3. TIPS SALUDABLES

INTRODUCCIÓN A LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LA SALUD, ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN HUMANA

Edú Ortega Ibarra¹, Jesús Narváez García^{2}, Ilse Haide Ortega Ibarra³*

^{1,3} Profesor Investigador T.C. (Perfil Deseable). LGAC “Ciencias Biomédicas y de la Salud” y “Determinantes Sociales de la Salud”. En Cuerpo Académico “Ciencias de la Nutrición y Alimentación” CA-UNISTMO-19; ²Prestador de S.S. en Nutrición. Universidad del Istmo; E.O.I. Autor correspondiente.

Contacto: Centro de Investigación en Nutrición y Alimentación de la Licenciatura en Nutrición. Universidad del Istmo. H. Cd. de Juchitán de Zaragoza, Oaxaca. jeshua_nar@hotmail.com, eoi@bizendaa.unistmo.edu.mx, ihoi@bizendaa.unistmo.edu.mx

Palabras clave: Ritmo circadiano, reloj circadiano, alimentación, cronobiología.

Introducción

La vida en la Tierra es eminentemente rítmica; basta con observar la variación diaria de la luz. Su funcionamiento está regido por acontecimientos rítmicos que varían según su naturaleza endógena o exógena. El término “circadiano”, creado por Franz Halberg en 1959, proviene del latín *circa* (“alrededor de”) y *diez* (“día”); “alrededor de un día” (1).

Los relojes circadianos endógenos dependen de la luz para arrastrar al medio ambiente externo diario y los ritmos estacionales dependen de señales de melatonina nocturna para evaluar la época del año. Así, la luz en la noche puede trastornar adaptaciones temporales. De hecho, la interrupción de la luz natural evolucionó en ciclos de oscuridad resultando en varios cambios fisiológicos y de comportamiento con potencialmente graves consecuencias para la fisiología, comportamiento y estado de ánimo del organismo (2).

La ritmicidad de células, tejidos, órganos y organismos en una escala de 24 horas sigue siendo un tiempo regular y predecible, pero diferente para cada función (2).

Se denomina circadianos a los ritmos con período cercano a las 24 horas, de manera en general son aquellos con períodos de 20 a 28 horas; ultradianos a aquellos con períodos menores como por ejemplo las secreciones pulsátiles hormonales; e infradianos a aquellos con períodos mayores como ejemplo los ritmos estacionales (3).

¿Qué es un Ritmo biológico?

Para iniciar es importante mencionar que existe una disciplina científica que estudia los ritmos biológicos: la cronobiología.

Un ritmo biológico se define como una variación oscilante con un período constante (1).

En la parte de introducción en el presente artículo mencionamos los tipos de ritmos biológicos conocidos en la actualidad. Existe tres tipos de ritmos biológicos según la variable del tiempo:

1. Ultradiano: Período muy inferior a 24 horas, por ejemplo, la frecuencia cardíaca, electroencefalograma.
2. Circadiano: Período muy inferior a 24 horas, por ejemplo, el ciclo sueño/vigilia, la temperatura corporal, del organismo.
3. Infradiano: período muy superior a 24 horas; como los son los ritmos temporales: reproducción, migración, muda, hibernación.

Se ha tenido conocimientos de estos ritmos desde la Antigüedad. El astrónomo francés Jean-Jacques Dortous de Mairan demostró por primera vez en 1729 la naturaleza endógena de ciertos ritmos diarios.

Ritmos circadianos

Los ritmos circadianos se caracterizan por variaciones diarias de aproximadamente 24 horas. Estos no constituyen respuestas pasivas a los cambios medioambientales. Están controlados por relojes internos que generan variaciones temporales endógenas. Presentan una importancia capital en la fisiología humana. Tal es el caso de la regulación homeostática. El medio ambiente presenta un ritmo diario de luz y de oscuridad, del mismo modo que existen ritmos diarios hormonales, como por ejemplo el ritmo del cortisol o el ritmo de la melatonina y ritmos de conducta, como por ejemplo el ciclo vigilia-sueño (1). El núcleo supraquiasmático y la red relacionada es el Sistema maestro del reloj circadiano. En los mamíferos el reloj circadiano maestro se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior como el marcapasos circadiano central (4).

Las oscilaciones circadianas en la expresión de los "genes reloj" de mamíferos se detectan no sólo en la NSQ sino también en los tejidos periféricos (4). En la actualidad

se conocen varios genes circadianos (también llamados genes reloj) en los relojes circadianos (1):

- Per, per2.
- Clock, Bmal1, Npas2.
- Cry1, Cry2, Dec1, Dec2.
- Rev-erba-β, Rora-β-γ y caseína ε.

Los SCN se distinguen de aquellos en otras regiones cerebrales y tejidos periféricos con respecto a la capacidad de generar ritmos coordinados y oscilaciones impulsadas en otras células. La información evocada por la luz es percibida principalmente por la expresión de melanopsina en las células ganglionares de la retina y estas señales se transmiten a través del tracto retinohipotalámico (RHT) al NSQ. Las proyecciones eferentes de NSQ se dirigen principalmente a las neuronas en el hipotálamo medial que rodea al NSQ. La actividad de estas neuronas diana pre-autonómicas y neuro-endocrinas está controlada por ondas cronometradas de vasopresina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y liberación de glutamato desde los terminales SCN (4).

La retina de mamíferos se caracteriza por poseer un reloj endógeno que genera un ritmo diario en la síntesis de la hormona melatonina y, además, los fotorreceptores que median la sincronización de los ritmos circadianos por la luz. Aún se desconoce si el ritmo de melatonina está relacionado con la función fotorreceptora circadiana de la retina. Más aún, se desconoce si el oscilador circadiano de la retina está localizado en las mismas células que contienen los fotorreceptores circadianos. Recientemente se ha demostrado que tanto la sincronización de los ritmos circadianos, como la inhibición de la síntesis de melatonina, por la luz, persisten en mutantes que carecen de conos y bastones (3).

Además de localizarse en los núcleos supraquiasmáticos, varios osciladores secundarios están presentes en otras regiones cerebrales, así como en la mayoría de los tejidos periféricos, como el hígado, el tejido adiposo y el corazón (1).

Señales externas (principalmente la luz) sincronizan al oscilador central al ciclo ambiental de luz/oscuridad. En dicho oscilador se produce un ciclo de retroalimentación de transcripción/traducción de proteínas reloj resultante de la interacción de elementos positivos (Genes reloj +) y elementos negativos (Genes reloj -) los que una vez

sintetizados inhiben la activación transcripcional producida por los elementos positivos, ajustando así la oscilación del reloj a un período próximo a las 24 horas. Estas oscilaciones determinan un tiempo molecular que se traduce en una señal que genera y sincroniza los distintos ritmos fisiológicos, metabólicos y del comportamiento (3).

La alimentación influye en nuestro reloj circadiano.

El sistema de cronometraje circadiano dependiente de la disponibilidad de comida o comida se llama sistema de alimentos entrantes que se caracteriza por procesos de anticipación de alimentos que dependen de un reloj circadiano (4).

La desincronización entre los relojes centrales y periféricos por el tiempo alterado de la ingesta de alimentos y la composición de la dieta puede conducir al desacoplamiento de los relojes periféricos del marcapasos central y al desarrollo de trastornos metabólicos. En realidad, el tiempo de comida es un potente sincronizador para osciladores periféricos sin una clara influencia de sincronización en el reloj supraquiasmático. Por lo tanto, el ritmo anticipatorio de los alimentos está bajo el control de un reloj que puede alimentarse (5).

Los cambios en la actividad metabólica pueden conducir a un desacoplamiento de los osciladores periféricos del marcapasos central. Los osciladores que se pueden alimentar se ubican en otros lugares que generan ritmos de actividad alimentaria anticipatoria y se sincronizan con los horarios de alimentación diaria. La ritmicidad en el NSQ permanece bloqueada en fase al ciclo de luz-oscuridad, mientras que los ciclos de alimentación pueden arrastrar el oscilador periférico independientemente del NSQ y del ciclo de luz. Los mamíferos muestran ritmos de alimentación en el comportamiento. La disponibilidad periódica de alimentos y la alimentación periódica dictan un comportamiento adaptativo y respuestas metabólicas apropiadas. Recientemente se definió un oscilador metabólico de anticipación de nutrientes (OMAN) para organizar procesos metabólicos en órganos viscerales. OMAN es similar con el oscilador anticipatorio de alimentos en el sistema nervioso central. En realidad, la vía de señalización del objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) controla muchos procesos que generan o usan grandes cantidades de energía y nutrientes (4).

La sincronización de los genes del reloj gastrointestinal durante la alimentación diurna en animales nocturnos es independiente del reloj central y no está mediada por el nervio

vago. El oscilador arrastrado por los alimentos consiste en una red no identificada entre las estructuras central y periférica. Sin embargo, los genes de reloj y sus oscilaciones metabólicas no son esenciales para la persistencia de la actividad de anticipación de alimentos. En los mamíferos, los osciladores periféricos y cerebrales se sincronizan indirectamente y las vías de salida NSQ sirven como vías de entrada para los tejidos periféricos (4).

Interrupción del reloj circadiano y sus causas

La Interrupción del reloj circadiano se define como una perturbación relevante de la orden temporal interna de los ritmos circadianos fisiológicos y de comportamiento. También es un desglose de la relación de fase normal entre los ritmos circadianos internos y ciclos ambientales de 24 h (5).

Las causas de la interrupción del reloj circadiano pueden ser inducidas por factores relacionados con lo siguiente: a) El deterioro de las entradas al marcapasos circadiano: bajo contraste entre los agentes sincronizadores del día y la noche, como ejemplo se menciona la luz continua, los bocadillos frecuentes, los bajos niveles de ejercicio físico, etc.; exposición al *jet lag* de diferentes períodos o eliminación progresiva inusual, es decir, luz en la noche, la alimentación nocturna, el ejercicio físico nocturna, o por los cambios frecuentes en el tiempo proporcionados por *jet lag*. b) osciladores circadianos: el desacoplamiento entre los diferentes osciladores en el interior del NSQ causados por el envejecimiento o alteraciones de genes reloj y el desacoplamiento entre marcapasos central y osciladores periféricos también resultan en interrupción del reloj circadiano. c) Salidas: la supresión de melatonina nocturna y la pérdida de ritmo de cortisol son también interruptores de nuestro reloj circadiano (5).

Consecuencias de la interrupción del reloj circadiano

Los estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que determinadas situaciones tales como el trabajo por turnos, comer durante la noche, la exposición a la luz brillante o la privación del sueño contribuyen a la interrupción del reloj circadiano y esta situación está relacionada con el aumento del riesgo de desarrollar ciertas enfermedades y con el deterioro de la ya existentes patologías como tales, como el cáncer, la obesidad, el síndrome metabólico, insomnio, cognitiva y trastornos afectivos y el envejecimiento prematuro (5).

Los estudios con adultos han mostrado asociaciones entre el sueño y las alteraciones en la leptina y/o la grelina indicativo de un aumento del apetito inadecuado. La corta duración del sueño podría conducir al aumento de peso y la obesidad aumentando el tiempo disponible para comer y también se ha teorizado para disminuir el gasto de energía por el aumento de la fatiga, así como los cambios en la termorregulación que podría explicar la obesidad (5).

Síndrome de alimentación nocturna

El síndrome de alimentación nocturna (NES por sus siglas en inglés) se caracteriza por la ingesta calórica $\geq 25\%$ del total diario después de la cena y/o por dos o más despertares nocturnos semanales acompañados de la ingestión de alimentos. Las causas de la NES no están del todo claras y parecen implicar una desincronización entre los ritmos circadianos de la ingestión de alimentos y de sueño, lo que resulta en un patrón de retraso de la ingesta de alimentos (6).

Un poco de historia: síndrome de alimentación nocturna (NES) fue descrito originalmente por *Stunkard et al.*, en 1955, en pacientes obesos tratados en una clínica especializada para la hiperfagia nocturna, insomnio y anorexia. Su principal característica es un retraso en el patrón de ingesta de alimentos, por lo general definido por la ingestión de al menos el 25% de las calorías diarias totales después de la cena y/o durante despertares nocturnos. En el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5), NES se clasifica en la categoría de trastornos no especificados de comer. Retomando el punto de las causas del NES, no se entienden completamente, pero parecen implicar una desincronización entre los ritmos de la ingesta de alimentos y el sueño. A pesar del retraso en el patrón circadiano de la ingesta de alimentos típicamente observado en estos pacientes, cambios en el ritmo sueño-vigilia (el comienzo y el final del tiempo de sueño) no se han demostrado en estudios polisomnográficos (6).

Las monoaminas y su ritmicidad

Se nombran así a los conjuntos de neurotransmisores que fueron sintetizados a partir de un aminoácido. Estos neurotransmisores realizan diversas funciones moduladoras en el organismo como la regulación de conductas, un ejemplo es la ingesta alimentaria,

estados de alerta como es el sueño y funciones de aprendizaje por ejemplo el estado de ánimo.

La serotonina tiene como precursor al L-triptófano, uno de los ocho aminoácidos esenciales que debe ser aportado por la alimentación. En el ser humano con normopeso, la concentración plasmática es más elevada de día, es decir, durante el período de vigilia y de ingesta alimentaria. La serotonina cerebral tiene un efecto global anorexígeno, es decir que reduce la ingesta alimentaria, sobre todo a través de la activación de los receptores 5-TH, es este caso, el efecto consiste en una saciedad aumentada y no en una sensación de hambre disminuida (1,6).

La dopamina se sintetiza a partir de la tirosina, modula la conducta alimentaria. El sistema dopaminérgico desempeña un papel importante en los comportamientos motivacionales y en la búsqueda de actividades de recompensa, como ejemplo: placer (1,6).

La noradrenalina es un transmisor sintetizado en el *locus coeruleus* a partir de otro neurotransmisor mencionado antes: la dopamina. La noradrenalina participa en el sistema del despertar ascendente, siendo las neuronas noradrenérgicas más activas durante la vigilia activa. En cuanto a la regulación de la ingesta alimentaria, la noradrenalina tiene efectos diferenciales en función de la naturaleza de sus receptores activados en el hipotálamo: alfa-2 (acción orexígena) o beta (acción anorexígena) (1,6).

Hormonas que se sintetizan durante la noche y otras de interés.

Leptina es una hormona adipocitaria producida por los adipocitos, que provoca la saciedad actuando sobre el hipotálamo ventromedial. En los seres humanos, el *pico diario de leptinemia se observa durante el período de descanso*, es decir, por la noche. La ritmicidad circadiana de la leptinemia se ha demostrado mediante un protocolo de rutina constante. Además, la obesidad y la diabetes se asocian a variaciones rítmicas alteradas de ciertas funciones biológicas, alteraciones cuyas causas y consecuencias siguen sin ser completamente claras. Por ejemplo, en los pacientes obesos, la amplitud del ritmo de leptinemia es reducida y la concentración media es mucho más elevada (1).

La adiponectina, que es otra adipocina, *no presenta variaciones diarias de secreción*, independientemente del sueño y de la ingesta alimentaria. La concentración media de Adiponectina disminuye en los pacientes obesos (1).

Con respecto a la Insulina, en los pacientes normoglucémicos se detecta un aumento diario de la insulinemia durante el periodo de sueño. Además, en condiciones de rutina constante, hay variaciones circadianas de insulinemia, con valores máximos durante la mañana subjetiva. En el individuo normal, la respuesta insulínica a una ingesta oral de glucosa es más importante (prolongada) durante la noche que por la mañana (1).

Glucagón

La concentración plasmática de glucagón disminuye por la noche durante el período de sueño tanto en los pacientes normoglucémicos como en las personas diabéticas tipo 1. La ingesta de una comida estimula la secreción de glucagón (1).

Grelina

Es sintetizada por las células oxínticas del estómago es un potente factor orexígeno. Su secreción en los seres humanos es más elevada durante la noche que durante el día, a pesar de que sus concentraciones plasmáticas aumentan antes de cada comida. La ritmicidad diaria de la grelinemia tiende a desaparecer en los individuos obesos, debido a una disminución de los niveles nocturnos durante el sueño (1).

Melatonina

La síntesis y la liberación es realizada por la glándula pineal, son *exclusivamente nocturnas*, cualquiera que sea la especie estudiada, diurna o nocturna, bajo control estricto del reloj supraquiasmático. La melatonina se sintetiza a partir de la serotonina y, por lo tanto, a partir del triptófano. *Esta síntesis se inhibe por la luz*. Es decir, la exposición a la luz por la noche provoca una interrupción inmediata de su síntesis, que se mantendrá mientras dure la iluminación. En dosis farmacológicas (máximo 5-10 mg) se utilizan para tratar el insomnio y para acelerar la resincronización después del desajuste horario (1).

Glucocorticoides

Se sintetizan por las glándulas suprarrenales, controladas también por el reloj supraquiasmático. El pico circadiano de secreción de los corticoides se produce sistemáticamente en la *transición vigilia-sueño*. Ese pico, que anticipa el período del despertar y provoca un aumento de glucosa plasmática, se interpreta comúnmente con una fase de *preparación metabólica* del organismo para el período de actividad venidera (1).

La importancia de dormir, los alimentos que promueven el sueño y la calidad de la dieta influyen en los resultados del sueño.

La evidencia actual sugiere que los extremos de la duración del sueño (ejemplo: dormir poco) alteran los patrones de sueño, los niveles hormonales, y los ritmos circadianos, que contribuyen a los resultados relacionados con el *peso y la obesidad, y otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas* como la diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Estos patrones pueden comenzar tan pronto como la infancia y tienen un impacto en todo el curso de la vida. Las enfermedades no transmisibles se encuentran entre las principales causas de muerte a nivel mundial (7).

Actualmente, la evidencia sugiere una relación bidireccional entre la calidad y duración del sueño y la dieta.

Para macronutrientes, *bajo fibra, alto en grasa saturada, y la ingesta de azúcar* se asociaron con más ligero sueño, menos restaurador. En otro estudio, una *dieta baja en grasas y alta en carbohidratos* se asocia con una peor calidad del sueño frente a una dieta normal o una dieta equilibrada baja en carbohidratos/alta en grasas. *Deficiencias de proteínas y carbohidratos* también se han asociado con la menor duración del sueño. *La deficiencia de carbohidratos* también se ha asociado con la menor duración del sueño. Un estudio encontró que el *consumo de comidas de alto índice glucémico o alto índice de hidratos de carbono* de aproximadamente 4 h antes de la hora de dormir disminuye la latencia del sueño, o la hora de dormir de iniciación, que se atribuyó a un aumento en triptófano después del consumo de hidratos de carbono (7).

Para los micronutrientes existen patrones que afectan el sueño. Deficiencias en vitamina B1, ácido fólico, fósforo, magnesio, hierro, zinc, selenio y con la duración del sueño corto. Con dificultad para dormirse, la falta de alfa-caroteno, selenio y calcio. En

adultos sanos mostraron que los alimentos ricos en zinc mejoran la latencia del sueño y la eficiencia del sueño sobre el placebo. Carotenoides y vitamina D median las asociaciones entre la duración del sueño y circunferencia de la cintura o la presión arterial sistólica, y la vitamina C media la relación de la duración diastólica de presión arterial (7).

La ingesta de alimentos y bebidas que contienen estimulantes afecta de manera similar los elementos del sueño. La cafeína y teobromina son antagonistas a la adenosina, una hormona que regula los ciclos de sueño-vigilia. La cafeína y teobromina proporcionan energía inmediata después de su consumo, tiene efectos que alteran los patrones de sueño durante muchas horas después de la ingesta, incluyendo latencia prolongada del sueño, reducción del tiempo total de sueño, la ineficiencia del sueño, agravada percibe la calidad del sueño, y el sueño REM trastorno de la conducta. El consumo de alcohol (considerado un sedante) disminuye la latencia del sueño y puede perturbar el sueño más tarde debido a su capacidad para influir en los niveles de serotonina y norepinefrina (7).

La leche, el pescado graso, cerezas y kiwis han sido asociados con efectos beneficiosos sobre los resultados del sueño. El consumo de pan, legumbres y pescados y mariscos se ha correlacionado positivamente con la duración del sueño en los hombres (7).

El sueño y la relación con enfermedades crónicas

En la actualidad hay evidencia que sugiere que los patrones de sueño, tales como corta (<7 h) y larga (> 9 h) duración del sueño, pueden afectar el riesgo de enfermedades crónicas. Sueño corto puede afectar el riesgo de enfermedades crónicas. Sueño corto se ha asociado con un mayor riesgo de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y, que también deteriora el metabolismo de la glucosa, con el riesgo de diabetes tipo 2 (7).

Biológicamente, el sueño influye en los niveles circulantes de la señalización de hormonas grelina y la leptina hambre. La grelina indica las señales de hambre y saciedad leptina; la falta de sueño provoca altos niveles de grelina y bajos niveles de leptina. Por lo tanto, el desequilibrio hormonal de la grelina y la leptina puede inducir a comer en exceso. La falta de sueño también causa una mayor activación neuronal en respuesta a los estímulos de alimentos, lo que se traduce en una mayor motivación para buscar

alimentos con alto consumo de energía, sobre todo alimentos ricos en grasa y azúcar (7). **Impacto de la restricción alimentaria y la puesta de sol sobre la obesidad y el ritmo circadiano**

La obesidad ahora afecta millones de personas y los coloca en riesgo de desarrollar síndrome metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHNA), e incluso el carcinoma hepatocelular (8). La continuidad rítmica del ayuno desde el amanecer hasta la puesta del sol podría ser una intervención eficaz para prevenir la obesidad, el síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico, cirrosis y carcinoma hepatocelular, infinitamente se ha demostrado ser ventajoso (8).

Importancia de los efectos producidos por la exposición a la luz durante la noche

Es importante destacar que, el sistema circadiano es regulado principalmente por la luz, sin embargo, otra (jet-lag), como la alimentación y sociales claves, también puede modificar los ritmos biológicos (2). La investigación sobre los hombres y las mujeres que trabajan en turnos de noche ha sugerido que los trabajadores del turno de noche son más propensos a tener sobrepeso u obesidad que las personas que realizan el mismo trabajo durante el día. Esta investigación sugiere que trabajar en el turno de noche, y la exposición a la luz en la noche, puede interrumpir las señales circadianas, que pueden desregular el metabolismo y conducir a la obesidad (2).

El uso de aparatos eléctricos y las luces en la noche probablemente han causado, en la mayoría de nosotros, alteración de los ritmos circadianos. El ejercicio tiende a fortalecer los ritmos circadianos y generalmente evita el aumento de peso (2).

Conclusión

De toda esta información, sugerimos evitar comidas copiosas durante la cena, lo ideal es desayunar lo suficiente, en la comida ingerir menos que el desayuno y en la cena ingerir lo mínimo en una dieta suficiente, variada y equilibrada. El sueño es fundamental y es recomendado dormir 7-9 horas. Fomentar la actividad física diaria y el ejercicio de manera regular.

La obesidad y la diabetes se asocian a alteraciones circadianas, bien en el ritmo de ingesta alimentaria, bien en oscilaciones moleculares en los tejidos periféricos.

Las comidas ingeridas regularmente a horas inhabituales como en el período nocturno pueden ser factores que desencadenan o agraven las alteraciones metabólicas. La ingesta de alimentos se estimula durante el período de vigilia y se inhibe durante el sueño, lo cual define un ciclo diario de alimentación-ayuno en estrecha relación temporal con el ritmo de actividad y reposo. Un régimen rico en grasa y, por lo tanto, hipercalórico también provoca alteraciones circadianas, entre otras, cambios en la distribución diaria de la ingesta alimentaria y desaceleración de la sincronización a la luz.

Referencias:

1. Challet E. Cronobiología bases y aplicaciones en la nutrición. Bases de la cronobiología, ritmicidad diaria cerebral (monoaminas) y periférica (hormonas). Editorial Médica Panamericana. 2012. pp 1-10; 31-39.
2. Nelson R, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. Proceedings of the Nutrition Society. 2017. pp 1-7.
3. Golombek D. Cronobiología humana ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Bases moleculares de la cronobiología. Editorial Universidad Nacional de Quilmes. 2° edición. 2007. Pp58-59.
4. Engin B, Engin A. Obesity and Lipotoxicity. Circadian Rhythms in Diet-Induced Obesity. Editorial Board. 2017. pp 21-26.
5. Garulet M. Abellán. Chronobiology and obesity. Nutrición Hospitalaria. 2013: 114-120.
6. Pinto T, Da Silva F, De Bruin V, De Bruin P. Night eating síndrome: How to treat it? 2015. pp 701-707.
7. Frank S, Gonzalez K, Lee-Ang L, Young M, Tamez M, Mattei J. Diet and Sleep Physiology: Public Health and Clinical Implications. 2017. pp 1-9.
8. Mindikoglu A, Opekun A, Gagan S, Devaraj S. Impact of Time-Restricted Feeding and Dawn-to-Sunset Fasting on Circadian Rhythm, Obesity, Metabolic Syndrome, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hindawi. 2017. pp 1-14.