



Los relojes biológicos de la alimentación *Biological clocks of food*

José Ramón Calvo Fernández¹ y Marta Gianzo Citores²

¹Universidad de Las Palmas de Gran Canaria (ULPGC). Las Palmas de Gran Canaria. Real Academia Europea de Doctores (RAED). ²Biobanco Vasco. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias (BIOEF). Barakaldo, Vizcaya

Resumen

Desde hace siglos se ha observado en los seres vivos la existencia de ritmos endógenos que preparan y adaptan la fisiología del organismo a las diferentes fases diarias y estacionales. Estos relojes internos regulan una enorme variedad de sistemas fisiológicos, marcando su actividad. Debido a ello, estos complejos sistemas están sujetos a una estricta regulación genética y molecular, que hacen que estos patrones repetitivos se mantengan en ausencia de estímulos externos. Las disfunciones circadianas se han vinculado con trastornos del sueño, problemas psicológicos, enfermedades neurológicas, alteraciones metabólicas y obesidad.

El mantenimiento de una rutina diaria respecto al descanso, la actividad física y la alimentación mantiene estos relojes corporales sincronizados, lo que optimiza determinados tratamientos médicos y ayuda a controlar el peso corporal. La dieta es uno de los factores externos que más influye en la sincronía de estos relojes endógenos, por lo que una correcta alimentación y en unos horarios adecuados puede beneficiar nuestra salud.

Palabras clave:

Relojes circadianos.
Nutrición. Trastornos
cronobiológicos.

Abstract

For centuries it has been observed in living beings the existence of endogenous rhythms that prepare and adapt the physiology of the organism to the different daily and seasonal phases. These internal clocks regulate an enormous variety of physiological systems that mark their activity. Because of this, these complex systems are subject to strict genetic and molecular regulations, which cause these repetitive patterns to be maintained in the absence of external stimuli. Circadian dysfunctions have been linked to sleep disorders, psychological problems, neurological diseases, metabolic disorders and obesity.

Maintaining a daily routine related to rest, physical activity and food keeps these body clocks synchronized, helps control body weight and optimizes certain medical treatments. Diet is one of the external factors that most influences the synchrony of these endogenous clocks, so that a correct feeding at the right times can benefit our health.

Key words:

Circadian
clocks. Nutrition.
Chronobiology
disorders.

Conflicts de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Calvo Fernández JR, Gianzo Citores M. Los relojes biológicos de la alimentación. *Nutr Hosp* 2018;35 (N.º Extra. 4):33-38

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2122>

Correspondencia:

José Ramón Calvo Fernández. Real Academia Europea de Doctores (RAED). Vía Laietana, 32. 3.ª planta. Edificio Fomento del Trabajo. 08003 Barcelona
e-mail: jrcalvofernandez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano nace con un reloj biológico que lo sincroniza con el ritmo de la naturaleza. Este cronómetro corporal adapta a los seres vivos a los ciclos diarios de luz y de oscuridad y a los cambios estacionales provocados por la rotación de la Tierra en su recorrido alrededor del sol. Este reloj interior, por lo tanto, prepara al organismo para dormir al anochecer y despertar con el alba (1,2). Sin embargo, estos ciclos circadianos de 24 horas no solo determinan los ritmos de sueño, también repercuten en la regulación de la temperatura, la producción de hormonas o las funciones del aparato digestivo, entre otras (3,4).

Este eficaz reloj biológico se esconde en el sistema nervioso central; concretamente, en el cerebro. Pero no es el único cronómetro interno, sino que hay miles de relojes biológicos ocultos por el resto del organismo que dirigen actividades específicas en distintos órganos y tejidos, como el corazón, el páncreas, la piel o los pulmones (4,5). Mantener sincronizados estos otros relojes con el cerebral (gracias a una estricta rutina diaria) ayuda a controlar el peso y puede optimizar tratamientos como la quimioterapia (4,6-8). De eso trata la cronobiología.

LA CRONOBIOLOGÍA

La cronobiología es una disciplina de la fisiología que estudia los mecanismos de los ritmos biológicos, tanto su origen como sus características e implicaciones, así como los procesos biológicos que siguen unas secuencias temporales previsible. Asimismo, profundiza en la organización temporal de los seres vivos, sus alteraciones y los mecanismos que la regulan (1,3). Tiene una especial relevancia en la endocrinología, las neurociencias y las ciencias del sueño (4,9-11).

Actualmente se sabe que la práctica totalidad de las especies poseen estos relojes endógenos, que son responsables de los ritmos biológicos (12,13).

HISTORIA DE LA CRONOBIOLOGÍA

Los ciclos diarios y estacionales juegan un papel clave en la naturaleza y en los seres vivos, incluida la especie humana. Por ello, desde hace siglos el hombre se ha esforzado por conocerlos y adaptarse a ellos (4).

Ya en la antigua Grecia, estudiosos como Hesíodo, Arquíloco, Hipócrates o Aristóteles observaron cómo la fisiología del ser humano, e incluso algunas enfermedades, estaban sometidos a ritmos biológicos diarios o estacionales. A pesar de todas estas reflexiones, tuvieron que transcurrir varios siglos hasta que el médico y filósofo Galeno reflejase el carácter rítmico de los procesos vitales de forma detallada. A partir de entonces, aumentaron las observaciones relativas a cómo el hombre se regía por unos patrones temporales repetitivos (14-16).

En este sentido, siglos después, naturalistas como Mairan, Lineo o Candolle, tras observar durante años el comportamiento

de distintas especies de plantas, dedujeron que en las plantas existían unos ritmos biológicos internos que se mantenían a pesar de la ausencia de cambios periódicos en el ambiente, como de temperatura o de luz, pero que estaban sincronizados con los ciclos de luz-oscuridad. No fue hasta casi un siglo más tarde cuando se evidenciaron comportamientos cíclicos similares en animales, principalmente en insectos. Estas múltiples observaciones de los movimientos diarios rítmicos que se producían en plantas y animales respaldaron la existencia de similares patrones endógenos en la especie humana, aunque esta aseveración tardó medio siglo más en llegar (15).

Obviamente, estos hallazgos, que apuntaban a un origen endógeno de los ritmos biológicos, chocaban frontalmente con la fisiología académicamente aceptada hasta aquel entonces y propugnada por Claude Bernard, quien defendía la existencia de un medio interno que debía mantenerse constante, y muy particularmente con el concepto de "homeostasis", acuñado por Walter Cannon, que hacía depender los procesos y fenómenos biológicos de las influencias externas (3).

Así, durante un tiempo llegó a compararse la cronobiología con los horóscopos y otras pseudociencias (3). Afortunadamente, aunque esta controversia sobre el origen de la ritmicidad se mantuvo durante muchos años, la comunidad científica finalmente se fue posicionando a favor de la hipótesis de su naturaleza endógena tras observar que: 1) existían unos ritmos biológicos con periodos distintos de 24 horas (ritmos de curso libre); 2) que esta periodicidad se transmitía a las generaciones (naturaleza hereditaria); y 3) que las evidencias observadas no se debían a malas ejecuciones ni a fallos en las condiciones de los experimentos realizados y, por lo tanto, no se debían a una mera reacción pasiva a la luz natural (17).

Finalmente, la cronobiología se consolidó como una disciplina científica tras el congreso internacional celebrado en 1960 en Cold Spring Harbor (Nueva York) y la creación de una sociedad científica para su estudio (17,18).

En esa década, estaba claro que prácticamente todos los organismos eucariotas, incluidos los organismos unicelulares, plantas y animales, poseían un reloj circadiano (21), por lo que durante las décadas de los sesenta y los setenta las investigaciones se centraron en identificar su ubicación. Tras diversos esfuerzos, experimentos y escepticismo, finalmente se ubicó el reloj circadiano en humanos (17).

Este cronómetro endógeno se encuentra en el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo: estructura cerebral localizada detrás de los ojos que detecta las señales luminosas que entran por las pupilas y que distingue si es de día o de noche. Así, el núcleo supraquiasmático envía señales a los sensores que controlan los cambios diarios de presión arterial, temperatura, nivel de actividad y estado de alerta, y también le indica a la glándula pineal del cerebro cuándo liberar melatonina para inducir el sueño (3,4). Estas funciones, como todas las de los seres vivos, están mediadas por genes. De este modo, en respuesta a un estímulo externo, los genes del interior de las células que forman estos órganos o tejidos se activan y provocan distintas acciones celulares, "despertando" funciones concretas de esos órganos o

tejidos (3,17,21). Todo ello implica que el reloj de los mamíferos se trate de un mecanismo altamente complejo que presenta unos tiempos específicos a nivel de órganos y células (17). Cada zona tiene su hora de mayor y menor ajeteo, y la actividad de casi la mitad de todos los genes de mamíferos varía de forma regular a lo largo del día. Por ejemplo, es más probable sufrir un ataque de asma por la noche, ya que los pulmones reducen su actividad (3). Por otra parte, estudios en ratones determinaron que los relojes periféricos pueden desacoplarse del reloj central con solo cambiar los horarios de las comidas. Para ello, alimentaron a los roedores a las horas a las que solían estar dormidos, con lo que se evidenció que los ratones con relojes desacoplados engordaban más comiendo lo mismo que los que los tenían sincronizados (11). En humanos sucede algo parecido. Según un estudio elaborado por la nutricionista Gerda Pot, que analizó los hábitos de 5.000 ingleses con datos recogidos desde 1946, los adultos que no comen en horarios regulares tienen mayor riesgo de sufrir problemas cardiovasculares y diabetes y, además, la presencia de diabetes, obesidad y problemas cardiovasculares entre trabajadores nocturnos es mayor (22). Así, las personas que no mantienen un horario regular para alimentarse, o aquellas que viven de noche y duermen de día, experimentan más alteraciones, como fatiga crónica o falta de apetito (3,22).

Para mantener en hora todos los relojes biológicos, lo idóneo es llevar una rígida rutina diaria respecto al descanso, la actividad física y la alimentación (9,23). Tener los relojes corporales sincronizados, entre otras funciones, ayuda a controlar el peso corporal y puede ser fundamental para optimizar determinados tratamientos (9,24). Por ejemplo, tomar las pastillas para la tensión antes de irse a dormir en lugar de por las mañanas es más efectivo (24,25). Igualmente, el sueño es vital para mantener una función cerebral normal. Las disfunciones circadianas se han vinculado con la función cognitiva y la formación de la memoria, así como con depresiones, trastornos bipolares, algunas enfermedades neurológicas y con trastornos del sueño (6,10). Ejemplo de ello es el síndrome del cambio rápido de zona horaria, más conocido como *jet lag*, que constituye una muestra clara de la importancia de este reloj interno y de sus desajustes (3).

Hay un ciclo orgánico de 24 horas, en el que el reloj interno anticipa y adapta la fisiología del organismo a las diferentes fases del día. Si la jornada comienza con sueño profundo y con una temperatura corporal baja, la liberación de cortisol al amanecer aumenta el azúcar en sangre, con lo que el cuerpo se prepara para afrontar el día. Cuando cae la noche, se segrega melatonina, una hormona vinculada al sueño (26). Los descubridores de este *reloj interno* del cuerpo fueron los estadounidenses Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young, por lo que recibieron el Premio Nobel de Medicina de 2017. En experimentos realizados en moscas del vinagre (*Drosophila melanogaster*) en 1984 aislaron el gen asociado al control del ritmo biológico normal y lo bautizaron como *period* (periodo). Posteriormente, revelaron que este gen y otros se autorregulan a través de sus propios productos (diferentes proteínas), generando oscilaciones de unas 24 horas, lo que supuso un cambio de paradigma al descubrir que cada célula tenía un reloj interno autorregulado (27,28).

RELOJ INTERNO

FUNCIONAMIENTO DEL RELOJ INTERNO

Como se ha reflejado, este reloj está controlado genéticamente. Los genes *Period circadian protein homolog 1, 2 y 3* (PER1, PER2 y PER3) pertenecen a la familia de genes *Period* que codifican para elementos relacionados con el reloj circadiano (13,28,29). La fosforilación de estos componentes en una posición específica, compartida por todos ellos, determina la tasa de acumulación de la proteína, así como su distribución en la célula y su degradación, marcando las diferentes fases del reloj biológico (30). Se ha observado que mutaciones en esa posición en el gen PER2 producen un desorden del sueño hereditario, el denominado "síndrome de la alimentación nocturna". Este trastorno (con base genética) afecta al 1-2% de la población y consiste en la necesidad de comer a horas irregulares, interrumpiendo horas de sueño y causando sobrealimentación y sobrepeso (31). Además de estos tres genes, se han descrito otros genes reloj, como los genes *Cry1, Cry2, Clock, Bmal1, Casein-kinasa I (Ckle)* y *Rev-Erb*. La expresión de estos está marcada por la interacción de distintos mecanismos moleculares de forma positiva y negativa (4). Cada órgano tiene sus genes reloj y todos ellos se mueven bajo las órdenes del reloj central (5,32).

UTILIDADES DEL RELOJ INTERNO

Múltiples estudios en diversas áreas de la biomedicina, además de vincular el reloj molecular con los ciclos de sueño/vigilia, han demostrado que actúa sobre el metabolismo, la regulación endocrina, las funciones inmunes, las funciones cognitivas y psiquiátricas o la proliferación y la diferenciación celular (9,16) (Fig. 1). Todos estos estudios, que han permitido un mayor conocimiento del funcionamiento de los ritmos circadianos, están permitiendo incorporar los mecanismos circadianos en la práctica clínica diaria para mejorar tanto los resultados clínicos como la salud humana en general. Así, una de sus aplicaciones más interesantes es adecuar la administración de fármacos al periodo del día en el que resulte más efectiva. En pacientes con cáncer se ha evidenciado que suministrar la quimioterapia según los ritmos biológicos tiene importantes ventajas. Las células cancerígenas se caracterizan por ser arrítmicas y duplicarse constantemente en un cuerpo que mantiene sus ciclos bien sincronizados. Dar quimioterapia en el momento adecuado parece atacar el tumor con menos efectos secundarios para el resto del órgano o del tejido que cuando está en horas de actividad, y para eso hay que conocer al detalle el ritmo de cada reloj biológico específico (7,24). Además, este reloj fisiológico también es de especial importancia en la fisiología del hambre/saciedad (33-35).

RITMOS CIRCADIANOS Y ALIMENTACIÓN

El hipotálamo regula el hambre, el apetito y la saciedad por medio de péptidos como la colecistoquinina, los niveles de gluco-

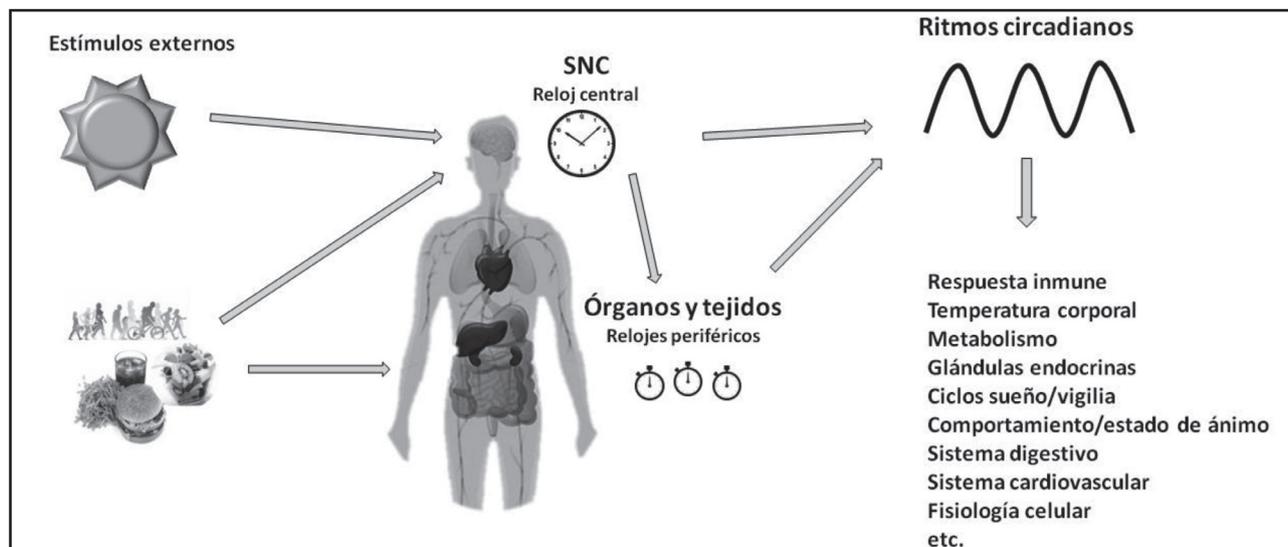


Figura 1.

Los ritmos circadianos en la fisiología humana. Distintos estímulos externos como la luz, la comida o la actividad física influyen en el organismo generando unas respuestas fisiológicas endógenas cíclicas, que están marcadas por unos relojes internos. En el cuerpo humano existe un reloj principal que se localiza en el sistema nervioso central (SNC) y unos relojes periféricos que se pueden encontrar en casi todas las células y tejidos del organismo. A su vez, el SCN mantiene la sincronía de los relojes periféricos, mediante inervación autónoma y/o señales humorales. Toda esta sincronía circadiana finalmente se ve reflejada en distintos procesos fisiológicos y comportamentales.

sa y ácidos grasos en sangre y hormonas como el neuropéptido Y (NPY). Este neuropéptido forma parte del sistema lipoestabilizador, junto con la leptina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Niveles altos de NPY en el fluido cerebroespinal se asocian con una elevada ingesta de comida y una actividad física disminuida. La leptina, producida por los adipocitos en respuesta a los altos niveles de grasa, se detecta por el núcleo arqueado en el hipotálamo. La información sobre las señales de hambre que llegan al cerebro implica a dos tipos de células nerviosas situadas en el núcleo arqueado del hipotálamo: 1) neuronas sensibles a la sensación de hambre; y 2) neuronas sensibles a la sensación de saciedad (36-38).

El conocimiento de estos mecanismos en la nutrición ha dado pie a dos nuevas variantes de la cronobiología: la crononutrición y la cronodieta. La crononutrición estudia cómo los valores plasmáticos de los nutrientes y su utilización cambian en nuestro organismo a lo largo del día o de la noche. La cronodieta, por su parte, trata de estudiar las mejores horas a las que comer ciertos alimentos para mejorar la salud (39-41).

De acuerdo con diversas investigaciones, durante el sueño el cuerpo convierte todos los componentes en energía y se prepara para realizar todas sus actividades durante las horas de luz solar (42,43). Los horarios de ingesta deberían estar coordinados con los del cerebro y con los de los órganos digestivos. Ejemplo de ello es la mayor capacidad del organismo para asimilar los carbohidratos rápidos por la mañana que por la noche, ya que los adipocitos “descansan” por la noche y se muestran “reacios” a eliminar grasa (44-46). Debido a este fenómeno, nuestro organismo procesa más lentamente los alimentos y los convierte más fácilmente en grasas durante la noche que por la mañana, y es

que cada vez más datos indican que no solo importa lo que se come, sino cuándo se come (44).

GENÉTICA Y CRONOBIOLOGÍA

Estudios de microarrays pusieron de manifiesto que entre el 10% y el 30% del genoma humano queda bajo el control de relojes moleculares (45). Todos los ritmos diarios están seguramente implicados en diversos aspectos relacionados con la alimentación, como el circuito hambre-saciedad, los horarios de las comidas o el incremento de peso (33,45,47). Estos relojes regulan la producción de hormonas y la sensación de hambre/saciedad. Esto se refleja, por ejemplo, en que por la noche se produce leptina, que disminuye el hambre y favorece el sueño, y si se realiza una cena copiosa se rompe ese ciclo y puede ganarse peso (19,40).

CRONOBIOLOGÍA Y ALIMENTACIÓN

A lo largo del tiempo los genes no han variado, pero la alimentación del ser humano, sí, al igual que sus costumbres alimentarias. Un horario regular de comidas ayuda a mantener el orden temporal interno del sistema circadiano, pero la sociedad actual de 24 horas hace que con frecuencia se abandonen estos patrones, no solo por el trabajo a turnos, sino también, y sobre todo en jóvenes, debido las horas de estudio, de ocio y de placer, lo que se conoce como *jet lag* social (25,26,47). Como consecuencia, algunos tipos de obesidad se relacionan con ingestas a ciertas horas del día (35,45).

ALIMENTACIÓN Y HORARIOS

Un horario regular de comidas ayuda a mantener el orden temporal interno del sistema circadiano (47). Diversos estudios observacionales han constatado que la capacidad para regular el azúcar en la sangre varía a lo largo del día, y por la noche se vuelve mucho más lenta (8,35). Esta es la razón por la que las personas que trabajan en horarios nocturnos son más propensas a subir de peso o a tener diabetes (8,47). De igual forma, diversos experimentos en animales realizados por el grupo de estudio de cronobiología liderado por Garaulet mostraron que la inversión del ciclo de alimentación/ayuno, sin cambios en la ingesta calórica total, provocaba un aumento dramático de la ganancia de peso usando solo una dieta de alto contenido graso (8,45). Por otra parte, estudios en humanos llevados a cabo por Jakubowicz en condiciones controladas de laboratorio e incluyendo una dieta isocalórica mostraron que comer durante la noche y ayunar durante el día se acompañaba de una alteración de la tolerancia a la glucosa y una disminución de las concentraciones plasmáticas de la leptina (48).

Igualmente, se ha comprobado cómo cambios sutiles en el horario de las comidas que se reflejen en la distribución de la ingesta calórica durante un periodo normal de vigilia influyen en el éxito de las terapias de la pérdida de peso. Por ejemplo, un estudio experimental de 12 semanas de duración mostró que los sujetos a los que se les asignaba una alta ingesta de calorías durante el desayuno, de aproximadamente 700 kilocalorías (Kcal), perdían más peso que aquellos a los que se les asignaba un alto consumo de calorías durante la cena (también 700 kcal) (47).

CÓMO INTERVIENE EL RELOJ BIOLÓGICO PARA PROCESAR LA COMIDA

Nuestro cuerpo utiliza un complejo sistema de hormonas y enzimas para procesar los nutrientes que se ingieren, y en este proceso intervienen los ritmos circadianos (19). Así, diversos estudios observacionales constataron que la capacidad para regular el azúcar en la sangre varía a lo largo del día y se vuelve mucho más lenta por la noche. Esta es la razón por la que las personas que trabajan en horarios nocturnos son más propensas a subir de peso o a tener diabetes (3).

En otro estudio se combinaron suplementos de dos aminoácidos (tirosina y triptófano) con dietas que utilizan el ritmo circadiano (actividades de día o de noche). De esta manera se detectaron ciertos alimentos que reducen el hambre y mejoran el humor (49). De esos estudios y de otros similares se ha concluido que, dependiendo de la composición de los alimentos, es mejor consumirlos a distintas horas del día. Así, alimentos como almendras, soja, carne de aves, coco y cereales integrales, ya que son ricos en tirosina, y esta sustancia se sintetiza con la dopamina y norepinefrina, hormonas que activan y regulan nuestro humor. Otros alimentos, como el pescado, la fruta, los frutos secos o la carne de pavo deben consumirse en la tarde-noche, ya que contienen trip-

tófano. Esta molécula ayuda a secretar serotonina y melatonina, relajantes, inductores del sueño y que favorecen que los ácidos grasos se conviertan en energía (24,39,41,44).

NUTRICIÓN, RITMOS BIOLÓGICOS Y SALUD

En los últimos diez años, la investigación en nutrición ha experimentado un cambio importante desde la aproximación puramente epidemiológica y fisiológica hacia un abordaje más centrado en la biología molecular y genética (5,50). Este cambio en el estudio nutricional se debe principalmente al resultado de tres factores que han llevado a una creciente conciencia de que los efectos de la nutrición sobre la salud y la enfermedad no pueden entenderse sin un profundo conocimiento de cómo los nutrientes actúan en el plano molecular. En primer lugar, los resultados de varios proyectos genómicos de gran escala han modificado las estrategias de investigación nutricional al resaltar la importancia de los genes en la nutrición humana y han proporcionado una gran cantidad de nueva información genética para ser explorada (21). En segundo lugar, hay un creciente reconocimiento de la existencia de micronutrientes y macronutrientes que pueden comportarse como potentes señales dietéticas que influyen en la programación metabólica de las células y tienen un papel importante en el control de la homeostasis (24,44). En tercer lugar, en el campo de la nutrición, los investigadores han comenzado a reconocer cada vez más que la predisposición genética puede ser un factor importante en el desarrollo de las principales causas de mortalidad que están vinculados con la dieta, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo II y el cáncer (17).

Todo ello hace que la dieta sea un factor ambiental determinante del estado nutricional, que participa de manera importante en la incidencia de enfermedades crónicas prevalentes. Actualmente, la nutrición y la genética unen esfuerzos y se integran en un área de estudio, la denominada genética nutricional, que abarca tanto la nutrigenómica como la nutrigenética (24).

Así, el estudio combinado de la crononutrición y la cronodieta con la nutrigenética y la nutrigenómica puede ayudar a mejorar el tratamiento de enfermedades como el cáncer, así como ayudar a prevenir la aparición de alteraciones metabólicas o enfermedades como la obesidad. De esta forma, el seguimiento de unas pautas dietéticas, junto con unos horarios estrictos, abre una nueva y esperanzadora vía en el tratamiento de distintas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Carpio PA, Corominas Vilardell A, Salvá Miquel JA. Cronobiología y medicina: de la teoría a la realidad clínica. *Rev Clin Esp* 2004;204(3):154-7. DOI: 10.1016/S0014-2565(04)71421-6.
2. Rietveld WJ. General introduction to chronobiology. *Braz J Med Biol Res* 1996;29(1):63-70.
3. Ángeles-Castellanos M, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Rev Fac Med UNAM* 2007;50(6):238-41.
4. García-Maldonado G, Sánchez-Juárez IG, Martínez-Salazar GJ, Llanes-Castillo A. Cronobiología: Correlatos básicos y médicos. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2011;74(2):108-14.

5. Richards J, Gumz ML. Advances in understanding the peripheral circadian clocks. *FASEB J* 2012;26(9):3602-13.
6. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003;5(4):315-25.
7. Hernández-Rosas F, Santiago-García J. Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. *iMedPub Journals* 2010;6(2:3):1-8. DOI: 10.3823/059.
8. Garaulet-Aza M, Gómez-Abellán P. Clock genes. Circadian rhythms and predisposition to obesity. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* 2016;82(Special Issue):44-54.
9. Golombek DA, Casiraghi LP, Agostino PV, Paladino N, Duhart JM, Plano SA, et al. The times they're a-changing: effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *J Physiol Paris* 2013;107(4):310-22.
10. Silver R, Kriegsfeld LJ. Circadian rhythms have broad implications for understanding brain and behavior. *Eur J Neurosci* 2014;39(11):1866-80.
11. Casiraghi LP, Alzamendi A, Giovambattista A, Chiesa JJ, Golombek DA. Effects of chronic forced circadian desynchronization on body weight and metabolism in male mice. *Physiol Rep* 2016;4(8):1-12. DOI: 10.14814/phy2.12743.
12. Loudon ASI, Semikhodskii AG, Crosthwaite SK. A brief history of circadian time. *Trends in Genetics* 2000;16(11):477-81. DOI: 10.1016/S0168-9525(00)02122-3.
13. Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health* 2001;25(2):85-93.
14. Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Salvat; 1982.
15. Franco-Vega R. Los secretos que esconden los ritmos biológicos. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* 2016;3(4):1-2.
16. García-Blanca J. Importancia de la cronobiología en la salud. *Discovery salud* 2011;141(9).
17. Roenneberg T, Mrosovsky M. Circadian clocks-the fall and rise of physiology. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(12):965-71. DOI: nrm1766.
18. Pittendrigh CS. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1960;25:159-84.
19. Richards J, Gumz ML. Mechanism of the circadian clock in physiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;304(12):R1053-64. DOI: R-00066-2013.
20. Wulund L, Reddy AB. A brief history of circadian time: The emergence of redox oscillations as a novel component of biological rhythms. *Perspectives in Science*. 2015;6:27-37. DOI: 10.1016/j.pisc.2015.08.002.
21. Rosbash M. Molecular control of circadian rhythms. *Curr Opin Genet Dev* 1995;5(5):662-8. DOI: 0959-437X(95)80037-9.
22. Pot GK, Hardy R, Stephen AM. Irregularity of energy intake at meals: prospective associations with the metabolic syndrome in adults of the 1946 British birth cohort. *Br J Nutr* 2016;115(2):315-23. DOI: 10.1017/S0007114515004407.
23. Golombek D. Introducción. La Máquina del Tiempo. En: Golombek D, editor. *Cronobiología humana. Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad*. 2.ª ed. Buenos Aires: Universidad Nacional de Quilmas Editorial; 2007. pp. 19-35.
24. Halberg F, Cornelissen G, Wang Z, Wan C, Ulmer W, Katinas G, et al. Chronomics: circadian and circaseptan timing of radiotherapy, drugs, calories, perhaps nutraceuticals and beyond. *J Exp Ther Oncol* 2003;3(5):223-60. DOI: 10.1111/j.1533-869X.2003.01097.x.
25. Wetterberg L. Light and biological rhythms. *J Intern Med* 1994;235(1):5-19.
26. Bloch G, Barnes BM, Gerkema MP, Helm B. Animal activity around the clock with no overt circadian rhythms: patterns, mechanisms and adaptive value. *Proc Biol Sci* 2013;280(1765):1-9. DOI:10.1098/rspb.2013.0019.
27. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J* 2018;41(1):5-8.
28. Klarsfeld A, Birman S, Rouyer F. Nobel time for the circadian clock - Nobel Prize in Medicine 2017: Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash and Michael W. Young. *Med Sci (Paris)* 2018;34(5):480-4.
29. Bae K, Jin X, Maywood ES, Hastings MH, Reppert SM, Weaver DR. Differential functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN circadian clock. *Neuron* 2001;30(2):525-36. DOI: S0896-6273(01)00302-6.
30. Liu Z, Huang M, Wu X, Shi G, Xing L, Dong Z, et al. PER1 phosphorylation specifies feeding rhythm in mice. *Cell Rep* 2014;7(5):1509-20. DOI: S2211-1247(14)00334-9.
31. Vanselow K, Kramer A. Role of phosphorylation in the mammalian circadian clock. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007;72:167-76. DOI: 10.1101/sqb.2007.72.036.
32. Richards J, Diaz AN, Gumz ML. Clock Genes in Hypertension: Novel Insights from Rodent Models. *Blood Press Monit* 2014;19(5):249-54. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000060.
33. Bandin C, Martínez-Nicolás A, Ordovás JM, Madrid JA, Garaulet M. Circadian rhythmicity as a predictor of weight-loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(8):1083-8. DOI: 10.1038/ijo.2013.211.
34. Gómez-Santos C, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Ordovás JM, et al. Circadian rhythm of clock genes in human adipose explants. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17(8):1481-5.
35. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)* 2013;37(4):604-11. DOI: 10.1038/ijo.2012.229.
36. Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997;30(3 Pt 2):619-23.
37. Nakamura Y, Yanagawa Y, Morrison SF, Nakamura K. Medullary Reticular Neurons Mediate Neuropeptide Y-Induced Metabolic Inhibition and Mastication. *Cell Metab* 2017;25(2):322-34. DOI: S1550-4131(16)30634-9.
38. Nakamura K, Nakamura Y. Hunger and Satiety Signaling: Modeling Two Hypothalamomedullary Pathways for Energy Homeostasis. *Bioessays* 2018;e1700252. DOI: 10.1002/bies.201700252.
39. Leech RM, Worsley A, Timperio A, McNaughton SA. Temporal eating patterns: a latent class analysis approach. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14(1):3-016-0459-6. DOI: 10.1186/s12966-016-0459-6.
40. Pot GK. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition. *Proc Nutr Soc* 2017;5:1-10. DOI: 10.1017/S0029665117003974.
41. Almoosawi S, Vingeliene S, Karagounis LG, Pot GK. Chrono-nutrition: a review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity. *Proc Nutr Soc* 2016;75(4):487-500. DOI: S0029665116000306.
42. Munch M, Bromundt V. Light and chronobiology: implications for health and disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2012;14(4):448-53.
43. Plano SA, Casiraghi LP, García Moro P, Paladino N, Golombek DA, Chiesa JJ. Circadian and Metabolic Effects of Light: Implications in Weight Homeostasis and Health. *Front Neurol* 2017;8:558. DOI: 10.3389/fneur.2017.00558.
44. Hourdequin L. *Cronobiología alimentaria: los alimentos para el día y la noche*. 1.ª ed. Barcelona: Ediciones Obelisco; 2011.
45. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Chronobiology and obesity. *Nutr Hosp* 2013;28:114-20.
46. Covassin N, Singh P, Somers VK. Keeping Up with the Clock: Circadian Disruption and Obesity Risk. *Hypertension* 2016;68(5):1081-90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.06588.
47. Gómez-Abellán P, Bandin-Saura MC, López-Mínguez J, Garaulet-Aza M. Chronobiology and obesidad. *Revista Eubacteria* 2015;33:53-60.
48. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(12):2504-12. DOI: 10.1002/oby.20460.
49. Garaulet M, Smith CE, Hernández-González T, Lee YC, Ordovás JM. PPAR-gamma Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res* 2011;55(12):1771-9. DOI: 10.1002/mnfr.201100437.
50. Ishida N. Molecular biological approach to the circadian clock mechanism. *Neurosci Res* 1995;23(3):231-40. DOI: 0168-0102(95)00940-X.