

Impacto de los ritmos circadianos en la fisiopatología y abordaje clínico de la diabetes mellitus tipo 2

Impact of circadian rhythms in the pathophysiology and clinical approach to type 2 diabetes mellitus

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Byron Alejandro Verdezoto Nuñez, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-2452-5317>, Julio César Paredes Pintado, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0812-5898>, Gabriela del Carmen Lozada Martínez, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8881-170X>, Alex Andrés Naranjo Andrade, BQF5,6 <https://orcid.org/0000-0001-9970-1103>, Jessica Alexandra Moyano Rodríguez, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0001-5736-5893>

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

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

³Médico General. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

⁵Bioquímico y Farmacéutico. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁶Master en Farmacia Clínica y Hospitalaria. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁷Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. 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

La fisiología de todos los organismos vivos está regulada por ciclos de 24 horas de luz y oscuridad producidos por la rotación del planeta, en patrones denominados ciclos circadianos. Estos engloban un amplio espectro de funciones, incluyendo el sueño, el apetito, la actividad psicomotriz, entre otros. Notoriamente, se han identificado “relojes” moleculares en todos los tejidos, modulando su funcionalidad, los cuales se sincronizan con un reloj central en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; que a su vez se sincronizan con el ciclo natural de 24 horas a través de múltiples estímulos, incluyendo la luz solar—el más importante—y los horarios de descanso y alimentación. Por lo tanto, alteraciones en el funcionamiento de estos relojes podría promover el desarrollo de múltiples trastornos, incluyendo la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El patrón circadiano de regulación de la glicemia se pierde en los pacientes con DM2 debido a numerosas interrupciones en el funcionamiento de la maquinaria molecular de los relojes presentes en distintos tejidos esenciales para la regulación del metabolismo de los carbohidratos, como las células del islote pancreático, el hepatocito y el adipocito. El conocimiento de estas alteraciones y los mecanismos subyacentes a las mismas permitiría la implementación de intervenciones ambientales, conductuales y biológicas para la prevención y tratamiento de la DM2, desde esta nueva perspectiva vinculada con la cronobiología. Esto es una problemática urgente, al considerar la alarmante morbilidad y mortalidad asociada a la DM2.

Palabras clave: ritmos circadianos, reloj circadiano, cronobiología, diabetes mellitus.

Abstract

The physiology of all living organisms is regulated by 24-hour light/dark cycles produced by the planet's rotation, in patterns termed circadian cycles. These encompass a broad array of functions, including sleep, appetite, and psychomotor activity, among others. Notoriously, molecular “clocks” have been identified in all tissues, modulating their functionality, these are synchronized with a central clock in the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus; which is entrained with the natural 24-hour cycle through multiple mechanisms such as sunlight—the most important—as well as feeding and resting times. Therefore, disruptions in the functionality of these clocks may promote the development of several disorders, including type 2 diabetes mellitus (DM2). The circadian pattern of glycemic regulation is lost in patients with DM2 due to many disruptions in the molecular machinery of the clocks in various key tissues for carbohydrate metabolism, such as pancreatic islet cells, hepatocytes, and adipocytes. Comprehension of these alterations and their underlying mechanisms would allow the implementation of environmental, behavioral, and biological interventions for the prevention and treatment of DM2 based on this novel chronobiologic perspective. This is particularly urgent when considering the alarming morbidity and mortality associated with DM2.

Keywords: circadian rhythms, circadian clocks, chronobiology, diabetes mellitus.

Introducción

La fisiología de todos los organismos vivos está regulada por ciclos de 24 horas de luz y oscuridad producidos por la rotación del planeta, y son particularmente notorios en los mamíferos. Se ha observado que el principal centro modulador de estos ciclos es el núcleo supraquiasmático (NSQ) en el hipotálamo¹, estos ritmos circadianos engloban un amplio espectro de funciones, incluyendo el sueño, el apetito y la actividad psicomotriz, entre muchos otros aspectos conductuales². Notoriamente, se han identificado centros reguladores o “relojes” moleculares periféricos en todos los tejidos corporales, los cuales parecen ser clave en la modulación del metabolismo³. Por lo tanto, alteraciones en el funcionamiento de estos relojes podría promover el desarrollo de trastornos endocrino-metabólicos, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁴.

En este sentido, las disrupciones cronobiológicas han sido identificadas como factores relevantes en la fisiopatología de varias enfermedades, incluyendo múltiples trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades cardiovasculares y cáncer⁵. La cronobiología y la cronoterapia se han convertido en temas de vanguardia en la investigación biomédica, y permiten vislumbrar el futuro de la práctica clínica⁶. Esta corriente ha tomado un mayor auge, especialmente luego del otorgamiento del premio Nobel a Konopka y Benzer, descubridores de la maquinaria molecular constituyente de los relojes biológicos en *Drosophila*, en el año 2017⁷.

Esta innovación es particularmente importante en relación a la DM2, ya que esta enfermedad constituye en la actualidad una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial⁸. Para el año 2014, la prevalencia global de la diabetes era de 8,5%, correspondiendo a 422 millones de casos, y representando un incremento de más del triple en comparación con tres décadas previas⁹. Además, la carga económica de la diabetes es desmesurada, superando los US\$ 1,31 trillones, lo cual corresponde a 1,8% del producto interno bruto mundial¹⁰. Por lo tanto, el refinamiento del diagnóstico y el desarrollo de alternativas terapéuticas novedosas costo-efectivas para la DM2 son objetivos de investigación esenciales en el panorama médico actual. En este sentido, la cronobiología es un campo prometedor, en esta revisión se presenta una visión actual integrada del impacto fisiológico de los ritmos circadianos en la etiopatogenia de la DM2 y sus correlatos de relevancia clínica.

Mecanismos fisiológicos fundamentales de la regulación circadiana en humanos

La regulación circadiana ocurre como resultado de las interacciones entre dos componentes: un reloj central ubicado en el NSQ y los relojes periféricos presentes en cada tejido. Estos relojes—también denominados osciladores—ciclan de manera estable a lo largo de un día, dictando la ejecución de distintas funciones. El paso de cada ritmo es indicado por los zeitgebers (en alemán, indicador del

tiempo), estímulos externos que sincronizan los ritmos al patrón de 24 horas de la Tierra¹¹. Por otro lado, los osciladores también son susceptibles a la sincronización por otros estímulos internos y externos, lo cual puede conllevar a la adaptación exitosa o patológica a circunstancias ambientales estables o temporales¹². El principal zeitgeber en humanos, al igual que en la mayoría de los mamíferos, es la luz solar. Tras recibir el estímulo luminoso, las células ganglionares de la retina relevan esta información al NSQ a través del nervio óptico¹³, desde el NSQ emergen múltiples vías neurales y humorales que median la modulación de distintas funciones fisiológicas, con eferencias clave hacia el núcleo paraventricular¹⁴.

A nivel molecular, los osciladores están constituidos por un bucle de procesos de transcripción y traducción génica, las proteínas CLOCK y BMAL1 se heterodimerizan e interactúan con elementos de respuesta a secuencias E-box en las regiones promotoras de genes diana, este escenario corresponde a la fase de transcripción positiva del bucle. Entre los genes diana se incluyen los codificadores de las proteínas Period (Per) y Cryptochrome (Cry), las cuales al translocarse al núcleo celular inhiben la actividad de CLOCK y BMAL1, cerrando el bucle con una fase de represión transcripcional^{15,16}. Como agentes activos en la expresión génica, las proteínas circadianas claves de cada fase pueden tanto promover como reprimir la expresión de gran variedad de genes diana en cada oscilador, esto resulta en la regulación circadiana de cada sistema orgánico¹⁷. A su vez, las proteínas circadianas pueden ser moduladas por otras moléculas señalizadoras, como DBP, ROR, y REV-ERB¹⁸. También es importante la modificación enzimática post-transduccional de las proteínas circadianas, especialmente a través del equilibrio entre la protein-fosfatasa 1 (PP1) y la casein-quinasa 1 δ/ϵ (CK1 δ/ϵ)¹⁹.

El rol de los relojes circadianos en el metabolismo se ha estudiado ampliamente, observándose que la ingesta alimentaria puede sincronizar los osciladores en el hígado, páncreas, corazón y riñón, presumiblemente a través de la interacción de CLOCK-BMAL1 con la sirtuina-1, una deacetilasa dependiente de NAD²⁰. Asimismo, las neuronas sensibles a leptina en el núcleo arcuato son particularmente susceptibles a sincronización señalizada por la ingesta alimentaria²¹. Finalmente, aunque los mecanismos reguladores superiores no se han descrito con claridad, la caracterización transcriptómica de múltiples enzimas de paso limitante en distintas vías metabólicas ha revelado prominentes oscilaciones circadianas²².

Regulación metabólica circadiana en la diabetes mellitus tipo 2

El metabolismo de la glucosa exhibe un patrón circadiano bien definido en los humanos, involucrando distintos componentes, como la secreción de insulina inducida por glucosa (SIIG) y la tolerancia a la glucosa. Este patrón se caracteriza por la presencia de mayor elevación de la glicemia en la mañana en comparación con la noche, en res-

puesta a la administración oral o intravenosa de glucosa; reflejando la predominancia natural de la actividad diurna en humanos²³. Esto se ha atribuido a menor sensibilidad a la insulina, menor SIIG y mayor liberación de glucosa hepática durante la noche²⁴. La pérdida de este patrón es una característica clave en la fisiopatología de la DM2. Notoriamente, podría contribuir a la exacerbación del clásico fenómeno de hiperglicemia matutina observado en esta enfermedad al sumarse al efecto de los picos de las hormonas contra-reguladoras propio del amanecer²⁵. Estos cambios podrían deberse a alteraciones tanto de la sensibilidad periférica a la insulina, como a la disminución en la función y cantidad de células beta pancreáticas (CBP)²⁶.

Los resultados de estudios experimentales en humanos han subrayado la importancia de factores como la ingesta alimentaria, la duración del ayuno y el nivel de actividad en la regulación circadiana de la glicemia. Por ejemplo, la aplicación de un protocolo de rutina constante, donde los participantes se mantienen bajo iluminación tenue, en una postura semi-reclinada y con comidas isocalóricas distribuidas de manera periódica equitativa, resulta en la inducción de picos glicémicos durante horas nocturnas²⁴. Asimismo, se han obtenido resultados similares con la aplicación de protocolos de desincronización forzada, donde se programan los patrones de ingesta alimentaria, sueño y actividad en función de ciclos distintos al marcado por el NSQ, por ejemplo, con ciclos de 20 o 28 horas²⁷.

El ciclo sueño-vigilia parece influenciar de manera especialmente poderosa la regulación de la glicemia, fundamentalmente a través de los cambios en los patrones de secreción de melatonina²⁸. Los niveles disminuidos de melatonina se han vinculado con mayor riesgo de DM2²⁹, y a la inversa, la hiperglicemia parece alterar la secreción de melatonina y la calidad del sueño³⁰. En modelos murinos se han detectado receptores de melatonina en tejidos clave en la regulación metabólica. En los hepatocitos, la melatonina parece modular la liberación de glucosa, mientras que en los adipocitos regula la captación de glucosa. Asimismo, la melatonina podría inhibir la secreción de insulina en las CBP; al igual que estimula la secreción de glucagón en los islotes pancreáticos, promoviendo la hiperglicemia³¹.

A pesar del evidente impacto de la disrupción de los ciclos circadianos en la modulación del metabolismo de la glucosa, los mecanismos subyacentes a estos efectos no han sido esclarecidos y en gran medida devienen de inferencias a partir de estudios en animales. Notoriamente, se ha reportado que los ratones knockout para CLOCK y BMAL1 desarrollan diabetes con niveles disminuidos de insulina plasmática³²; y la ablación del NSQ resulta en la pérdida de los patrones circadianos naturales de sensibilidad a la insulina, con marcada insulinoresistencia (IR) hepática³³. Asimismo, los ratones knockout para BMAL1 muestran SIIG significativamente disminuida, posiblemente debido a regulación en alza de la proteína desacopladora mitocondrial 2 (mitochondrial uncoupling protein 2; UCP2), en asocia-

ción con mayor estrés oxidativo³⁴. De manera similar, los ratones knockout para REV-ERB muestran menor SIIG, junto con disrupción en la expresión de enzimas involucradas en la adipogénesis³⁵. Por otro lado, los ratones knockout para Cry desarrollan hiperglicemia, mientras que la sobreexpresión de Cry1 en ratones diabéticos se ha asociado a reducción de la glicemia con decremento de la IR³⁶. Más allá de esto, Cry1 y Cry2 parecen potenciar la expresión de enzimas gluconeogénicas a través de cascadas moleculares no relacionadas con el mecanismo clásico dependiente de la secuencia E-box³⁷.

Aunque estos hallazgos son ampliamente ilustrativos, este tipo de estudios moleculares relacionados con los mecanismos subyacentes a la desregulación circadiana de la glicemia en humanos son aún preliminares. Sin embargo, se han identificado polimorfismos de nucleótido único disfuncionales de BMAL1, al igual que regulación a la baja de Per y Cry en pacientes con DM2¹⁹.

De manera práctica se considera que la regulación circadiana de la glucosa está subyugada a la influencia principalmente de dos zeitgebers: la luz solar y el patrón de ingesta alimentaria. La sincronización entre el NSQ y estos estímulos, al igual que la sincronización entre el NSQ y los osciladores periféricos, puede ser alterada por factores orgánicos, como las enfermedades neurodegenerativas, o la adopción de patrones conductuales ajenos al ciclo natural de 24 horas³⁸. Dichas alteraciones serían el reflejo de modificaciones en el funcionamiento de los bucles de transcripción de las proteínas circadianas, que a la vez mediarían los cambios fisiológicos propios de esta disrupción³⁹. Adicionalmente, distintos polimorfismos de los genes codificadores de las proteínas circadianas podrían facilitar o dificultar el desarrollo de estas alteraciones.

Ritmos circadianos y diabetes mellitus tipo 2 en la práctica clínica

La abundancia de evidencia clínica y preclínica de la participación de la desregulación circadiana en la etiopatogenia de la DM2 se torna especialmente alarmante al considerar la amplia adopción de estilos de vida diferentes al ciclo natural de 24 horas en el clima sociocultural actual⁴⁰. No obstante, este panorama también permite elaborar estrategias de intervención preventivas y terapéuticas enfocadas en el cuidado de los ciclos circadianos, que pueden estratificarse en tres niveles: aspectos ambientales, conductuales, y fisiológicos²⁴.

En el nivel ambiental, es esencial incrementar la exposición a luz natural durante el día, al igual que minimizar la exposición a iluminación artificial durante la noche, para prevenir la desregulación circadiana. La luz artificial con rangos de longitud de onda particulares, como la luz azulada, parece tener mayor impacto sobre la desincronización del NSQ⁴¹. Por otro lado, la fototerapia⁴² y el tratamiento con gafas con dispositivos de cancelación de las longitudes de onda deletéreas⁴³ se han utilizado en el tratamiento de

distintos trastornos de los ritmos circadianos; y podrían tener alguna utilidad en el contexto de la DM2.

Las modificaciones conductuales podrían ser especialmente útiles debido a la sencillez de su implementación, aunque la adherencia a las mismas por parte de los pacientes podría ser problemática, como ocurre en la aplicación de cambios conductuales en otras patologías⁴⁴. La promoción de hábitos alimentarios y de sueño saludables debe convertirse en una prioridad para los sistemas de salud pública. Al nivel individual, es competencia del clínico trabajar en conjunto con el paciente para diseñar rutinas diarias acopladas al ritmo circadiano natural. Estas intervenciones deben ser especialmente prominentes en la atención a poblaciones de riesgo como los trabajadores por turno, en las áreas de asistencia médica, seguridad, transporte y otros⁴⁵. En relación a la distribución de las comidas a lo largo del día, parece ser más importante su limitación a las fases de mayor actividad en el ciclo diario, en comparación con la prolongación de los períodos de ayuno⁴⁶. En efecto, en modelos animales este tipo de programación alimentaria se asocia con estabilidad del peso corporal, independientemente de la carga calórica⁴⁷. No obstante, es necesaria una mayor investigación para establecer recomendaciones formales con respecto a este punto.

Finalmente, la modificación de la fisiología circadiana mediante alternativas farmacológicas es aún un tópico controversial. Aunque el tratamiento con melatonina parece ser útil para el mejoramiento de la calidad del sueño en pacientes con insomnio⁴⁸, no existe evidencia suficiente para justificar su uso en sujetos sanos, o para el tratamiento de otras enfermedades⁴⁹. Los descubrimientos recientes de receptores de melatonina en las CBP y otros tejidos clave en la regulación del metabolismo de los carbohidratos han multiplicado el interés científico en el desarrollo de tratamientos farmacológicos para la DM2 fundamentados en los mismos⁵⁰. Este prospecto podría revolucionar la práctica clínica en relación al tratamiento de la DM2, otra posibilidad promisoriosa es la utilización de moléculas moduladoras de las proteínas circadianas, que podrían preservar la sincronización de los osciladores, o limitar el impacto o duración de la desincronización⁵¹.

Conclusiones

El estudio de la cronobiología, cronopatología y cronoterapia es un campo de investigación emergente. A pesar de encontrarse en estadios aún muy tempranos, permite vislumbrar cambios importantes en el abordaje de múltiples problemas de salud, incluyendo la DM2 y otros trastornos crónicos. Para esta meta se requiere aún mayor investigación clínica y experimental en humanos con el fin de caracterizar de manera certera la maquinaria fisiológica circadiana en nuestra especie, en base a los hallazgos en otros organismos. Esto permitiría optimizar el diseño de estrategias de intervención biológicas efectivas.

Asimismo, es importante señalar que el cuidado de los ritmos circadianos no compete sólo al personal de salud. Por el contrario, este problema demanda la participación de órganos legales y de la comunidad general, para el desarrollo y aplicación de políticas de trabajo que faciliten la preservación de los ritmos circadianos naturales. En efecto, la implementación de la cronobiología en la práctica médica exige su contemplación por parte de las autoridades de salud pública.

Referencias

1. Bollinger T, Schibler U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly*. 24 de julio de 2014;144:w13984.
2. Hida A, Kitamura S, Mishima K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *J Physiol Anthropol*. Diciembre de 2012;31(1):7.
3. Vinne V van der, Swoap SJ, Vajtay TJ, Weaver DR. Desynchrony between brain and peripheral clocks caused by CK1 δ/ϵ disruption in GABA neurons does not lead to adverse metabolic outcomes. *Proc Natl Acad Sci*. 6 de marzo de 2018;115(10):E2437-46.
4. Kurose T, Yabe D, Inagaki N. Circadian rhythms and diabetes. *J Diabetes Investig*. Junio de 2011;2(3):176-7.
5. Brainard J, Gobel M, Scott B, Koeppen M, Eckle T. Health implications of disrupted circadian rhythms and the potential for daylight as therapy. *Anesthesiology*. 2015;122(5):1170-1175.
6. 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.
7. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971 Sep; 68(9):2112-6.
8. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 8 de diciembre de 2017;14(2):88-98.
9. Diabetes [Internet]. [citado 15 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
10. Zhang P, Gregg E. Global economic burden of diabetes and its implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 1 de junio de 2017;5(6):404-5.
11. Kuhlman SJ, Craig LM, Duffy JF. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. septiembre de 2018;10(9):a033613.
12. Liu Z, Chu G. Chronobiology in mammalian health. *Mol Biol Rep*. Marzo de 2013;40(3):2491-501.
13. Münch M, Bromundt V. Light and chronobiology: implications for health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. Diciembre de 2012;14(4):448-53.
14. Santoso P, Nakata M, Ueta Y, Yada T. Suprachiasmatic vasopressin to paraventricular oxytocin neurocircuit in the hypothalamus relays light reception to inhibit feeding behavior. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. Octubre de 2018;315(4):E478-88.
15. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. Marzo de 2017;18(3):164-79.
16. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(217):3-27.
17. Miki T, Zhao Z, Lee CC. Interactive Organization of the Circadian Core Regulators PER2, BMAL1, CLOCK and PML. *Sci Rep*. 7 de julio de 2016;6:29174.

18. Zhang Y, et al. Discrete functions of nuclear receptor Rev-erbalpha couple metabolism to the clock. *Science*. 2015;348:1488–1492.
19. 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.
20. Aguilar-Arnal L, Katada S, Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. NAD(+)-SIRT1 control of H3K4 trimethylation through circadian deacetylation of MLL1. *Nat Struct Mol Biol*. 2015.
21. Li AJ, Wiater MF, Oostrom MT, Smith BR, Wang Q, Dinh TT, Roberts BL, Jansen HT, Ritter S. Leptin-sensitive neurons in the arcuate nuclei contribute to endogenous feeding rhythms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302: R1313–R1326, 2012.
22. 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* 109: 5541–5546, 2012.
23. Morris CJ, Yang JN, Scheer FA. The impact of the circadian timing system on cardiovascular and metabolic function. *Prog Brain Res*. 2012;199:337–58.
24. Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(5):282–293.
25. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes*. junio de 2001;50(6):1237-43.
26. Tan E, Scott EM. Circadian rhythms, insulin action, and glucose homeostasis: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Julio de 2014;17(4):343-8.
27. Scheer FA, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453–8.
28. Tsuneki H, Sasaoka T, Sakurai T. Sleep Control, GPCRs, and Glucose Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 1 de septiembre de 2016;27(9):633-42.
29. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin Secretion and the Incidence of Type 2 Diabetes. *JAMA*. 3 de abril de 2013;309(13):1388-96.
30. Zhu B, Hershberger PE, Kapella MC, Fritsch C. The Relationship Between Sleep Disturbance and Glycemic Control in Adults With Type 2 Diabetes: An Integrative Review. *J Clin Nurs*. Diciembre de 2017;26(23-24):4053-64.
31. Onaolapo AY, Onaolapo OJ. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: Examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 15 de julio de 2018;9(7):99-114.
32. 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* 26: 423–433, 2011.
33. 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* 62: 1102–1108, 2012.
34. Lee J, Kim MS, Li R, Liu VY, Fu L, Moore DD, Ma K, Yehchoor VK. Loss of Bmal1 leads to uncoupling and impaired glucose-stimulated insulin secretion in beta-cells. *Islets* 3: 381–388, 2011.
35. Vieira E, Marroqui L, Batista TM, Caballero-Garrido E, Carneiro EM, Boschero AC, Nadal A, Quesada I. The clock gene Rev-erbalpha regulates pancreatic beta-cell function: modulation by leptin and high-fat diet. *Endocrinology* 153: 592–601, 2012.
36. Jung-Hynes B, Huang W, Reiter RJ, Ahmad N. Melatonin resynchronizes dysregulated circadian rhythm circuitry in human prostate cancer cells. *J Pineal Res* 49: 60–68, 2010.
37. Hirota T, Lee JW, St John PC, Sawa M, Iwaisako K, Noguchi T, Pongsawakul PY, Sonntag T, Welsh DK, Brenner DA, Doyle FJ, 3rd, Schultz PG, Kay SA. Identification of small molecule activators of cryptochrome. *Science* 337: 1094–1097, 2012.
38. Farhud D, Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. Agosto de 2018;47(8):1068-76.
39. Relógio A, Westermarck 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.
40. Wright KP, Bogan RK, Wyatt JK. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Med Rev* 2013, 17(1):41–54.
41. Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis*. 2016;22:61–72. Published 2016 Jan 24.
42. Ablon G. Phototherapy with Light Emitting Diodes: Treating a Broad Range of Medical and Aesthetic Conditions in Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(2):21–27.
43. Zhao ZC, Zhou Y, Tan G, Li J. Research progress about the effect and prevention of blue light on eyes. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(12):1999–2003.
44. Leung AWY, Chan RSM, Sea MMM, Woo J. An Overview of Factors Associated with Adherence to Lifestyle Modification Programs for Weight Management in Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 16 de agosto de 2017;14(8):922.
45. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*. enero de 2019;20(1):49.
46. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. Junio de 2016;23(6):1048-59.
47. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging*. 15 de junio de 2018;4(4):345-53.
48. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*. 7 de noviembre de 2014;13:106.
49. Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Ther Adv Endocrinol Metab*. Febrero de 2013;4(1):13-24.
50. Rivara S, Pala D, Bedini A, et al. Therapeutic uses of melatonin and melatonin derivatives: a patent review (2012–2014). *Expert Opin Ther Pat*. 2015 Apr;25(4):425–441.
51. Chen Z. What's next for chronobiology and drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2 de diciembre de 2017;12(12):1181-5.