



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



ARTÍCULO ESPECIAL

La importancia del reloj biológico en el desarrollo de la obesidad y de la diabetes[☆]



Elaine Vieira

CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Barcelona, España

Recibido el 21 de noviembre de 2014; aceptado el 16 de diciembre de 2014
Disponible en Internet el 4 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Diabetes;
Genes reloj;
Ritmos circadianos

Resumen El reloj circadiano controla los ciclos de sueño/vigilia y también una serie de procesos metabólicos que incluyen la ingesta, el almacenamiento y la utilización de energía. El aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública a nivel internacional. En vista de la pesada carga social causada por la diabetes, es esencial comprender las causas de esta enfermedad y elaborar estrategias más eficaces para su tratamiento. La correlación entre el aumento de diabetes tipo 2 y el estilo de vida de la sociedad moderna, caracterizado por la modificación de los patrones de sueño, trabajos por turnos, como también por la exposición a la luz artificial durante las horas de noche, ha llevado a la hipótesis de que la alteración del reloj circadiano puede estar implicada en la etiología de la diabetes tipo 2. En este sentido, estudios recientes han propuesto que la corrección de las alteraciones del reloj podría tener un efecto beneficioso en la homeostasis de la glucosa, y de aquí que la cronoterapia, sin intervención farmacéutica, se presente como una opción para tratar pacientes con diabetes tipo 2.

© 2014 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Obesity;
Diabetes;
Clock genes;
Circadian rhythms

The importance of the biological clock in the development of obesity and diabetes

Abstract The circadian clock controls the sleep-awake cycles, as well as a series of metabolic processes that include the ingestion, storage and use of energy. The increase in the prevalence of type 2 diabetes has become one of the major public health problems at international level. Due to the heavy social burden caused by diabetes, it essential to understand the causes of this disease and develop more effective strategies for its treatment. The correlation between type 2 diabetes and the lifestyle of modern society, characterised by the changes in sleep patterns, shift work, as well as due to the exposure to artificial light during night time hours, has led to

[☆] Este artículo fue escrito debido a la concesión del premio José Antonio Hedo de 2014 en el área de Investigación Básica Júnior en Diabetes.

Correo electrónico: vieiraec@yahoo.com

the hypothesis that changes in the circadian clock may be involved in the aetiology of type 2 diabetes. In this sense, recent studies have proposed that the correction of clock changes could have a beneficial effect on glucose homeostasis and, from this that chronotherapy, without pharmaceutical intervention, presents as an option for treating patients with type 2 diabetes. © 2014 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes tipo 2 se ha convertido en uno de los más importantes problemas de salud de la sociedad moderna. La obesidad y el aumento excesivo de peso juegan un papel importante en la aparición de la diabetes, junto con otros factores de riesgo, incluyendo la genética y la falta de actividad física. En los últimos años, cambios en el reloj biológico también han sido identificados como contribuyentes a esta enfermedad metabólica. Así, alteraciones en el ritmo circadiano derivados de nuestro estilo de vida actual, incluyendo trabajo por turnos, o las comidas en horarios nocturnos, se han relacionado con diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico¹⁻⁴. En el caso de la diabetes tipo 2, su asociación con las alteraciones circadianas originalmente estaba relacionada con una alteración de la función del reloj central situado en el hipotálamo. Sin embargo, descubrimientos recientes demuestran que los relojes moleculares periféricos existentes en varios órganos, como el hígado, el músculo, el tejido adiposo, y concretamente en el páncreas, juegan un papel importante en la diabetes⁵⁻¹¹. Así, el estudio de la biología del reloj pancreático y de los otros relojes periféricos es importante no solo para entender los ritmos circadianos y su relación con el metabolismo, sino también con el objetivo de desarrollar herramientas para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2.

Regulación del reloj biológico a nivel molecular

El reloj biológico central de los mamíferos está localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y su mecanismo de control es a través de una retroalimentación transcripcional/traslacional que involucra a un conjunto de genes llamados genes reloj (fig. 1). A nivel molecular existen 2 factores de transcripción, conocidos como CLOCK (*circadian locomotor output cycles caput*) y BMAL1 (*brain and muscle ARNT-like protein 1*), los cuales forman el heterodímero CLOCK/BMAL1 que regula la expresión de varios genes reloj.

Los genes regulados en su promotor por el heterodímero CLOCK/BMAL1 son principalmente *Per1* (*period 1*), *Per2* (*period 2*), *Per3* (*period 3*), *Cry1* (*cryptochrome 1*), *Cry2* (*cryptochrome 2*), *Rev-erb alpha* (*reverse erythroblastosis virus alpha*), *Ror alpha* (*retinoid-related orphan receptor-alpha*). CLOCK/BMAL1 activan la transcripción de los PER y los CRY. Las proteínas PER y CRY forman heterodímeros que se transportan hasta el núcleo para interactuar con el complejo CLOCK/BMAL1 disminuyendo su propia expresión

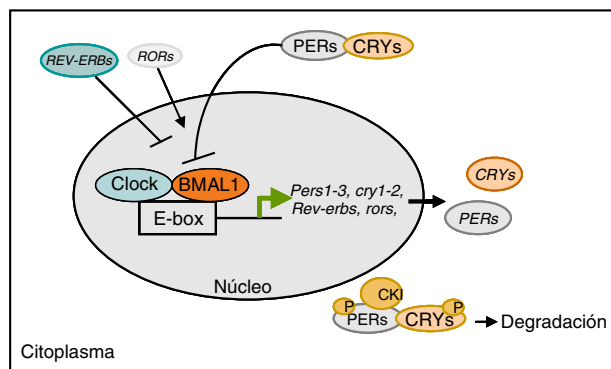


Figura 1 Regulación del reloj biológico a nivel molecular. El heterodímero CLOCK/BMAL1 regula la expresión de los genes reloj *Pers*, *Crys*, *Rev-erbs*, *Rors*. Las proteínas PER y CRY interaccionan con el complejo CLOCK/BMAL1 disminuyendo su propia expresión. CLOCK/BMAL1 activa la transcripción de *Rev-Erbs* y *Rors* que activan o inhiben la expresión de *Bmal1*, respectivamente.

a modo de retroalimentación negativa. Las proteínas PER y CRY también son reguladas mediante su degradación en el citoplasma bajo el control de la fosforilación de la proteína caseína quinasa 1 y así terminando el ciclo de señalización circadiano. Por otro lado, el heterodímero CLOCK/BMAL1 también activa la transcripción de *Rev-Erb alpha* y *Ror alpha*, que participan en la regulación de la expresión de *Bmal1* inhibiendo o activando su transcripción, respectivamente¹². Esta regulación tiene que ser muy efectiva para generar los ciclos de 24 h de expresión génica y actividades del metabolismo celular.

Relación entre genes reloj, metabolismo y enfermedades metabólicas

La primera evidencia genética entre ritmos circadianos y metabolismo fue descubierta en ratones portadores de la mutación de *Clock*^{Δ19/Δ19}^{7,13}. Estos ratones exhiben unos ritmos de alimentación atenuados, así como hiperfagia, hiperlipidemia, hiperleptinemia, esteatosis hepática, hiperglucemia e hipoinsulinemia. La alteración observada en la homeostasis glucídica de los ratones *Clock*^{Δ19/Δ19} se caracteriza por una alteración en la secreción de insulina y en la proliferación de los islotes pancreáticos⁷.

La relación entre los genes *clock* y el control del metabolismo también se ha encontrado al estudiar ratones mutantes en el gen *Bmal1*. Estos trabajos revelaron que en dichos

ratones, además de presentar un comportamiento arritmico, la pérdida de *BMAL1* causaba alteraciones en la adipogénesis, la diferenciación del adipocito y metabolismo hepático¹⁴⁻¹⁶. Nuestro grupo demostró que la falta de otro gen reloj, llamado *Rev-erb alpha*, lleva a una menor secreción de insulina y de glucagón, las principales hormonas involucradas en el desarrollo de la diabetes^{9,10}. Además, hemos mostrado que las dietas ricas en grasas también pueden alterar la expresión de los genes reloj. De hecho, ratones alimentados con dieta rica en grasa durante 6 semanas mostraban una alteración de la expresión de los genes reloj en los islotes pancreáticos. Dichos cambios podrían estar involucrados en los defectos observados en la función de las células beta en modelos animales de obesidad y diabetes tipo 2⁹.

En los seres humanos, los estudios genéticos también han mostrado un vínculo entre los genes reloj, la obesidad y la diabetes tipo 2. Por ejemplo, las variantes genéticas de *CLOCK* se han asociado con mayor susceptibilidad a la ingesta energética total, obesidad y síndrome metabólico^{17,18}. Variantes genéticas de *BMAL1* han sido correlacionadas con la susceptibilidad a la hipertensión y a la diabetes tipo 2¹⁹, mientras que los polimorfismos del gen *PER2* han sido asociados con altos niveles de glucosa en sangre en ayunas y obesidad abdominal^{20,21}. Variantes de *cry2* han sido relacionadas con diabetes tipo 2 y con la alteración de la glucemia en ayunas²². Del mismo modo, polimorfismos en los receptores de melatonina, que desempeñan un papel fundamental en la modulación de los ritmos circadianos, también han sido asociados con un deterioro de la secreción de insulina, resistencia a la insulina, diabetes gestacional y diabetes tipo 2²³⁻²⁵.

Estudios sobre las variaciones genéticas del gen *REV-ERB ALFA* en personas obesas han demostrado que un polimorfismo en este gen modula la masa grasa corporal en personas tanto jóvenes como adultas²⁶. Otro polimorfismo en el gen *REV-ERB ALFA* fue asociado con la obesidad en 2 cohortes de población: una mediterránea y la otra de América del Norte²⁷. Más recientemente, nuestro grupo identificó el SNP rs939347 situado en la región promotora del gen *REV-ERB ALFA*; este polimorfismo se asoció con la obesidad en la población masculina española, lo que indica un papel específico del género en la variación genética de *REV-ERB ALFA* en el desarrollo de la obesidad²⁸. En tejido adiposo visceral de sujetos obesos mórbidos hemos demostrado que el patrón circadiano de expresión de los genes reloj *CRY2* y *REV-ERB ALFA* está alterado en comparación con sujetos delgados. Así mismo, identificamos el gen *REV-ERB ALFA* como uno de los genes reloj más importantes asociados con el síndrome metabólico. Estos resultados demuestran el papel desempeñado por *REV-ERB ALFA* en la obesidad humana. Así, varias observaciones genéticas en seres humanos indican la existencia de una estrecha relación entre disfunción de los genes reloj y condiciones patológicas tales como el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes tipo 2.

Conclusiones

La prevalencia y el creciente aumento de la incidencia de la diabetes y sus complicaciones han generado gran interés en diseccionar los mecanismos que regulan el metabolismo

de la glucosa y la secreción de insulina. La interacción entre el reloj biológico y los sistemas metabólicos es compleja e involucra el sistema nervioso y los tejidos periféricos para la correcta coordinación de los sistemas metabólicos y de comportamiento.

Así, las conclusiones obtenidas de los distintos estudios científicos realizados hasta la actualidad indican que el funcionamiento correcto de relojes centrales y periféricos es crucial para el bienestar del organismo. La interrupción de los ritmos circadianos se ha implicado en la patogenia de varias enfermedades, incluyendo las enfermedades metabólicas. Por lo tanto, un mejor entendimiento de la función del reloj molecular en la regulación de los procesos fisiológicos diarios permitiría el desarrollo de tratamientos terapéuticos más eficientes y mejores estrategias preventivas para el manejo de la diabetes, la obesidad y otros trastornos metabólicos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. La autora declara que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. La autora ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer la concesión de este premio a la Sociedad Española de Diabetes, así como muchos de mis colegas, compañeros y colaboradores a los que debo también mi agradecimiento no solo por su amistad, sino que ellos también participaron en mi formación científica. También quiero agradecer a mi familia, que aun estando lejos, siempre me apoyaron en todas las etapas de mi vida.

Bibliografía

1. Barbadoro P, Santarelli L, Croce N, Bracci M, Vincitorio D, Prospero E, et al. Rotating shift-work as an independent risk factor for overweight Italian workers: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8:e63289.
2. Cizza G, Marincola P, Mattingly M, Williams L, Mitler M, Skarulis M, et al. Treatment of obesity with extension of sleep duration: A randomized, prospective, controlled trial. *Clin Trials*. 2010;7:274-85.
3. Esquirol Y, Bongard V, Ferrieres J, Verdier H, Perret B. Shift-work and higher pancreatic secretion: Early detection of

- an intermediate state of insulin resistance. *Chronobiol Int.* 2012;29:1258–66.
4. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:4453–8.
 5. Balsalobre A, Marcacci L, Schibler U. Multiple signaling pathways elicit circadian gene expression in cultured Rat-1 fibroblasts. *Curr Biol.* 2000;10:1291–4.
 6. Liu S, Cai Y, Sothorn RB, Guan Y, Chan P. Chronobiological analysis of circadian patterns in transcription of seven key clock genes in six peripheral tissues in mice. *Chronobiol Int.* 2007;24:793–820.
 7. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature.* 2010;466:627–31.
 8. Muhlbauer E, Wolgast S, Finckh U, Peschke D, Peschke E. Indication of circadian oscillations in the rat pancreas. *FEBS Lett.* 2004;564:91–6.
 9. Vieira E, Marroqui L, Batista TM, Caballero-Garrido E, Carneiro EM, Boschero AC, et al. The clock gene Rev-erb α regulates pancreatic beta-cell function: Modulation by leptin and high-fat diet. *Endocrinology.* 2012;153:592–601.
 10. Vieira E, Marroqui L, Figueroa AL, Merino B, Fernandez-Ruiz R, Nadal A, et al. Involvement of the clock gene Rev-erb α in the regulation of glucagon secretion in pancreatic alpha-cells. *PLoS One.* 2013;8:e69939.
 11. Vieira E, Nilsson EC, Nerstedt A, Ormestad M, Long YC, Garcia-Roves PM, et al. Relationship between AMPK and the transcriptional balance of clock-related genes in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:E1032–7.
 12. Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms. *Adv Genet.* 2011;74:175–230.
 13. Turek FW, 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.
 14. Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:15172–7.
 15. Rudic RD, McNamara P, Curtis AM, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *PLoS Biol.* 2004;2:e377.
 16. 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.
 17. Galbete C, Contreras R, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Guillen-Grima F, Marti A. Physical activity and sex modulate obesity risk linked to 3111T/C gene variant of the CLOCK gene in an elderly population: the SUN Project. *Chronobiol Int.* 2012;29:1397–404.
 18. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgueno A, Castano G, Pirola CJ. Genetic variants of Clock transcription factor are associated with individual susceptibility to obesity. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1606–15.
 19. Woon PY, Kaisaki PJ, Braganca J, Bihoreau MT, Levy JC, Farrall M, et al. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:14412–7.
 20. Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, Haukka J, Reunanen A, Aromaa A, et al. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms.* 2009;7:5.
 21. Garaulet M, Corbalan-Tutau MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC, et al. PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:917–21.
 22. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2010;42:105–16.
 23. Kim JY, Cheong HS, Park BL, Baik SH, Park S, Lee SW, et al. Melatonin receptor 1B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes mellitus. *BMC Med Genet.* 2011;12:82.
 24. Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spiegel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009;41:82–8.
 25. Staiger H, Machicao F, Schafer SA, Kirchhoff K, Kantartzis K, Guthoff M, et al. Polymorphisms within the novel type 2 diabetes risk locus MTNR1B determine beta-cell function. *PLoS One.* 2008;3:e3962.
 26. Goumidi L, Grechez A, Dumont J, Cottel D, Kafatos A, Moreno LA, et al. Impact of REV-ERB α gene polymorphisms on obesity phenotypes in adult and adolescent samples. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:666–72.
 27. Garaulet M, Smith CE, Gomez-Abellan P, Ordovas-Montanes M, Lee YC, Parnell LD, et al. REV-ERB-ALPHA circadian gene variant associates with obesity in two independent populations: Mediterranean and North American. *Mol Nutr Food Res.* 2013;58:821–9.
 28. Ruano EG, Canivell S, Vieira E. REV-ERB ALPHA polymorphism is associated with obesity in the Spanish obese male population. *PLoS One.* 2014;9:e104065.