

La alteración de los ritmos biológicos causa enfermedades metabólicas y obesidad

Nadia Saderi, Carolina Escobar, Roberto Salgado-Delgado

Resumen. La incidencia de la obesidad a escala mundial se ha convertido en un grave y creciente problema de salud pública, que alcanza en algunos países proporciones alarmantes, y hasta el momento ninguna de las estrategias desarrolladas para combatir la obesidad se ha demostrado resolutoria, por lo que es urgente abordar el problema con nuevos enfoques. Actualmente, en el estudio de la cronobiología se ha demostrado que nuestra fisiología se adapta continuamente a los cambios cíclicos del ambiente, sean estos diarios o estacionales, debido a la presencia de un reloj biológico en nuestro hipotálamo que regula la expresión y actividad de enzimas y hormonas implicadas en la regulación del metabolismo, así como de todas las funciones homeostáticas. Se ha observado que este reloj puede alterarse debido al estilo de vida moderno, que implica una baja actividad física durante el día e ingesta abundante de comida durante la noche, entre otros factores, que promueven todos ellos el síndrome metabólico y la obesidad. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es resumir los hallazgos recientes que demuestran el efecto de la alteración circadiana sobre el metabolismo y cómo ésta puede participar en el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Palabras clave. Genes de regulación metabólica. Genes reloj. Hipotálamo. Obesidad. Ritmos circadianos. Síndrome metabólico. SIRT1.

Facultad de Ciencias; Universidad Autónoma de San Luis Potosí; San Luis Potosí (N. Saderi, R. Salgado-Delgado). Departamento de Anatomía; Facultad de Medicina; Universidad Nacional Autónoma de México; México DF, México (C. Escobar).

Correspondencia:
Dr. Roberto Salgado Delgado.
Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
CP 78290. San Luis Potosí, México.

E-mail:
rsalgado@fc.uaslp.mx

Financiación:
CONACYT B-183078, DGAPA-PAPIIT-UNAM IN-209711 y PROMEP 103.5/12/3953.

Aceptado tras revisión externa:
09.05.13.

Cómo citar este artículo:
Saderi N, Escobar C, Salgado-Delgado R. La alteración de los ritmos biológicos causa enfermedades metabólicas y obesidad. Rev Neurol 2013; 57: 71-8.

© 2013 Revista de Neurología

Introducción

La incidencia de la obesidad a escala mundial se ha convertido en un grave y creciente problema de salud pública, y en algunos países alcanza proporciones alarmantes [1]. Modificaciones en los hábitos alimenticios, incluyendo la cantidad, la calidad y la frecuencia de las comidas, han generado una alta incidencia de enfermedades relacionadas con el sobrepeso, entre ellas la diabetes, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Este conjunto de padecimientos actualmente se conoce con el nombre de síndrome metabólico. Hasta el momento no todas las estrategias desarrolladas para combatir la obesidad han sido resolutorias, por lo que es importante comenzar a abordar el problema con nuevos enfoques.

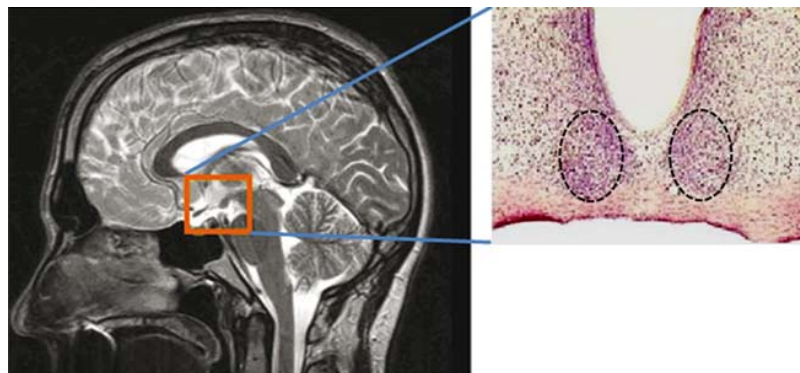
Nuestro grupo de investigación, junto con muchos otros involucrados en el estudio de la cronobiología, ha demostrado que nuestra fisiología se adapta continuamente a los cambios cíclicos del ambiente, sean éstos diarios o estacionales [2-6]. Esto ocurre gracias a la presencia de un 'reloj biológico' que regula la expresión y actividad de enzimas y hormonas implicadas en la regulación del metabolismo, así como de todas las funciones homeostáticas [3-5]. Este reloj biológico puede alterarse debido al estilo de vida moderno, que implica una baja acti-

vidad física durante el día e ingesta abundante de comida durante la noche, entre otros factores [5,6]. Gracias a estudios epidemiológicos en poblaciones humanas y en modelos experimentales, se ha demostrado que las alteraciones circadianas pueden ser un factor promotor de la obesidad y del síndrome metabólico [6-10]. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es resumir algunos hallazgos recientes que describen la relación entre el metabolismo y los ritmos circadianos, y sus implicaciones para el desarrollo de síndrome metabólico y obesidad.

Ritmos biológicos y el sistema circadiano multioscilar

Un ritmo biológico es la recurrencia de un fenómeno biológico en intervalos regulares de tiempo, que se relaciona con ciclos geofísicos como la noche y el día, y el verano y el invierno, resultantes de la rotación y traslación de la Tierra, respectivamente. Estos eventos geofísicos imponen retos de adaptación a todos los seres vivos, con la finalidad de acoplarse a las fluctuaciones periódicas del ambiente. Los relojes biológicos coordinan internamente los cambios diarios de sueño y vigilia, metabólicos, hormonales y, en general, de toda nuestra fisiología, asegurarán-

Figura 1. Los núcleos supraquiasmáticos se localizan en el hipotálamo anterior, justo por encima del quiasma óptico, y con apenas 12.000 neuronas cada uno, controlan todos los ritmos fisiológicos, ayudando a mantener la homeostasis del organismo.



dose de que todos los procesos fisiológicos se lleven a cabo en el momento y con la intensidad adecuada para el día o la noche y de que estén coordinados entre sí [11,12].

El núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo anterior es el reloj biológico principal que genera los ritmos circadianos y transmite señales al organismo para que todos los tejidos oscilen coordinadamente y en armonía (Fig. 1). El NSQ se compone de células que oscilan de manera circadiana y sincronizadas [13]. Osciladores similares se han encontrado en tejidos y órganos periféricos, como el hígado, el intestino, el corazón, la retina, etc. [2,14], pero las oscilaciones de estos órganos dependen del NSQ, que los dirige y les transmite ritmicidad mediante la secreción cíclica de hormonas y la actividad del sistema nervioso autónomo [3,15]. Esto ha llevado a proponer que los ritmos circadianos resultan de un sistema circadiano multioscilar en el que el NSQ es el reloj maestro (Fig. 2). El sistema circadiano se 'reajusta' diariamente mediante las señales periódicas de luz/oscuridad del día y la noche, lo cual permite mantener sus oscilaciones sincronizadas con el medio ambiente. Aunque la entrada luminosa (cambios luz/oscuridad) es la principal señal entrante al NSQ, existen otras entradas periódicas, como el horario de las comidas (ingesta/ayuno) y el ejercicio programado (actividad/reposo), capaces de poner en hora los osciladores periféricos en los mamíferos. La diferencia entre el mantenimiento del orden temporal interno saludable y no saludable depende de que los relojes periféricos produzcan ritmos ordenados y coordinados por el NSQ.

Cuando el sistema circadiano funciona mal (desincronización)

Durante los últimos años, en la ciencia de la cronobiología se han introducido nuevos términos: la desincronización interna, cronodisrupción o interrupción circadiana, que puede definirse como una importante perturbación del orden temporal interno de los ritmos circadianos fisiológicos, bioquímicos y conductuales; y la desincronización externa, que es la pérdida de la relación normal de fase entre los ritmos internos y los ciclos ambientales [16,17].

En nuestra sociedad moderna, la desincronización interna o externa se produce por varias situaciones, como el *jet-lag* y el trabajo nocturno o rotatorio, pero también por otras, como la contaminación lumínica nocturna o la realización de actividades lúdicas preferentemente durante la noche. En los últimos años, el efecto de la desincronización interna sobre la salud humana ha adquirido un papel relevante. La evidencia actual sugiere que la desincronización interna está estrechamente asociada con un aumento del riesgo a desarrollar ciertas enfermedades o el agravamiento de patologías preexistentes, como el envejecimiento prematuro, el cáncer y enfermedades cardiovasculares, además de la obesidad y el síndrome metabólico [6,10,18,19].

Interacción entre los ritmos circadianos y el metabolismo

Actualmente se conoce que muchas hormonas implicadas en el control del metabolismo, como la insulina [20], el glucagón [21], la adiponectina [22], la corticosterona [23], la leptina y la grelina [5,24], muestran una oscilación circadiana, y queda de manifiesto que el reloj biológico puede regular el metabolismo y la homeostasis energética en los tejidos periféricos [7,8]. Esto se consigue gracias a la capacidad del reloj biológico de regular la expresión y actividad de las enzimas metabólicas y sistemas de transporte [9,25] relacionados con el metabolismo del colesterol, la regulación de aminoácidos, el ciclo del ácido cítrico y el metabolismo del glucógeno y la glucosa [10,20]. Algunos ejemplos de enzimas reguladas por el reloj son la glucógeno fosforilasa [26], la citocromo oxidasa [27], la lactato deshidrogenasa [28], la acetil-CoA carboxilasa [29,30], el ácido graso sintasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [29], entre otras. Una evidencia de este control temporal se muestra después de lesionar el NSQ, cuando se observa una pérdida de las variaciones diurnas en la homeostasis de la glucosa [31],

alterando no sólo los ritmos en la tasa de utilización de la glucosa, sino también la producción hepática de la glucosa endógena [32]. Del mismo modo, la captación de glucosa y la concentración de ATP en el cerebro y tejidos periféricos fluctúan en torno al ciclo circadiano, y se pierden o alteran debido a la lesión del NSQ [33-35].

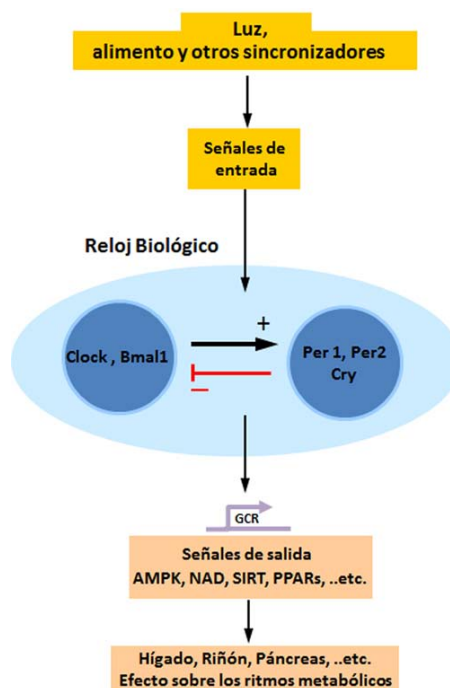
Además, actualmente se sabe que algunos metabolitos presentes en los alimentos o las hormonas cuya secreción es controlada por la presencia o ausencia de los alimentos tienen un papel sincronizador muy importante, principalmente en los osciladores periféricos. Varios estudios han identificado algunos nutrientes capaces de reajustar o regular los ritmos circadianos de la conducta y de los tejidos periféricos; entre ellos se encuentran la glucosa [36,37], los aminoácidos [38] y el sodio [39,40].

Interacción entre genes reloj y genes de regulación metabólica

El control de la expresión de los ritmos circadianos se realiza a través de los llamados 'genes reloj'. Estos genes codifican una serie de proteínas que generan mecanismos de autorregulación mediante asas de retroalimentación transcripcional positivas y negativas [41] (Fig. 2). Por una parte, existen elementos positivos. CLOCK y BMAL1 forman el heterodímero CLOCK/BMAL1, que se une al promotor de otros genes reloj que forman el asa negativa de retroalimentación, como *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2* y los receptores nucleares *Rev-Erba* y *Rora*. A su vez, estos genes interactúan con los conocidos genes controlados por el reloj, entre ellos *Ppara*, *Pgc1*, *Nampt*, etc., de los cuales se sabe que junto con otra maquinaria del reloj circadiano, participan directamente en la regulación del metabolismo [10,42].

Aproximadamente, un 15-30% de los genes [42, 43], dependiendo de los tejidos, parece mantener un ritmo de expresión guiado por los genes reloj. Éste es el caso de enzimas metabólicas (por ejemplo, NAD^+ , NADH , acil-CoA oxidasa, HMG-CoA sintasa) y numerosos sistemas de transporte, como la proteína transportadora de ácidos grasos, la sirtuina 1 (SIRT1) y la proteína de unión al sitio D de la albúmina (DBP), que muestran ritmos circadianos. Las proteínas reloj, como BMAL1 y otras proteínas de genes controlados por el reloj (PPAR α y REV-ERB α), están involucradas en el metabolismo lipídico. Igualmente, BMAL1 y CLOCK están implicados en la homeostasis de la glucosa, mientras que CLOCK y PER2 parecen asociarse con la regulación de la ingesta del alimento [10,42].

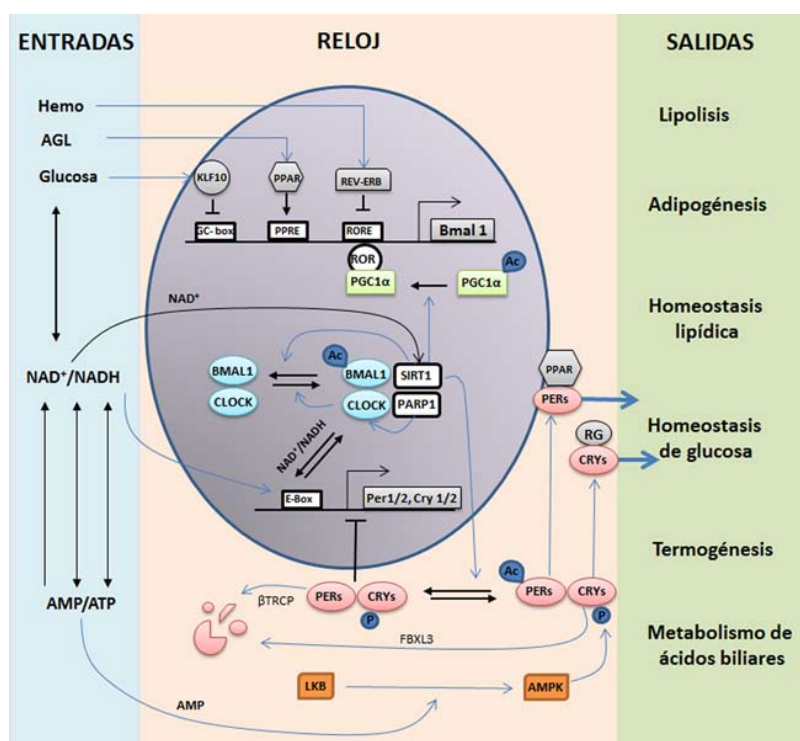
Figura 2. Circuitos del control de tiempo circadiano. El reloj biológico consta de circuitos de retroalimentación negativa que pueden ser sincronizados por señales ambientales a través de vías de entrada que producen otros ritmos a través de vías de salida. La regulación circadiana de la expresión de genes controlados por reloj (GCR) a través de las señales de salida desempeña un papel importante en la generación de los ritmos.



Los nutrientes y hormonas que regulan el metabolismo también pueden inducir o restablecer los ritmos circadianos a través de la regulación en la expresión de genes reloj. Por ejemplo, en cultivos de fibroblastos Rat-1, la insulina provoca una inducción aguda de la producción de ARNm del gen reloj *Per1* [44]. También se ha demostrado que los glucocorticoides inducen una expresión génica circadiana en cultivos de fibroblastos Rat-1 y de forma transitoria cambian la fase de expresión de los genes circadianos en el hígado, el riñón y el corazón [44,45]. La interacción recíproca entre genes reloj y metabólicos se ha confirmado con roedores que carecen de algún gen reloj (*Clock*, *Bmal*, *Per2*, etc.), los cuales desarrollan obesidad y diferentes indicadores de síndrome metabólico (Tabla) [35,46-48].

La relación entre ritmos circadianos y procesos metabólicos se ha confirmado con experimentos recientes que han mostrado que los niveles de energía celular son capaces de modificar la actividad de ge-

Figura 3. Reguladores metabólicos y componentes del reloj biológico. Representación esquemática de las interacciones entre señales metabólicas de entrada, reguladores metabólicos y componentes del reloj circadiano en el hígado. El factor Kruppel-10 (KLF10), los PPAR y REV-ERB regulan la expresión de *Bmal1* mediante la unión a las secuencias de reconocimiento correspondientes en su promotor. Los niveles de NAD^+ influyen en la actividad de SIRT1, que desacetila las proteínas BMAL1, PER2 y PGC-1 α . Esto conduce a que PGC-1 α medie la coactivación de la expresión de *Bmal1* junto con ROR. PER2 es desacetilado por β -TRCP (F-Box protein of ubiquitin ligase complexes) para su degradación. BMAL1 desacetilado (que puede ser acetilado por CLOCK) conduce a una reducción potencial en la unión de E-Boxes. La proporción de NAD^+ / $NADH$ modula este enlace. La oscilante actividad de PARP1 regulada por un factor desconocido modula a CLOCK por ribosilación. La hígado cinasa B (LKB; *liver kinase B*) fosforila a AMPK cuando la relación AMP/ATP aumenta. Entonces, la AMPK fosforila a CRY1, marcándola para la degradación por FBXL3 (un complejo proteínico F-box de ubiquitina ligasa). Es esencial que estas señales estén coordinadas a lo largo del día para poder mantener la homeostasis metabólica del organismo (modificado de [60]).



nes reloj [49]. Se ha demostrado que CLOCK se puede unir de manera eficiente a BMAL1, en presencia de nicotinamida adenina dinucleótido reducida ($NADH$ y $NADPH$) (Fig. 3). Por otro lado, las formas oxidadas de la nicotinamida adenina dinucleótidos (NAD^+ y $NADP$) inhiben la unión de CLOCK/BMAL1 o NPAS2/BMAL1 [49]. Debido a que el equilibrio redox del $NAD(P)/NAD(P)H$ depende del estado metabólico, la célula podría dictar la unión de CLOCK/NPAS2 con BMAL1, lo que daría como resultado un cambio en la actividad rítmica de la célula [25,49]. Aunque la evidencia es consistente en cultivos celulares, el papel redox sobre los ritmos circadianos *in vivo* se ha estudiado

poco [50]. Salgado et al demostraron que NAD^+ y NAMPT pierden su ritmicidad y disminuyen su expresión cuando los animales son sometidos a un protocolo de desincronización circadiana por actividad forzada y alimentación durante su fase de descanso, que da como resultado un aumento de peso y cambios metabólicos asociados al metabolismo de lípidos y de glucosa [50].

Además de NAD^+ , AMPK constituye otro indicador de energía celular. Esta proteincinasa dependiente de AMP (AMPK) es un sensor de nutrientes importante, ya que promueve la degradación de *mPer2*, lo que genera un avance de fase en la expresión circadiana de genes reloj en ratones [51]. Debido a que la AMPK se ha implicado en la regulación de la alimentación y sirve como un sensor de energía, éste podría ser uno de los enlaces para integrar el reloj circadiano con el metabolismo (Fig. 3).

Asimismo, con modelos animales se ha demostrado que el grupo hemo podría ser otra conexión importante entre el reloj y el metabolismo. El grupo hemo es más conocido por su papel principal como grupo prostético de la hemoglobina en los eritrocitos; sin embargo, tiene otras acciones. La primera es que hemo es el ligando endógeno para *Rev-erba*, un factor de transcripción que es parte del asa que regula la transcripción del gen *Bmal1* [52]. Además, actúa a través de la enzima responsable de la degradación del grupo hemo; la hemo oxigenasa. Esta enzima cataliza la conversión del grupo hemo en biliverdina, hierro y monóxido de carbono. Tras la exposición a monóxido de carbono, los homodímeros inactivos de BMAL1 se forman a expensas del heterodímero NPAS2-BMAL1, lo que indica que la heterodimerización de NPAS2 está regulada por CO a través del sensor de hemo basado en sus dominios PAS [53] (Fig. 3).

Reloj biológico y obesidad

La biología circadiana del tejido adiposo se ha evaluado en múltiples modelos de roedores que poseen mutación o deficiencia en algún gen. Por ejemplo, se ha observado que los ratones que presentan una mutación en el gen *Clock* se caracterizan por ser obesos y por no tener una biología circadiana rítmica, mientras que los ratones deficientes de *Bmal1* se caracterizan por presentar más cantidad de tejido adiposo que los que no poseen esta deficiencia (Tabla) [47,48,54]. También se ha observado que la deficiencia de genes de adipocinas y receptores asociados a la obesidad, como la leptina y el receptor de melanocortina, da lugar a ritmos cir-

cadianos defectuosos. Además, se ha demostrado que la alteración de los componentes del reloj en el tejido adiposo de ratones ob/ob (deficientes en leptina) ocasionó en estos animales una importante ganancia de peso corporal, hipertrofia adipocitaria y un aumento de triglicéridos y colesterol, en mayor medida que los ratones que sólo poseían deficiencia en leptina [55,56]. De acuerdo con estos descubrimientos, numerosos estudios epidemiológicos en humanos demuestran una importante asociación entre diversos polimorfismos de genes reloj con un aumento de la incidencia de obesidad y del síndrome metabólico [57]. A partir de diferentes estudios en humanos, se ha logrado deducir que la presencia de algunos polimorfismos del gen *CLOCK* se asocia con el índice de masa corporal, con la ingesta energética y con diferentes variables relacionadas con la obesidad [58,59]. De hecho, se ha demostrado que los individuos portadores de las variantes génicas o polimorfismos comen más, duermen menos, ingieren más grasa y son más obesos, y presentan, en particular, una mayor obesidad abdominal, caracterizada por ser la de mayor riesgo metabólico.

También se han realizado estudios con otros genes reloj. Diversos trabajos han mostrado que la presencia de ciertos polimorfismos del gen *PER2* se asocia con alteraciones psicológicas, entre las que destacan la depresión estacional y el trastorno bipolar [60]. Se ha observado que aquellas personas portadoras de la variante génica de *PER2* muestran conductas, hábitos y emociones obesogénicas, con una mayor frecuencia en abandono de tratamientos, picoteo, estrés por la dieta y consumo de alimentos como escape al aburrimiento [61].

Trabajo nocturno y obesidad

Numerosos estudios epidemiológicos muestran que el trabajo por turnos está asociado con una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol HDL, obesidad abdominal, diabetes y enfermedades cardiovasculares [62-64]. Además, se observa que los trabajadores por turnos presentan valores aumentados de glucosa plasmática, insulina y triglicéridos como respuesta metabólica posprandial, que se asocian con la alteración de la ritmicidad circadiana de la melatonina [65]. Por lo tanto, el trabajo por turnos es otro ejemplo en el que se altera la sincronía normal entre el ciclo luz-oscuridad, el sueño y la alimentación. Junto con el trabajo por turnos, se han encontrado muchos resultados interesantes que relacionan los desórdenes del sue-

Tabla. Alteraciones metabólicas en ratones con mutación de genes reloj.

	Función	Defectos metabólicos
<i>Per1</i>	Regulador negativo, contiene dominio PAS	Aumenta la excreción de sales por la orina
<i>Per2</i>	Regulador negativo, contiene dominio PAS	Altera el metabolismo de lípidos Bajo peso corporal
<i>Clock</i>	Regulador positivo, contiene un factor transcripcional dominio bHLH-PAS	Síndrome metabólico Reducción de la presión sanguínea arterial
<i>Bmal1</i>	Regulador positivo, contiene un factor transcripcional dominio bHLH-PAS	Suprime la oscilación de triglicéridos y de glucosa plasmática
<i>Cry1 y Cry2</i>	Regulador negativo	Hiperglucemia Hipertensión sensible a la sal
<i>Rev-erba</i>	Receptor nuclear, regulador negativo	Aumenta los triglicéridos en suero
<i>Rora</i>	Receptor nuclear, regulador positivo	Reduce los niveles de triglicéridos y HDL plasmáticos
<i>Pgc-1α</i>	Coactivador transcripcional	Incrementa la sensibilidad a la insulina Altera la termogénesis

ño y la alimentación con la obesidad. Un ejemplo claro se observó cuando un conjunto de estudiantes universitarios se dividió en dos grupos: en un grupo (estilo de vida diurno) los estudiantes se levantaban temprano y realizaban su última comida entre las 19:00 y las 20:00 h; al otro grupo (estilo de vida nocturno) se le permitía levantarse más tarde y realizar su última comida entre las 23:00 y las 24:00 h. Después de tres semanas, los estudiantes nocturnos exhibieron niveles de insulina y de glucosa mucho más altos que los diurnos [66].

Para modelar el estilo moderno de vida, en donde los sujetos se mantienen despiertos y activos durante la noche, en lugar de dormir, en nuestro laboratorio desarrollamos modelos de desvelo y de trabajo nocturno. Para mantener despiertos a los roedores implementamos ruedas de actividad forzada en las cuales se introducen ratas diariamente al inicio de su fase de descanso. Estos cilindros rotan a una baja velocidad, con lo cual permitimos que las ratas coman, beban agua y descansen, pero, por el movimiento, no se les permite dormir [67]. Con este protocolo, corroboramos que estas ratas desarrollan una condición de desincronización interna con síntomas claros de síndrome metabólico (alteraciones en sus niveles de glucosa, triglicéridos e hígado graso, entre otros) [6,50], y a largo plazo aumentan de peso significativamente en comparación con sus controles [67].

Con nuestro modelo de desincronización interna observamos que la vigilia forzada lleva a que las ratas consuman mayor cantidad de comida en su fase originalmente de reposo y que, controlando los horarios de alimentación hacia la noche, evitamos la desincronización conductual y en el manejo energético [6]. Estos trabajos experimentales corroboran las observaciones con poblaciones humanas y abren la posibilidad de explorar los mecanismos que subyacen en la desincronización circadiana.

Conclusiones

La destacada influencia del reloj biológico en la fisiología humana se demuestra por la temporalidad y una pronunciada actividad en una gran cantidad de sistemas, como el ciclo sueño-vigilia, la conducta de alimentación, el metabolismo y la actividad endocrina. El nuevo estilo de vida lleva a un consumo elevado de alimentos, inactividad durante el período activo, mayor actividad en el período de descanso y un acortamiento en el período de sueño. La alteración de los ritmos biológicos podría generar una atenuación de los ritmos circadianos de alimentación, alterar el metabolismo, aumentar la incidencia de cáncer y reducir la esperanza de vida.

Se sabe que componentes de los alimentos y el tiempo de alimentación tienen la capacidad de restablecer los ritmos corporales, por lo que es de extrema importancia seguir investigando la relación entre la alimentación y el reloj biológico a nivel molecular. Reajustar el reloj biológico con el tiempo de la alimentación puede conducir a un mejor funcionamiento fisiológico y así prevenir o aminorar los trastornos metabólicos, promover el bienestar y prolongar la esperanza de vida.

Un aspecto interesante es que estos ritmos circadianos también están personalizados y modulados por factores genéticos. Los recientes estudios sobre polimorfismos en genes reloj y sus interacciones con la dieta abren una nueva puerta al desarrollo de nuevas estrategias, como la cronoterapia, la cual nos ayudaría en el tratamiento de la obesidad y otras patologías asociadas. Por ello, una aplicación importante para la terapéutica se basaría en la caracterización cronobiológica del individuo con la finalidad de aplicar un adecuado tratamiento. Además, la utilización de terapias farmacológicas destinadas a la restauración de los ritmos circadianos, así como la exposición regular a sincronizadores ambientales como la luz, el horario de comidas y el horario de ejercicio físico, podrían reflejar una solución a la desincronización del sistema circadiano.

Bibliografía

- Wyatt S, Winters K, Dubbert P. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006; 331: 166-74.
- Reppert S, Weaver D. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002; 418: 935-41.
- Buijs R, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 521-6.
- Hastings M, Reddy A, Maywood E. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 649-61.
- Bodosi B, Gardi J, Hajdu I, Szentirmai E, Obal F, Krueger J. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 287: 1071-9.
- Salgado-Delgado R, Ángeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs R, Escobar C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *EMBO J* 2010; 151: 1019-29.
- Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol* 2007; 28: 61-71.
- Green C, Takahashi J, Bass J. The meter of metabolism. *Cell* 2008; 134: 728-42.
- Kohsaka A, Bass J. A sense of time: how molecular clocks organize metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 4-11.
- Froy O. The circadian clock and metabolism. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 65-72.
- Gruart A, Delgado J, Escobar C, Aguilar R. Los relojes que gobiernan la vida. México DF: Fondo de Cultura Económica; 2002.
- Golombek D. Cronobiología humana; ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Buenos Aires: Universidad Nacional de Quilmes; 2007.
- Reppert S, Weaver D. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 647-76.
- Welsh D, Logothetis D, Meister M, Reppert S. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995; 14: 697-706.
- Buijs R, La Fleur S, Wortel J, Van Heyningen C, Zuideam L, Yi B, et al. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 2003; 464: 36-48.
- Erren T, Reiter R. Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009; 46: 245-7.
- Erren T, Reiter R, Piekarski C. Light, timing of biological rhythms, and chronodisruption in man. *Naturwissenschaften* 2003; 90: 485-94.
- Erren T, Reiter R. A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption. *Neurol Endocrinol Lett* 2008; 29: 815-21.
- Penev P, Kolker D, Zee P, Turek F. Chronic circadian desynchronization decreases the survival of animals with cardiomyopathic heart disease. *Am J Physiol* 1998; 275: 2334-7.
- La Fleur S, Kalsbeek A, Wortel J, Buijs R. A suprachiasmatic nucleus generated rhythm in basal glucose concentrations. *J Neuroendocrinol* 1999; 11: 643-52.
- Ruiter M, La Fleur S, Van Heijningen C, Van der Vliet J, Kalsbeek A, Buijs R. The daily rhythm in plasma glucagon concentrations in the rat is modulated by the biological clock and by feeding behavior. *Diabetes* 2003; 52: 1709-15.
- Ando H, Yanagihara H, Hayashi Y, Obi Y, Tsuruoka S, Takamura T, et al. Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 2005; 146: 5631-6.
- De Boer S, Van der Gugten J. Daily variations in plasma noradrenaline, adrenaline and corticosterone concentrations in rats. *Physiol Behav* 1987; 40: 323-8.
- Ahima R, Prabakaran D, Flier J. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications

- for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest* 1998; 1; 101: 1020-7.
25. Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zoolog Sci* 2004; 21: 359-68.
 26. Frederiks W, Marx F, Bosch K. Diurnal variation in glycogen phosphorylase activity in rat liver. A quantitative histochemical study. *Eur J Cell Biol* 1987; 43: 339-41.
 27. Ximenes da Silva A, Gendrot G, Servi re J, Lavialle M. Daily changes of cytochrome oxidase activity within the suprachiasmatic nucleus of the Syrian hamster. *Neurosci Lett* 2000; 286: 139-43.
 28. Rivera-Coll A, Fuentes-Arderiu X, Díez-Noguera A. Circadian rhythms of serum concentrations of 12 enzymes of clinical interest. *Chronobiol Int* 1993; 10: 190-200.
 29. Fukuda H, Iritani N. Diurnal variations of lipogenic enzyme mRNA quantities in rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1086: 261-4.
 30. Davies S, Carling D, Munday M, Hardie D. Diurnal rhythm of phosphorylation of rat liver acetyl-CoA carboxylase by the AMP-activated protein kinase, demonstrated using freeze-clamping. Effects of high-fat diets. *Eur J Biochem* 1992; 203: 615-23.
 31. Cailotto C, La Fleur S, Van Heijningen C, Wortel J, Kalsbeek A, Feenstra M, et al. The suprachiasmatic nucleus controls the daily variation of plasma glucose via the autonomic output to the liver: are the clock genes involved? *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2531-40.
 32. Kalsbeek A, Ruiter M, La Fleur SE, Cailotto C, Kreier F, Buijs R. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Prog Brain Res* 2006; 153: 283-307.
 33. La Fleur S. Daily rhythms in glucose metabolism: suprachiasmatic nucleus output to peripheral tissue. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 315-22.
 34. Yamazaki S, Ishida Y, Inouye S. Circadian rhythms of adenosine triphosphate contents in the suprachiasmatic nucleus, anterior hypothalamic area and caudate putamen of the rat –negative correlation with electrical activity. *Brain Res* 1994; 664: 237-40.
 35. Yang S, Liu A, Weidenhammer A, Cooksey R, McClain D, Kim M, et al. The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology* 2009; 150: 2153-60.
 36. Stephan F, Davidson A. Glucose, but not fat, phase shifts the feeding-entrained circadian clock. *Physiol Behav* 1998; 65: 277-88.
 37. Young M, Wilson C, Razeghi P, Guthrie P, Taegtmeyer H. Alterations of the circadian clock in the heart by streptozotocin-induced diabetes. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 223-31.
 38. Iwanaga H, Yano M, Miki H, Okada K, Azama T, Takiguchi S, et al. Per2 gene expressions in the suprachiasmatic nucleus and liver differentially respond to nutrition factors in rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005; 29: 157-61.
 39. Mohri T, Emoto N, Nonaka H, Fukuya H, Yagita K, Okamura H, et al. Alterations of circadian expressions of clock genes in Dahl salt-sensitive rats fed a high-salt diet. *Hypertension* 2003; 42: 189-94.
 40. Waddington-Lamont E, Harbour V, Barry-Shaw J, Renter a-Díaz L, Robinson B, Stewart J, et al. Restricted access to food, but not sucrose, saccharine, or salt, synchronizes the expression of Period2 protein in the limbic forebrain. *Neuroscience* 2007; 144: 402-11.
 41. Ko C, Takahashi J. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 271-7.
 42. Yang X, Downes M, Yu R, Bookout A, He W, Straume M, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006; 126: 801-10.
 43. Vollmers C, Gill S, Di Tacchio L, Pulivarthy S, Le H, Panda S. Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 21453-8.
 44. Balsalobre A, Brown S, Marcacci L, Tronche F, Kellendonk C, Reichardt H, et al. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science* 2000; 289: 2344-7.
 45. Reddy A, Maywood E, Karp N, King V, Inoue Y, González F, et al. Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology* 2007; 45: 1478-88.
 46. Gimble J, Zvonic S, Floyd Z, Kassem M, Nuttall M. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem* 2006; 98: 251-66.
 47. Turek F, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308: 1043-5.
 48. Shimba S, Ishii N, Ohta Y, Ohno T, Watabe Y, Hayashi M, et al. Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12071-6.
 49. Rutter J, Reick M, Wu L, McKnight S. Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors. *Science* 2001; 293: 510-4.
 50. Salgado-Delgado R, Saderi N, Basualdo M, Escobar C, Buijs R. Food intake and compulsory activity during the rest phase promotes metabolic disruption and desynchrony of liver genes in male rats. *PLoS One* 2013; 8: e60052.
 51. Um J. AMPK regulates circadian rhythms in a tissue and isoform-specific manner. *PLoS One*; 2011; 6: e18450.
 52. Raghuram S, Staybrook K, Huang P, Rogers P, Nosie A, McClure D, et al. Identification of heme as the ligand for the orphan nuclear receptors REV-ERB  and REV-ERB , Nat Struct Mol Biol 2007; 12: 1207-13.
 53. Dioum E, Rutter J, Tuckerman J, González G, Gilles-González M, McKnight S. NPAS2: a gas-responsive transcription factor. *Science* 2002; 298: 2385-7.
 54. Hemmeryckx B, Himmelreich U, Hoylaerts M, Lijnen H. Impact of clock gene Bmal1 deficiency on nutritionally induced obesity in mice. *Obesity* 2011; 19: 659-61.
 55. Edwardson J, Hough C. The pituitary-adrenal system of the genetically obese (ob/ob) mouse. *J Endocrinol* 1975; 65: 99-107.
 56. Lindström P. The physiology of obese-hyperglycemic mice [ob/ob mice]. *Sci World J* 2007 29; 7: 666-85.
 57. Garaulet M, Lee Y, Shen J, Parnell L, Arnett D, Tsai M, et al. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1466-75.
 58. Sookoian S, Gemma C, Gianotti T, Burgueno A, Casta o G, Pirola C. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1606-15.
 59. Scott E, Carter A, Grant P. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 658-62.
 60. Partonen T, Treutlein J, Alpmann A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. *Ann Med* 2007; 39: 229-38.
 61. Garaulet M, Corbal n M, Madrid J, Baraza J, Parnell L, Lee Y, et al. PER2 variants are associated with abdominal obesity psycho-behavioral factors and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Dietetic Assoc* 2010; 110: 917-21.
 62. 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* 2001; 58: 747-52.
 63. Ellingsen T, Bener A, Gehani A. Study of shift work and risk of coronary events. *J R Soc Promot Health* 2007; 127: 265-7.
 64. Nilsson P, Ro M, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care* 2004; 27: 2464-9.
 65. Lund J, Arendt J, Hampton S, English J, Morgan L. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol* 2001; 171: 557-64.
 66. Qin L, Li J, Wang Y, Wang J, Xu J, Kaneko T. The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults. *Life Sci* 2003; 73: 2467-75.
 67. Salgado-Delgado R, Ángeles-Castellanos M, Buijs MR, Escobar C. Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats. *Neuroscience* 2008; 154: 922-31.

Alteration of biological rhythms causes metabolic diseases and obesity

Summary. The incidence of obesity worldwide has become a serious, constantly growing public health issue that reaches alarming proportions in some countries. To date none of the strategies developed to combat obesity have proved to be decisive, and hence there is an urgent need to address the problem with new approaches. Today, studies in the field of chronobiology have shown that our physiology continually adapts itself to the cyclical changes in the environment, regardless of whether they are daily or seasonal. This is possible thanks to the existence of a biological clock in our hypothalamus which regulates the expression and/or activity of enzymes and hormones involved in regulating our metabolism, as well as all the homeostatic functions. It has been observed that this clock can be upset as a result of today's modern lifestyle, which involves a drop in physical activity during the day and the abundant ingestion of food during the night, among other factors, which together promote metabolic syndrome and obesity. Hence, the aim of this review is to summarise the recent findings that show the effect that altering the circadian rhythms has on the metabolism and how this can play a part in the development of metabolic diseases.

Key words. Circadian rhythms. Clock genes. Hypothalamus. Metabolic regulation genes. Metabolic syndrome. Obesity. SIRT1.