

Etiopatogenia del síndrome metabólico desde la perspectiva cronobiológica

Pathogeny of the metabolic syndrome from the chronobiologic perspective

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Luis Alberto Arrobo Huaca, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-9858-2226>, Diego Alfredo Burbano Bastidas, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1180-5683>, Manuel Antonio Álvarez Pichazaca, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-2113-8100>, Marcia Jeannett López Flores, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-9815-0159>, Alejandra Estefanía Pazmiño Calero, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0001-7501-6443>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

RESUMEN

Las enfermedades crónicas no comunicables dominan el panorama epidemiológico mundial actual, donde las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2 son responsables de altas cifras tanto de morbilidad como mortalidad. El síndrome metabólico (SM) es notorio por englobar una constelación de factores de riesgo para estas entidades. Investigaciones recientes han remarcado la importancia de los aspectos conductuales como nueva dimensión de los hábitos psicobiológicos que pueden promover o prevenir el desarrollo del SM. Entre éstos, el impacto de los ritmos circadianos en la fisiopatología del SM ha sido un blanco predilecto de interés científico. Los mecanismos subyacentes a esta adaptación circadiana se centran en la modulación de la expresión genética a lo largo del día, en relación con distintos estímulos sincronizadores. Cuando estos estímulos son naturales, se preserva la adaptación al medio, mientras que la influencia de estímulos deletéreos puede resultar en la desadaptación en relación al ambiente. La desregulación circadiana influencia cada componente del SM de manera particular y específica, incluyendo el metabolismo de carbohidratos y lípidos, la regulación de la presión arterial y numerosos otros aspectos. La evidencia que reseña el impacto de los ritmos circadianos en la fisiopatología del SM es abundante, y justifica su consideración en el abordaje preventivo y terapéutico de esta entidad. Esto podría devenir en una mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes. En el futuro, se vislumbran numerosas otras oportunidades de intervención en los mecanismos moleculares cronobiológicos, lo cual representaría una verdadera revolución en la terapéutica médica. En esta revisión se resume la evidencia actual describiendo la etiopatogenia del SM desde la perspectiva cronobiológica y sus posibles implicaciones terapéuticas.

ABSTRACT

Chronic non-communicable diseases dominate the current world epidemiologic landscape, with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus being responsible for high morbidity and mortality. The metabolic syndrome (MS) is notorious for grouping a constellation of risk factors for these entities. Recent research has underlined the importance of behavioral aspects as a new dimension of the psychobiological habits which may promote or prevent the development of MS. Among these, the impact of circadian rhythms in the pathophysiology of MS has been a key point of scientific interest. The mechanisms underlying this circadian adaptation are centered on the modulation of genetic expression throughout the day, in response to distinct synchronizing cues. When these stimuli are natural, adaptation to the medium is preserved, whereas the influence of deleterious cues may result in maladaptation to the environment. Circadian dysregulation impacts each component of the MS in a particular and specific manner, including carbohydrate and lipid metabolism, blood pressure regulation, and numerous other aspects. Evidence describing the impact of circadian rhythms on the pathophysiology of MS is abundant, justifying their consideration in the preventive and therapeutic approach to this entity. This may yield a significant improvement in patients' quality of life. The future appears to bring many other opportunities for intervention upon the chronobiologic molecular mechanisms, which would represent a major revolution in medical therapeutics. This review summarizes current evidence on the pathogeny of the MS from a chronobiologic perspective, as well as their therapeutic implications.

Keywords: metabolic syndrome, circadian rhythms, chronobiology, cardiovascular disease.

Palabras clave: síndrome metabólico, ritmos circadianos, cronobiología, enfermedad cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no comunicables dominan el panorama epidemiológico a nivel mundial actual, donde las enfermedades cardiovasculares (ECV) ocupan el primer lugar tanto en morbilidad como mortalidad¹. El estilo de vida occidentalizado contemporáneo ha sido uno de los principales propulsores de esta situación, fundamentalmente a través de la prominencia de la inactividad física y los patrones nutricionales ricos en grasas y carbohidratos². Esto ha llevado a la popularización y aceptación del concepto de síndrome metabólico (SM): la agrupación concomitante de varios factores que incrementan el riesgo de desarrollar ECV y diabetes mellitus tipo 2 (DM2); e incluyen la hiperglicemia en ayuno, la hipertrigliceridemia, los niveles bajos de HDL-C, la circunferencia abdominal elevada y la hipertensión arterial (HTA). Se ha estimado que el SM tiene una prevalencia global de 25% en adultos³.

Investigaciones recientes han remarcado la importancia de aspectos conductuales deletéreos como nueva dimensión de los hábitos psicobiológicos que pueden promover o prevenir el desarrollo del SM, en conjunto con la dieta y la actividad física⁴. Entre estos aspectos noveles, el impacto de los ritmos circadianos en la fisiopatología del SM ha sido un blanco predilecto de interés científico⁵. La importancia de este aspecto se ha resaltado a partir de estudios demostrando que el trabajo por turnos, la privación del sueño y la exposición a luz brillante durante la noche se han asociado con mayor prevalencia de SM en humanos; y se ha observado que en modelos murinos, la alteración de los ritmos circadianos se asocia con el desarrollo de un fenotipo similar al SM⁶.

En efecto, el SM muestra una etiopatogenia compleja donde confluyen numerosos trastornos endocrinos, cardiovasculares e inmunológicos; y la consideración de los ritmos biológicos en este contexto añade un nuevo nivel de complejidad, y nuevas dianas potenciales de intervención⁷. Es importante que el personal de salud esté familiarizado con los conceptos de cronobiología y la cronoterapia, puesto que se asoman como componentes innovadores en la práctica clínica actual⁸. En esta revisión se resume la evidencia actual describiendo la etiopatogenia del SM desde la perspectiva cronobiológica, y sus posibles implicaciones terapéuticas.

Fundamentos de la regulación cronobiológica en humanos

La regulación de los ritmos circadianos surge de la actividad organizada de los llamados “relojes moleculares” u osciladores circadianos, que son bucles de transcripción y traducción génica que ciclan cada 24 horas. Mediante esta modulación genética, los relojes pueden regular las funciones celulares a lo largo del día⁹. Estos relojes están presentes en todas las células y tejidos, y están coordinados en relación a la función de un reloj central localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo¹⁰. Los relojes pueden sincronizarse con distintos estímulos internos y externos con el objetivo de mediar la adaptación fisiológica o patológica a circunstancias ambientales transitorias o permanentes. El principal estímulo sincronizador en humanos es la luz solar, que tiende a adaptar las funciones fisiológicas en relación al patrón diario de 24 horas del planeta Tierra¹¹. Desde la reti-

na, los estímulos luminosos viajan a través del nervio óptico hasta el NSQ, desde donde operan diversas vías neurohormorales que buscan preservar la homeostasis corporal¹².

El funcionamiento de los osciladores puede esquematizarse en dos fases. La primera es la fase de transcripción positiva, donde predomina la expresión de las proteínas CLOCK y BMAL1, las cuales tras asociarse, pueden unirse en el núcleo con los elementos de respuesta a secuencias E-box en las regiones promotoras de los genes diana. Entre estos se encuentran los codificadores de las proteínas Period (Per) y Cryptochrome (Cry), las cuales por su parte pueden suprimir la actividad de CLOCK y BMAL1, lo que constituye la fase de represión transcripcional¹³. En cada fase, las proteínas circadianas pueden modular la expresión de un extenso catálogo de genes diana en cada célula. A gran escala, esto se traduce en la regulación circadiana de todas las funciones fisiológicas¹⁴. Las proteínas circadianas están sujetas a regulación por varias cascadas de señalización alternativas, como DBP, ROR y REV-ERB¹⁵. Asimismo, las proteínas circadianas son susceptibles a modificación enzimática luego del proceso de traducción génica, especialmente a través de la actividad de la protein-fosfatasa 1 (PP1) y la caseinquinasa 1 δ/ϵ (CK1 δ/ϵ)¹⁶.

Los relojes circadianos han mostrado tener efectos importantes en la regulación endocrino-metabólica. Por ejemplo, la ingesta alimentaria parece ser un estímulo sincronizador importante, actuando a través de las neuronas sensibles a leptina en el núcleo arcuato del hipotálamo¹⁷. Asimismo, CLOCK-BMAL1 pueden regular la actividad de la sirtuina-1 (SIRT), una deacetilasa dependiente de NAD en respuesta a la ingesta alimentaria, resultando en la sincronización de los relojes periféricos en el hígado, páncreas, corazón y riñón¹⁸. También se han observado variaciones circadianas notorias en los patrones transcriptómicos de numerosas enzimas de paso limitante en diversas vías del metabolismo intermedio¹⁹.

Integrando la cronobiología en la fisiopatología del síndrome metabólico

Las concepciones actuales de la etiopatogenia del SM se centran en tres grandes componentes: la resistencia a la insulina (RI), la hiperinsulinemia (HI) y la inflamación crónica (IC). Estos elementos ensamblan un circuito de retroalimentación positiva, perpetuándose y potenciándose entre sí²⁰. La RI es la respuesta celular disminuida a la señalización insulínica. La presencia de esta alteración en los tejidos clásicamente dependientes de la insulina—como el músculo estriado, el hígado y el tejido adiposo—resulta en la hiperglicemia típica del SM. No obstante, otros tejidos y grupos celulares también muestran grados variables de RI, como el ovario y varios núcleos hipotalámicos, desencadenando más trastornos endocrino-metabólicos adicionales²¹. La RI y la hiperglicemia resultan en el desarrollo de HI. Como resultado, la actividad insulínica incrementada origina otras alteraciones añadidas, entre las cuales destacan la disfunción endotelial y la IC, las cuales promueven la aparición y progresión de HTA; así como el desarrollo de obesidad y dislipidemia aterogénica²². Finalmente, la IC se manifiesta como

niveles incrementados de TNF, IL-6 y proteína C-reactiva, entre otros mediadores, los cuales pueden reforzar la RI²³. La obesidad también actúa como magnificador de estos tres fenómenos fisiopatológicos centrales, al igual que de los componentes individuales del SM; especialmente a través de la señalización de adipocinas originadas en el tejido adiposo visceral²⁴.

En años recientes se ha acumulado un grado importante de evidencia señalando alteraciones metabólicas vinculadas con la regulación cronobiológica. Esto ocurre en todas las formas de vida, incluyendo entes unicelulares, en tanto les permite adaptarse a variaciones dependientes del tiempo en tu ambiente. Esta adaptación puede ser beneficiosa o patológica²⁵. Evidentemente, en la especie humana, esta situación es complicada por numerosos factores conductuales y sociales, propios de las actividades socioeconómicas y hábitos psicosociales que dominan la vida humana moderna, especialmente en los entornos urbanos⁶. No obstante, el mecanismo subyacente esencial a esta adaptación circadiana es el mismo en todas las formas de vida, y se centra en la modulación genética y epigenética, lo cual resulta expresión genómica diferencial a lo largo de un día en relación con distintos estímulos sincronizadores. Cuando estos estímulos son naturales, se preserva la adaptación al medio, mientras que la desincronización o la influencia de estímulos deletéreos puede resultar en la desadaptación en relación al ambiente²⁷.

La desregulación circadiana influencia cada componente del SM de manera particular. En sujetos sanos, la presión arterial muestra una variación circadiana natural con tendencia a disminución durante la noche, que se manifiesta en paralelo con la secreción de los mediadores neurohumorales de la presión arterial, como el cortisol, la aldosterona y el tono simpático²⁸. La ausencia de este decremento normal en la presión arterial se ha asociado con la presencia de RI, obesidad, SM y DM2, al igual que mayor mortalidad cardiovascular²⁹. La desregulación de la señalización por receptores PPAR γ en ratones se ha asociado con alteraciones en la expresión Cry y Bmal, con perturbaciones del patrón circadiano de la presión arterial³⁰.

Las alteraciones del metabolismo lipídico poseen un papel central en el SM debido a su involucramiento clave en la aterosclerosis, y tampoco están exentas del impacto de los ritmos circadianos³¹. Normalmente, durante el día tienden a predominar los procesos de captación de ácidos grasos en el tejido muscular, la lipogénesis en el tejido adiposo, la producción de glucógeno en el hígado y la liberación de insulina en el páncreas, generando un balance anabólico¹⁹. En contraparte, en la noche tiende a predominar el metabolismo oxidativo en músculo, el catabolismo lipídico en el tejido adiposo, la gluconeogénesis y la glucogenólisis en hígado, y la secreción pancreática de glucagón; generando un balance catabólico. Por ende, la interrupción de este ciclo, por ejemplo, por privación del sueño o exposición luminosa inadecuada, resulta en prolongamiento e intensificación de los procesos anabólicos, eventualmente favoreciendo el desarrollo de la dislipidemia aterogénica³². El equilibrio entre

ambas fases es mediado por la actividad engranada entre SIRT1, AMPK y PGC-1 α , de la mano con moléculas mensajeras como NAD⁺ y cAMP³³.

La glicemia también muestra un patrón circadiano característico, con mayores niveles durante la tarde en conjunto con sensibilidad disminuida a la insulina. Esto es causado no sólo por los patrones transcriptómicos a lo largo del día en tejidos clave como el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, sino también a través de la regulación de la conducta alimentaria en el hipotálamo³⁴. En este sentido, en modelos murinos, la interrupción de la funcionalidad de CLOCK y BMAL1 se asocia con hiperglicemia³⁵; al igual que aplanamiento de los picos normales de secreción de insulina, y un incremento en el estrés oxidativo sistémico³⁶. En contraste, la expresión disminuida de Cry se ha asociado a hiperglicemia en ratones, mientras que niveles altos de esta proteína se han vinculado con atenuación de la RI³⁷. Por otro lado, en modelos animales, la ablación del NSQ parece causar una exacerbación severa de la insulinorresistencia (IR) en hígado, además de pérdida del patrón circadiano natural de sensibilidad a la insulina³⁸.

CONCLUSIONES

La evidencia que reseña la influencia de los ritmos circadianos en la fisiopatología del SM es abundante y justifica su consideración en el abordaje preventivo y terapéutico de esta entidad. Esta necesidad se torna particularmente prominente al considerar que las alteraciones cronobiológicas no sólo se vinculan con el SM sino también con varias otras enfermedades como la esteatosis hepática no alcohólica, la depresión y la apnea del sueño, entre otras³⁹. Como consecuencia, el abordaje efectivo de la corrección de los ritmos circadianos podría devenir en una mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes, al igual que en una reducción notoria de los gastos económicos directos e indirectos causados por enfermedad.

En este sentido, algunas medidas esenciales para la protección de los ritmos circadianos incluyen la promoción de la higiene del sueño y de un estilo de vida con mayor actividad física, al igual que favorecer la exposición a luz natural y limitar la exposición a luz artificial, especialmente durante la noche⁴⁰. Estas intervenciones revisten especial importancia para el cuidado de algunas poblaciones particularmente susceptibles a interrupciones de los ritmos circadianos, como las personas que trabajan por turnos, en espacios cerrados o en ambientes con iluminación inadecuada⁴¹. En el futuro, se vislumbran numerosas otras oportunidades de intervención farmacológica y no farmacológica en los mecanismos moleculares cronobiológicos, lo cual representaría una verdadera revolución en la terapéutica médica.

REFERENCIAS

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. Julio de 2017;70(1):1-25.
2. Kim SY. Sedentary Lifestyle and Cardiovascular Health. *Korean J Fam Med*. 2018;39(1):1.
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
4. Sabzmakan L, Morowatisharifabad MA, Mohammadi E, et al. Behavioral determinants of cardiovascular diseases risk factors: A qualitative directed content analysis. *ARYA Atheroscler*. 2014;10(2):71-81.
5. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, Bilu C, El Osta A, Einat H, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *J Intern Med*. 10 de junio de 2019; joim.12924.
6. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome: *Curr Opin Lipidol*. Abril de 2009;20(2):127-34.
7. Maury E. Off the Clock: From Circadian Disruption to Metabolic Disease. *Int J Mol Sci*. 30 de marzo de 2019;20(7):1597.
8. Selfridge JM, Gotoh T, Schiffhauer S, Liu J, Stauffer PE, Li A, et al. Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded...But Not Broadly Applied. *Drugs*. Octubre de 2016;76(16):1507-21.
9. Shakya P, Roy S, Deep R. Chronobiology: Discovery of the molecular mechanisms of circadian rhythm. *J Ment Health Hum Behav*. 2018;23(1):69.
10. Relógio A, Westermark PO, Wallach T, Schellenberg K, Kramer A, Herzog H. Tuning the Mammalian Circadian Clock: Robust Synergy of Two Loops. Jensen LJ, editor. *PLoS Comput Biol*. 15 de diciembre de 2011;7(12):e1002309.
11. Wright KP, McHill AW, Birks BR, Griffin BR, Rusterholz T, Chinoy ED. Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle. *Curr Biol*. agosto de 2013;23(16):1554-8.
12. Münch M, Bromundt V. Light and chronobiology: implications for health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(4):448-453.
13. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. 2016;18(3):164-179. doi:10.1038/nrg.2016.150.
14. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 15 de junio de 2013;304(12):R1053-64.
15. Kojetin DJ, Burris TP. REV-ERB and ROR nuclear receptors as drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. Marzo de 2014;13(3):197-216.
16. van Ooijen G, Hindle M, Martin SF, Barrios-Llerena M, Sanchez F, Bouget F-Y, et al. Functional Analysis of Casein Kinase 1 in a Minimal Circadian System. Mistlberger RE, editor. *PLoS ONE*. 25 de julio de 2013;8(7):e70021.
17. Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, Morrison JH, McEwen BS. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci*. 25 de enero de 2011;108(4):1657-62.
18. Masri S. Sirtuin-dependent clock control: new advances in metabolism, aging and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Noviembre de 2015;18(6):521-7.
19. Eckel-Mahan KL, Patel VR, Mohney RP, Vignola KS, Baldi P, Sassone-Corsi P. Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 5541-5546.
20. Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 238-243.
21. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 4 de enero de 2016;126(1):12-22.
22. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Feb; 36(1):14-20.
23. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7:e330-e341.
24. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 348-355.
25. Paschos GK. Circadian clocks, feeding time, and metabolic homeostasis. *Front Pharmacol* [Internet]. 27 de mayo de 2015 [citado 8 de julio de 2019];6. Disponible en: http://www.frontiersin.org/Pharmaceutical_Medicine_and_Outcomes_Research/10.3389/fphar.2015.00112/abstract
26. Panda S. The arrival of circadian medicine. *Nat Rev Endocrinol*. febrero de 2019;15(2):67-9.
27. Morris CJ, Yang JN, Scheer FA. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog. Brain Res*. 2012; 199, 337-358.
28. Fabbian F et al. Dipper and non dipper blood pressure 24 hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int* 2013; 30: 17-30.
29. Hassan MO et al. Non dipping blood pressure in the metabolic syndrome among arabs of the oman family study. *Obesity* 2007; 15: 2445-53.
30. Yang G, Jia Z, Aoyagi T, McClain D, Mortensen RM, Yang T. Systemic PPARgamma deletion impairs circadian rhythms of behavior and metabolism. *PLoS ONE* 2012; 7:e38117.
31. Zhang Y-KJ, Guo GL, Klaassen CD. Diurnal variations of mouse plasma and hepatic bile acid concentrations as well as expression of biosynthetic enzymes and transporters. *PLoS One*. 8 de febrero de 2011;6(2):e16683.
32. Gnocchi D, Pedrelli M, Hurt-Camejo E, Parini P. Lipids around the Clock: Focus on Circadian Rhythms and Lipid Metabolism. *Biology*. 5 de febrero de 2015;4(1):104-32.
33. Chalkiadaki A, Guarente L. Sirtuins mediate mammalian metabolic responses to nutrient availability. *Nat Rev Endocrinol*. 17 de enero de 2012;8(5):287-96.
34. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 25 de 2016;354(6315):1008-15.
35. Gale JE, Cox HI, Qian J, Block GD, Colwell CS, Matveyenko AV. Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *J Biol Rhythms* 2011; 26: 423-433.

36. Vieira E, Marroqui L, Batista TM, Caballero-Garrido E, Carneiro EM, Boschero AC, Nadal A, Quesada I. The clock gene Rev-erb α regulates pancreatic beta-cell function: modulation by leptin and high-fat diet. *Endocrinology* 2012; 153: 592–601.
37. Jung-Hynes B, Huang W, Reiter RJ, Ahmad N. Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells. *J Pineal Res* 2010; 49: 60–68.
38. Coomans CP, van den Berg SA, Lucassen EA, Houben T, Pronk AC, van der Spek RD, Kalsbeek A, Biermasz NR, Willems van Dijk K, Romijn JA, Meijer JH. The suprachiasmatic nucleus controls circadian energy metabolism and hepatic insulin sensitivity. *Diabetes* 2012; 62: 1102–1108.
39. Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018; 10: a033613.
40. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.* Junio de 2016;23(6):1048-59.
41. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci.* Enero de 2019;20(1):49.