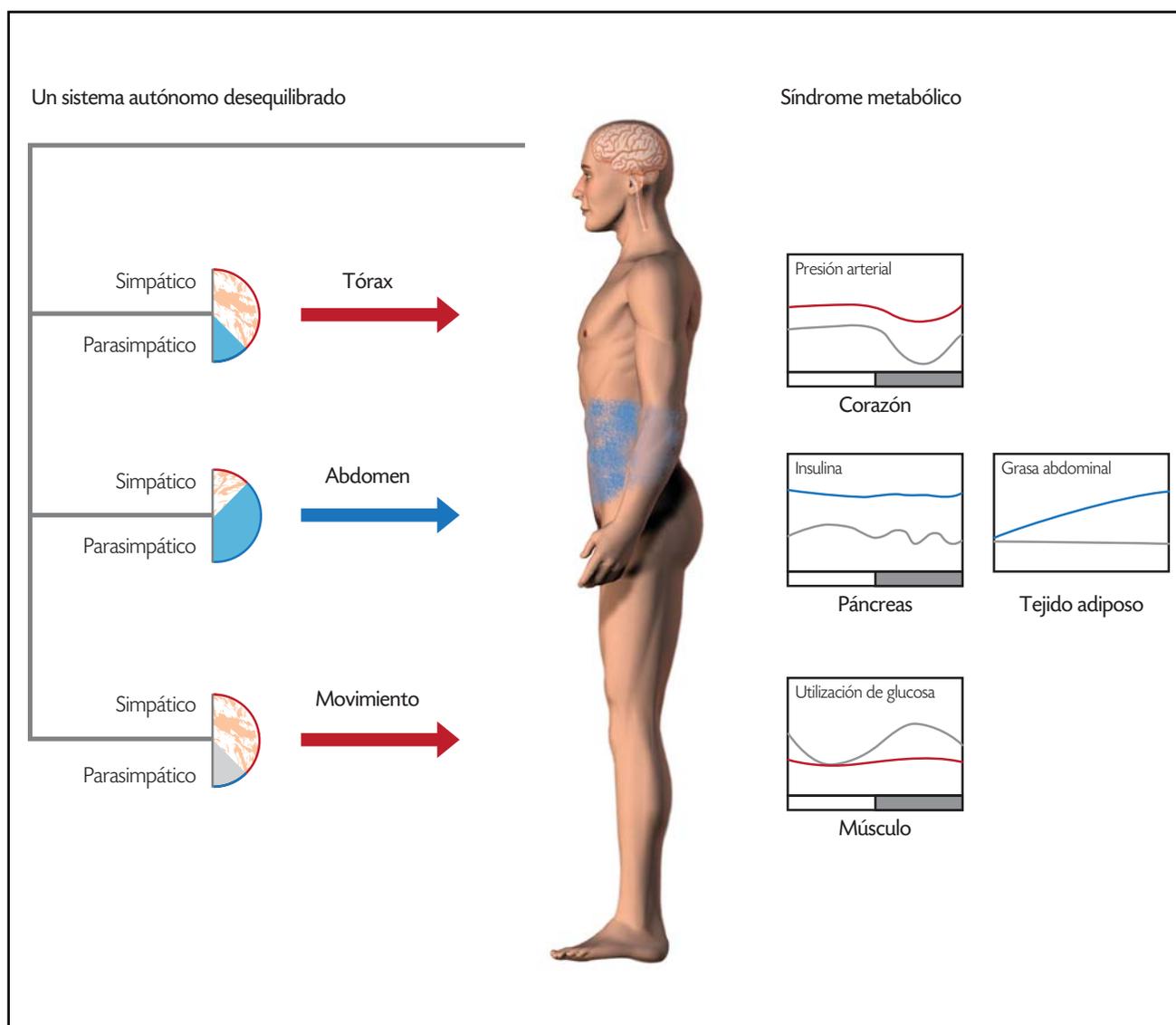


Figura 3. Subdivisión por compartimientos para el control autonómico. Aquí se ilustra lo que sucede cuando hay un desequilibrio autonómico que desencadena el síndrome metabólico y la diabetes. Se propone una salida parasimpática incrementada al compartimiento abdominal con una señal simpática incrementada al compartimiento torácico.

Bibliografía

Bernardi, L., L. Ricordi, P. Lazzari, P. Solda, A. Calciati, M. R. Ferrari, I. Vande, G. Finardi y P. Fratino (1992), "Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease", en *Circulation*, 86, pp. 1443-1452.

Buijs, R. M. y A. Kalsbeek (2001), "Hypothalamic integration of central and peripheral clocks", en *Nat. Rev. Neurosci*, 2, pp. 521-526.

Craig, A. D. (2002), "How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body", en *Nat. Rev. Neurosci*, 3, pp. 655-666.

Kreier, F., E. Fliers, P. J. Voshol, C. G. Van Eden, L. M. Havekes, A. Kalsbeek, C. L. Van Heijningen, A. A. Sluiter, T. C. Mettenleiter, J. A. Romijn, H. P. Sauerwein y R. M. Buijs (2002), "Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat-functional implications", en *J. Clin. Invest*, 110, pp. 1243-1250.

Obici, S., B. B. Zhang, G. Karkanias y L. Rossetti (2002), "Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production", en *Nat. Med*, 8, pp. 1376-1382.

Penicaud, L., C. Leloup, A. Lorsignol, T. Alquier y E. Guilloid (2002), "Brain glucose sensing mechanism and glucose homeostasis", en *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 5, pp. 539-543.

Ruud M. Buijs obtuvo su doctorado en biología en la Universidad de Ámsterdam, Holanda. Fue investigador y subdirector en el Netherlands Institut for Brain Research hasta 2005. En ese año se estableció en México, donde fue contratado como investigador por la Universidad Veracruzana en Xalapa. Desde septiembre de 2006, es investigador titular en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

ruudbuijs@gmail.com

Felix Kreier es médico cirujano por la Universidad de Ámsterdam. Para obtener el grado de doctor en medicina realizó estudios de investigación asesorado por Ruud M. Buijs en el Netherlands Institut for Brain Research, con quien desarrolló los experimentos para caracterizar la innervación del reloj biológico y el sistema nervioso autónomo al compartimiento abdominal.

f.kreier@nih.knaw.nl

