

La obesidad y la regulación del reloj circadiano

La obesidad es una condición que ha incrementado alarmantemente en las sociedades de los países industrializados. La falta de ejercicio físico, aunado a las dietas ricas en calorías por carbohidratos y grasas son promotoras de esta condición.

Las personas que desarrollan obesidad sufren de una diversidad de síntomas tanto metabólicos como conductuales que merman su calidad de vida. Recientemente se ha observado que la obesidad afecta funciones de regulación circadiana, es decir, la capacidad de orquestar los procesos fisiológicos a tiempo. En otras palabras, los ritmos circadianos

son afectados por la condición de obesidad.

Los ritmos circadianos, en la fisiología y en la conducta, son una propiedad que encontramos en una gran diversidad de seres vivos. La evolución de los seres vivos se desarrolló en un marco cíclico y por lo mismo los ciclos son parte fundamental de la organización de la vida. La regulación cíclica debe ser ajustable y al mismo tiempo precisa. El componente fundamental que dirige esta ciclicidad tiene la función de un reloj, y los mecanismos mediante los cuales se ajusta a sí mismo y al organismo son un complejo grupo de procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales que interactúan y además son orquestados de manera cíclica.

En los mamíferos, el reloj o marcapasos maestro se encuentra localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Es un conjunto de neuronas que presentan ritmos circadianos de actividad eléctrica y de secreción de neurotransmisores. Las neuronas se acoplan entre sí para robustecer una salida neural y endocrina

a otros centros cerebrales que regulan funciones vegetativas y conductuales.

Si se presentan deficiencias en la capacidad del reloj circadiano para coordinar las variaciones fisiológicas del organismo se comienza a perder eficiencia en las funciones biológicas en su interacción con el ambiente cíclico. La función adecuada en el momento preciso ahorra energía si se hacen eficientes las partes que intervienen.

Fuera del núcleo supraquiasmático, la mayoría de los tejidos y órganos funcionan como osciladores periféricos, sin embargo, en ausencia de éste pierden sincronía y sus oscilaciones se debilitan. El trabajo de un director de orquesta que mantiene una buena comunicación con los músicos de la orquesta es un ejemplo equivalente. La adecuada relación entre un director y los músicos da lugar a la buena ejecución de una sinfonía, por el contrario, la organización arrítmica produce un resultado disonante.

Si los ritmos circadianos regulan constantemente diferentes aspectos de la fisiología



Manuel Miranda Anaya y Vania Patricia Carmona Alcocer



celular y la funcionalidad de los órganos, no es de sorprenderse que sean afectados por una amplia gama de patologías. Actualmente, con las ventajas de la biología molecular y de la disponibilidad de organismos con mutaciones específicas en el asa molecular del reloj, se ha observado que existe correlación entre la disfunción de elementos del asa molecular del reloj y el desarrollo de alguna patología, como ocurre en los ratones que tienen una mutación en el gen *clock*, los cuales tienden a desarrollar un síndrome metabólico y obesidad.

La disfuncionalidad del reloj biológico para el control de funciones fisiológicas, para la regulación del metabolismo, se ha ligado al hecho de que en personas obesas o con sobrepeso hay problemas de insomnio en la noche y somno-


lencia durante el día, lo que ocasiona que su desempeño diario se vea afectado.

En el laboratorio de biología animal experimental de la Facultad de Ciencias estudiamos varios de los efectos que puede tener la condición de obesidad en algunas características básicas del ritmo de la actividad locomotora, el sueño y la concentración de parámetros sanguíneos que reflejen el estado metabólico del organismo, como la de glucosa, triglicéridos, insulina y leptina, ésta última considerada como la hormona que regula la saciedad. El modelo biológico que usamos es el del ratón de los volcanes (*Neotomodon alstoni*), algunos de los cuales, al ser mantenidos en condiciones de cautiverio, aumentan de peso, dato que se interpreta como una condición de obesidad. Los estudios realizados se enfocan principalmente a conocer los perfiles diarios en estos metabolitos y en la facilidad con que un organismo obeso se sincroniza a cambios de horarios en el fotoperiodo.

Una forma de evaluar los mecanismos de sincronización es empleando protocolos de fotoperiodo, equivalentes a un

cambio de uso horario o *jet-lag*, en los que se ha observado que los individuos obesos presentan mayor dificultad para alcanzar una sincronización completa después de un avance o retraso de seis horas en el fotoperiodo. Otra forma de hacerlo es mediante la curva de respuesta de fase, en donde la aplicación de un pulso discreto de luz a un organismo que se encuentra en condiciones constantes de oscuridad, puede adelantar o retrasar el reloj, en función de la hora en que se aplica. Si el pulso se proporciona en la primera mitad de la noche interna del organismo, el reloj se retrasa, si se aplica en la segunda mitad entonces el reloj se adelanta. La magnitud de los retrasos y adelantos es indicadora de la eficiencia con que el organismo se puede sincronizar a un fotoperiodo natural. En los organismos obesos esta capacidad de sincronización se ve afectada, de tal manera que sólo puede ajustar diariamente el ritmo a una velocidad menor a la que sucede en los animales no obesos.

La hipótesis de que un estado fisiológico inadecuado puede afectar la capacidad

del reloj para ajustarse diariamente se confirma claramente en los estudios llevados a cabo en este roedor. Estos hallazgos permiten ver desde una perspectiva cronobiológica los problemas de control que tiene el reloj biológico en individuos obesos. Conocer cómo está organizado el sistema circadiano en los mamíferos ha permitido entender que la organización de las funciones biológicas en el tiempo es de vital importancia para mantener un estado de salud. La comprensión de cómo el reloj organiza la funcionalidad circadiana entre órganos, tejidos, células y genes no es aún completa, pero es indudable que existe una correlación entre su disfunción y diversas enfermedades. 



Manuel Miranda Anaya,
Vania Patricia Carmona Alcocer
Facultad de Ciencias,
Universidad Nacional Autónoma de México.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
Clocks and Rhythms. 2007. Symposia on Quantitative Biology, vol. LXXII. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Takahashi, J. et al. (eds.). *Handbook of Behavioral Neurobiology*, vol. 12. Circadian Clocks Kluwer Academic, Nueva York.

Green C., J. Takahashi y J. Baas. 2008. "The meter of metabolism", en *Cell*, núm. 134, pp. 728-742.

IMÁGENES

John Wilson Webb, 1909, Tristan Tom, *Gato gordo*, 2008, *Gordo, Gorda* recostada, s. XX, *Fiesta del té*, 1912, George Moore y Fred Howe, *Madame Sherwood, la gigante*