

El síndrome circadiano: es el síndrome metabólico y ¡mucho más!

Raquel Burrows, MD¹, Paulina Correa, PhD².

The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more!

Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! J Intern Med 2019; 286(2): 181-191. doi:10.1111/joim.12924.

El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólico asociado a la obesidad y a la occidentalización de nuestros estilos de vida. Favorece la aparición precoz de patologías como la diabetes mellitus 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares, que generan cargas individuales, familiares y sociales de gran relevancia, al reducir la esperanza y calidad de vida y aumentar el gasto en salud.

En el SM confluyen cinco factores de riesgo: hipertensión arterial, aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol HDL, aumento de la glucosa en ayunas y obesidad central. Sin embargo, Zimmet et al., al igual que hizo Gerald Reaven en su momento, critican que esta forma de concebir y eventualmente diagnosticar el SM no permite entender por qué se precisan estos factores de riesgo y no otros. Asimismo, llaman la atención sobre la ausencia de comorbilidades asociadas a trastornos del sueño y cognición así como de la depresión y el hígado graso no alcohólico, cuya presencia también incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y DM2.

El trabajo que analizamos en este comentario fue escrito por destacados investigadores de las Ciencias Biomédicas con una vasta experiencia en el daño cardiometabólico asociado al SM¹. Todos ellos han contribuido a la definición de criterios para diagnosticarlo en la práctica clínica, y reconocen de forma especial el papel del sistema circadiano en la regulación del funcionamiento de órganos y tejidos y, por lo tanto, en la salud, metabolismo y conducta de los seres humanos^{2,3}. Los autores hacen una extensa revisión de la evidencia científica sobre la función del reloj corporal central, ubicado en el hipotálamo, en la regulación de los relojes periféricos, localizados en órganos clave para la salud cardiometabólica: corazón, hígado, músculo y tejido graso. Esta evidencia muestra que el sistema circadiano es uno de los principales determinantes de la salud y el metabolismo humano, y regula la expresión génica, liberación de varias hormonas, temperatura corporal⁴, patrón de actividad física, gasto energético y otras funciones corporales esenciales.

A continuación, Zimmet y cols. muestran cómo en los últimos años una creciente evidencia conecta las alteraciones del ritmo circadiano no sólo con los componentes del SM sino también con sus principales comorbilidades^{5,6}. Por ejemplo, la alteración circadiana puede desempeñar un papel relevante en la patogenia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), al regular la acumulación de triglicéridos

1 Profesor Titular, Unidad de Nutrición Pública, INTA. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Profesor Asociado, Unidad de Nutrición Humana, INTA. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Raquel Burrows
rburrows@inta.uchile.cl

Comentario de Literatura destacada

hepáticos, inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. En la actualidad, la EHGNA es la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales –con prevalencias que superan el 25%–, y está fuertemente asociada al SM. La depresión, una comorbilidad habitual en pacientes con DM2, se asocia a alteraciones significativas de los ritmos circadianos, de hecho, la fototerapia y otros tratamientos que afectan al reloj circadiano se han usado en el enfrentamiento de este trastorno del estado de ánimo.

Aunque dentro de las sugerencias sobre la etiología del SM se incluye la resistencia a la insulina –un estado proinflamatorio asociado a la obesidad y a la genética–, coincidimos en que hasta ahora no hay consenso sobre las causas que subyacen a la confluencia de todos los trastornos que acompañan al SM. En el artículo que comentamos, se muestra que los ritmos circadianos se ven afectados por señales ambientales como la luz, que a través de mecanismos epigenéticos modificarían el reloj circadiano central o maestro, activando/desactivando genes que controlan su función. Otros factores ambientales que afectarían los ciclos circadianos son el cambio de temperatura y la ingesta nutricional, que perturban principalmente a los relojes periféricos.

Toda esta evidencia ha llevado a Zimmet et al. a proponer un cambio de nombre desde Metabólico a Circadiano, y a incluir en su definición las comorbilidades asociadas. Esta sería una forma de reconocer con mayor claridad el verdadero trastorno que subyace al agrupamiento de los factores de riesgo que forman parte de esta condición patológica y a sus comorbilidades. Desde un punto de vista de política pública, tampoco se puede perder de vista que el SM está creando como señalan los autores, las condiciones para una ‘tormenta perfecta’ que puede comprometer seriamente la suficiencia y eficiencia de los presupuestos de salud en muchos países.

Los autores también subrayan la importancia de esta

evidencia a la luz de la creciente epidemia mundial de DM2 y enfermedades cardiovasculares estrechamente asociadas a cambios en los estilos de vida, a raíz del desarrollo tecnológico. Por ejemplo, se refieren a los cambios en la exposición a la luz y la temperatura por el uso extensivo de fuentes de energía artificial, la amplia disponibilidad de alimentos procesados, la exposición a estrés social y laboral, el aumento del trabajo por turnos, y los viajes en avión que implican cambios de zona horaria, entre otros. Coincidimos en que incluir las comorbilidades asociadas como nuevos componentes del SM y añadir el papel del sistema circadiano es una ventana de oportunidad para disponer de una base etiológica más sólida así como de un fundamento fisiopatológico más comprensible de esta confluencia de trastornos cardiometabólicos y sus comorbilidades. Esto permitiría mejorar notablemente las estrategias preventivas y terapéuticas de las enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a la nutrición.

Referencias

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640-1645. doi:10.1161/circulationaha.109.19264
2. Panda S. The arrival of circadian medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(2): 67-69. doi:10.1038/s41574-018-0142-x.
3. Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience*. 2014; 264: 76-87. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.01.043.
4. Li MD, Li CM, Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease. *Yale J Biol Med*. 2012; 85(3): 387-401.
5. Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27(5): 282-293. doi:10.1016/j.tem.2016.03.005
6. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(2): 75-89. doi:10.1038/s41574-018-0122-1