



Revisión

Artículo español

Cronodisrupción y desequilibrio entre cortisol y melatonina ¿Una antesala probable de las patologías crónicas degenerativas más prevalentes?

Chronodisruption and cortisol and melatonin imbalance, a probable prelude of most prevalent pathologies?

Cristina Simón Martín, Francisco J Sánchez-Muniz

Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, España

Resumen

En la gran mayoría de seres vivos se han demostrados variaciones fisiológicas, denominadas ritmos circadianos, que tiene lugar aproximadamente cada 24 horas. Su estudio, así como el de los procesos de sincronización con el medio que los rodea recibe el nombre de Cronobiología. En el ser humano el sistema circadiano se encuentra formado por estructuras bien diferenciadas encargadas de generar estos ritmos y de su sincronización con el medio, componiéndose principalmente por vías de entrada, relojes (central y periféricos, situados, respectivamente, en el núcleo supraquiasmático y en diversos órganos) y vías de salida. Mediante oscilaciones de 24 horas se modula la expresión de determinados genes denominados genes “reloj” o genes *CLOCK*. No obstante, pueden producirse alteraciones en el sistema circadiano llegando a provocar una perturbación del orden temporal interno respecto al del orden externo, que se conoce como cronodisrupción. Los ciudadanos de las sociedades modernas viven en ambientes muy cronodisruptivos caracterizados por estrés elevado y continuo, iluminación débil estable, termostatación constante y uniforme, tiempo de sueño irregular, baja actividad física y frecuentes comidas o picoteo constante. En este trabajo se expondrán de forma resumida la probable relación de las alteraciones de dos hormonas –melatonina y cortisol- con la cronodisrupción y con el riesgo incrementado de sufrir algunas de las enfermedades degenerativas más prevalentes: envejecimiento prematuro, cáncer, enfermedad cardiovascular y obesidad. Se sugieren pautas de estudios futuros para conocer los factores (p.ej. genéticos, epigenéticos) implicados en la cronodisrupción y su implicación en la génesis y/o empeoramiento de enfermedades degenerativas ya presentes en el individuo, así como conocer que factores hacen más susceptibles a unos individuos que a otros. Se incide que hacen falta más estudios prospectivos para conocer la fiabilidad de esa posible relación. Por último, dado que otros ritmos (circalunares, periestacionales) parecen afectar al sueño y a ciertas actividades de los seres humanos, se señala la importancia de desarrollar estudios relacionados.

Palabras clave

Cortisol; Cronobiología; Cronodisrupción; Enfermedades crónicas; Melatonina; Ritmos circadianos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frasan@ucm.es (Francisco J Sánchez-Muniz).

Recibido el 7 de octubre de 2017; aceptado el 17 de octubre de 2017.



Abstract

The existence of cyclic metabolic oscillations, taking place every 24 hours approximately, have been demonstrated in most of living systems. These variations have been called circadian rhythms. Their study as well as the synchronization processes within the surrounding medium is called Chronobiology. In humans, the circadian system is shaped by different structures as entry routes, clocks (central and peripherals, located in the suprachiasmatic nucleus and various organs, respectively) and way-out responsible for generating these rhythms and their synchronization with the environment. Through 24-hour oscillations, the circadian system modulates the expression of certain genes called *CLOCK* genes. However, some alterations have been defined in the main components of the circadian system-giving rise to disturbance in the internal temporal order of rhythms with respect to the external temporal order, originating a process known as chronodisruption. In fact citizens of big and modern cities live in very chronodisruptive environments characterized by high and continuous stress, dim stable lightning, constant thermostatization, irregular sleeping time, low physical activity, and frequent snaking. In this paper the probable relationship between two hormones –cortisol and melatonin-, the chronodisruption and the increased risk of major degenerative diseases as premature aging, cancer, cardiovascular disease and obesity are briefly summarized. Further remarks and studies in order to identify chronodisruptors and their implication on the genesis and impairment of degenerative disease are suggested. The minireview recommends ascertaining major factors (e.g. genetic, epigenetic) explaining differences in response among individuals. The convenience to study in humans the influence of other biorhythm types (e.g. circalunar, seasonal) on several physiological activities is also highlighted.

Keywords

Cortisol; Chronic diseases; Chronobiology, Chronodisruption; Circadian rhythms; melatonin; stress

Introducción

Sistema Circadiano. Organización y Cronobiología

Desde su origen la Tierra ha girado en torno a su eje generando ciclos diarios que han condicionado que los organismos que en ella viven desarrollaran sistemas que le permitieran una más fácil adaptación y respuesta a los cambios que periódicamente se pudieran producir ⁽¹⁾. En la totalidad de los animales y vegetales y en la mayoría de los microorganismos se ha constatado la existencia de una serie de cambios rítmicos en sus mecanismos de control fisiometabólico, así como diversos procesos que tienen lugar de manera periódica y previsible, que reciben el nombre de ritmos circadianos ⁽²⁾. El término circadiano deriva del latín *circa*, que significa “alrededor de” y *dies* “día” y hace mención a cambios cíclicos que se extienden durante periodos regulares de aproximadamente un día de duración. El Instituto Karolinska de Estocolmo, hace solo unos días, ha concedido el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a los estadounidenses Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young por sus descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano ⁽³⁾. No obstante, la idea de ritmicidad es conocida desde la antigüedad, siendo desde entonces ampliamente aceptada la idea de que si se quiere tener salud debe respetarse el sueño y cesar las actividades de trabajo, debiendo esperar a que el día empiece para así trabajar de forma productiva de sol a sol.

El astrónomo Jean Jacques d'Ortous DeMarian en 1729 proporcionó las primeras evidencias científicas de la existencia de un ritmo biológico que regulaba los movimientos foliares de la planta *Mimosa pudica*, demostrando que tanto los movimientos de apertura como los de cierre de sus hojas se mantenían en condiciones de oscuridad durante días ⁽²⁾. Pasaron más de dos siglos cuando Colin S. Pittendrigh estudiando los ritmos de la *Drosophila*, la mosca de la fruta, descubrió los principios en los que se asienta la cronobiología moderna. El concepto cronobiología hace referencia a tres términos griegos: *kronos*, “tiempo”; *bios*, “vida” y *logos* “estudio o tratado”; por lo que se trataría de una ciencia que estudia los ritmos biológicos de los seres vivos y aquellos procesos de sincronización que se producen en ellos a diferentes niveles de organización ⁽²⁾.

En el ser humano el sistema circadiano se encuentra formado por una trama estructural, ordenada de forma jerárquica, que se encarga de generar estos ritmos y de su sincronización con el medio que le rodea. Se compone de tres elementos principales: relojes circadianos, vías de entrada y vías de salida ^(4, 5) (Figura 1).

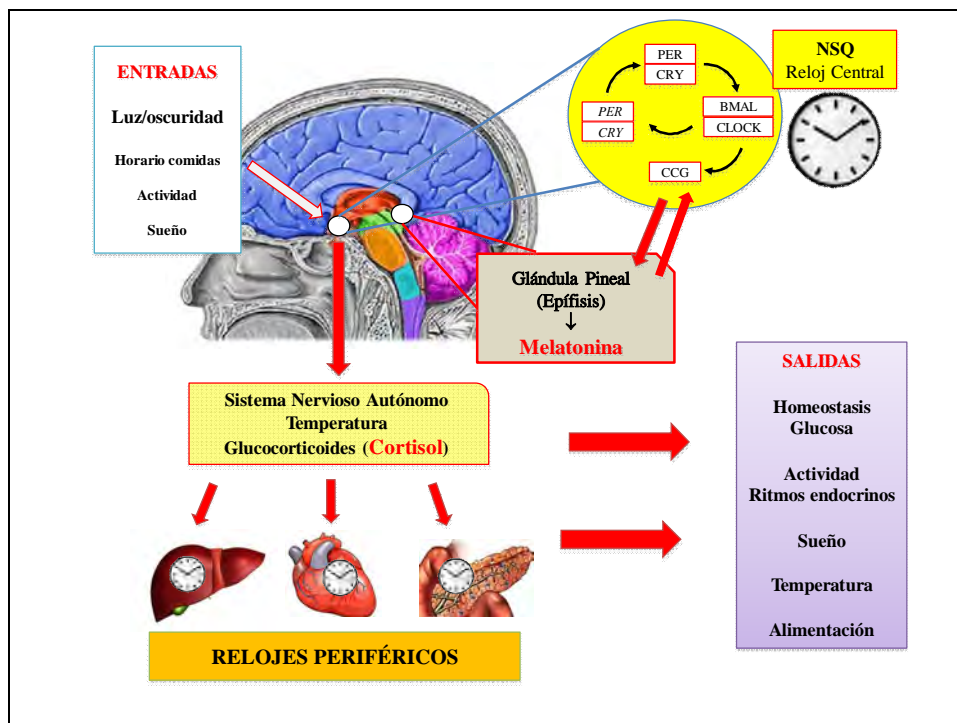


Figura 1. Organización general del sistema circadiano. Señales de entrada: los ciclos ambientales pueden sincronizar la actividad de los relojes circadianos. Relojes circadianos: la maquinaria del reloj está compuesta por un marcapasos central, localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo y por osciladores periféricos, localizados en tejidos y órganos fuera del sistema nervioso central. El NSQ envía señales sincronizadoras a los osciladores periféricos a través del sistema nervioso autónomo, señales físicas como el ritmo de temperatura y señales humorales como el cortisol y la melatonina. Salidas: los relojes circadianos son responsables de los ritmos observados en la mayoría de las variables comportamentales, fisiológicas y bioquímicas del organismo. NSQ, Núcleo supraquiasmático; *PER* o *PER*, Período; *CRY* o *CRY*, Criptocromo; *BMAL*, Receptor nuclear translocador de hidrocarburos arílicos en cerebro y músculo; *CLOCK*, Circadian Locomotor Output Cycles Kaput; *CCG*, genes controlados por el reloj. Modificado de Madrid y RoI ⁽⁴⁾

A) Relojes circadianos: El reloj central se localiza en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. Su existencia se conoce desde 1972, “reajustándose” diariamente por señales de luz/oscuridad que le llegan desde la retina, a través de las vías ópticas. De forma esquemática comentaremos que este reloj está formado por dos grupos de neuronas (activadoras e inhibitoras), que funcionan de forma rítmica y coordinada, de tal forma que cuando un grupo neuronal *funciona*, el otro *descansa* en virtud de la existencia de interneuronas inhibitorias. Entre esos genes reloj o genes *CLOCK* se encuentran aquellos elementos activadores, *CLOCK* y *BMAL1*, y elementos inhibidores, *PER* (Período 1, 2 y 3) y *CRY* (Genes Criptocromo 1 y 2) ^(1, 4, 5) (Figura 2).

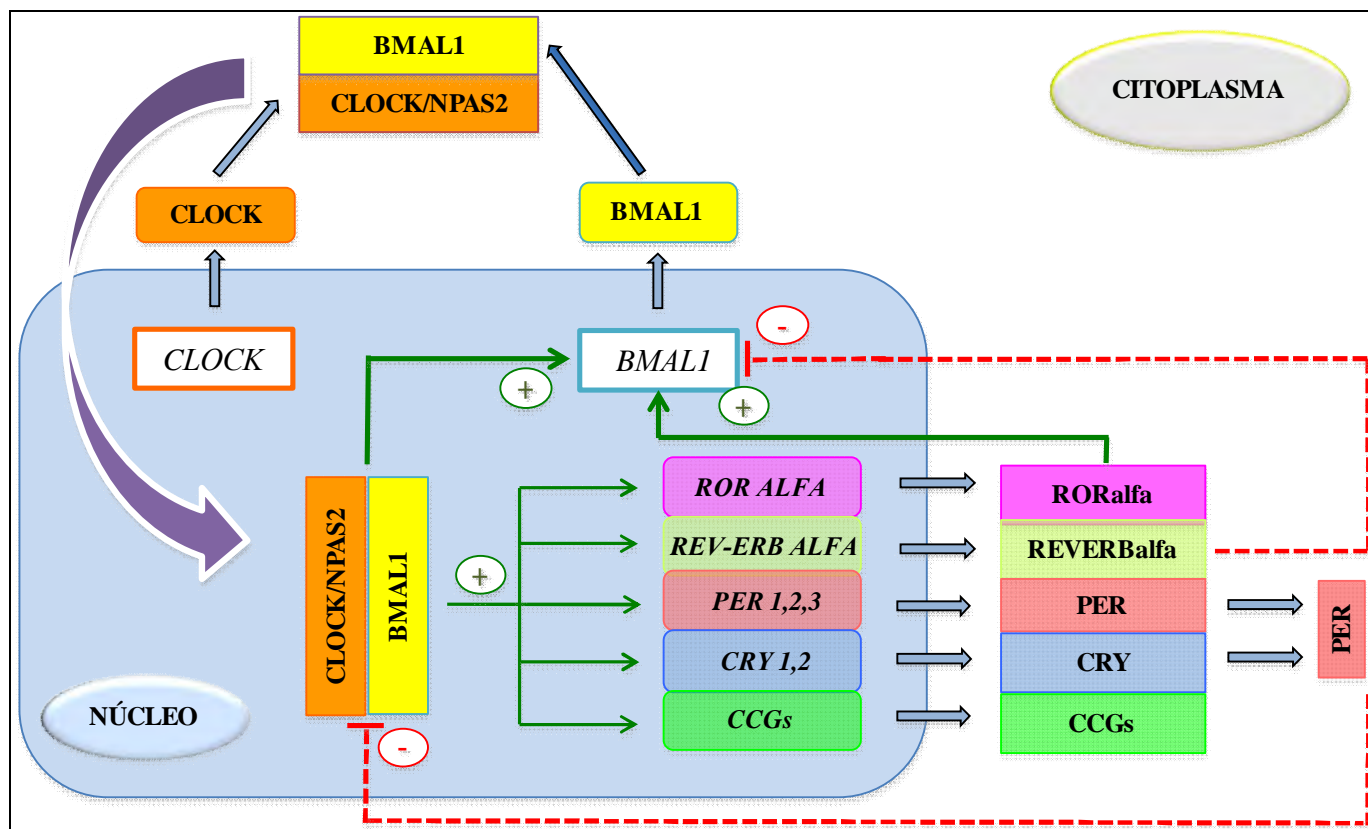


Figura 2. Maquinaria molecular del reloj circadiano. Los elementos CLOCK y BMAL1 heteromerizan en el citoplasma, formando un complejo proteico. El heterodímero se transloca al núcleo y se une sobre el promotor de determinados genes (*PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1*, *CRY2*, *REVERB-alfa*, *ROR-alfa* y muchos genes controlados por el reloj [*CCG*: *Clock Controlled Genes*]) controlando su expresión. El heterodímero CLOCK/BMAL1 además estimula la expresión del gen *Bmal1*, formando un bucle de retroalimentación positivo. Alternativamente a CLOCK, existe un homólogo, NPAS2 que se ha descrito puede compensar funcionalmente la falta de CLOCK. Por otro lado, el bucle de retroalimentación negativo está regulado principalmente por PER y CRY, que heterodimerizan en el citoplasma y se translocan al núcleo e inhibiendo la transcripción de CLOCK/BMAL1. La expresión de *BMAL1* también está controlada por REV-ERB (la inhibe) y ROR (la estimula). La regulación de la expresión de los genes *CCG* por el reloj circadiano confiere ritmicidad a los procesos moleculares y fisiológicos. Líneas sólidas verdes: estimulación. Líneas punteadas rojas: inhibición. Modificado de Sánchez-Muniz y Simón Martín⁽⁵⁾ y de Gómez-Avellán et al⁽⁷⁾.

Hay que señalar, que los componentes básicos de toda esta maquinaria molecular actúan en prácticamente todas las células mediante una compleja red de bucles de transcripción/traducción, modulando la expresión de genes y de sus productos con oscilaciones de 24 horas^(4, 6). Así, desde el 2001 se conoce que el reloj central armoniza la acción de relojes periféricos situados en órganos y tejidos como el pulmón, corazón, hígado, páncreas, riñón y tejido adiposo, entre otros, a través de la actividad del sistema nervioso vegetativo y de la secreción de hormonas^(4, 7).

B) Vías de entrada: Para que los ritmos circadianos se sincronicen con los periodos ambientales, el “reloj” debe ajustarse periódicamente a través de sincronizadores o *zeitgebers* (en alemán, “dador de tiempo”) los cuales fluctúan de forma rítmica e integran conjuntamente estas vías⁽⁴⁾. Los cambios en la relación luz/oscuridad suponen la principal señal entrante al NSQ, pero existen otras informaciones producto de la interacción del ser vivo con el medio que le rodea, que en forma de señales propioceptivas, termoceptivas, acústicas, etc. alcanzan al NSQ o a sus conexiones con otras áreas cerebrales contribuyendo al ajuste de este reloj central⁽⁸⁾. Además, el horario de las comidas y el ejercicio parecen influir principalmente en la actividad de otros relojes situados en diversos órganos del cuerpo^(2, 9). A través de las vías de entrada se pone en marcha el incremento en la expresión génica de ciertas proteínas reguladoras. Estos aspectos han sido tratados en diferentes publicaciones, por lo que debido a la extensión y enfoque del presente trabajo no discutiremos con más detalle, pero instamos a su consulta^(1, 2, 4).

C) Vías de salida: Transmiten señales temporales al resto de los efectores muchos de ellos implicados en la regulación de la temperatura corporal, de modelos de conducta y de sueño-vigilia, a ejes neuroendocrinos y a órganos

periféricos. De todos los mediadores, el mejor diferenciado es la hormona melatonina, que participa en la regulación del sueño y en la ritmicidad circadiana, estando sus síntesis sujeta al NSQ y a la acción inhibitoria de la luz, detectándose niveles más bajos de ésta por el día y máximos por la noche ⁽⁴⁾.

Cronodisrupción

En la sociedad actual ciertas situaciones como trabajo por turnos de noche, *jet-lag*, contaminación nocturna lumínica, así como acciones lúdicas durante el periodo de menor luminosidad y por tanto normal de descanso y (“*jetlag social*”) provocan que los ritmos biológicos “normales” puedan verse afectados, aspecto que se conoce como *Cronodisrupción*, es decir, la perturbación del orden temporal interno de los ritmos desde el punto de vista bioquímico, fisiológico y del comportamiento ⁽²⁾. No obstante, el propio término cronodisrupción ha sido utilizado de forma ambigua, no debiendo olvidarse que los cronodisruptores son exposiciones o efectores externos y internos, los cuales son activos cronológicamente y pueden alterar el orden temporal (organización, funciones fisiológicas y jerarquías), donde caben además agonismos, potenciaciones, antagonismos ⁽¹⁰⁾ entre los diferentes disruptores. Esta afectación provoca la desincronización entre los ritmos internos y los ciclos ambientales externos de 24 horas ⁽²⁾. Entre las causas que pueden provocar cronodisrupción ^(2, 5, 7) se encuentran alteraciones en los diferentes sistemas de control integrantes, resumidos en la Figura 1, y que comentamos a continuación:

A) Alteraciones en las entradas: La insuficiencia de luz, intensidades de luz por debajo de niveles recomendables durante el día, el exceso de luz por la noche, así como variaciones en los horarios de las comidas pueden favorecer la aparición de expresiones patológicas ⁽²⁾.

B) Modificaciones en el Oscilador central: Modificaciones en los genes “reloj” o la pérdida de sincronización de este marcapasos central con otros osciladores o marcapasos situados en órganos periféricos ⁽²⁾.

C) Afectaciones en las salidas: Errores en la secreción de hormonas como melatonina la cual participa en la comunicación del reloj central con los periféricos ⁽²⁾.

De hecho, se calcula que un 20% de los ciudadanos de las sociedades modernas pasan la mayor parte del día en ambientes muy cronodisruptivos circunscritos a espacios interiores cerrados, iluminados por luces indirectas normalmente suaves, a temperaturas templadas y uniformes. Además estos individuos tienen una baja actividad física, realizan frecuentes comidas y/o constantes picoteos y la calidad del sueño es deficiente con un número de horas dedicadas a esta actividad muy irregular. Todo ello contribuye a hacer prevalente la cronodisrupción, y que resultado de ello pueden originarse diversas patologías como afectaciones intestinales, síndrome metabólico, cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos del estado anímico y deterioro cognitivo ⁽¹¹⁻¹⁹⁾.

Regulación de las concentraciones y variaciones circadianas de melatonina y cortisol

Aunque la cronodisrupción parece tener una base multifactorial ⁽²⁾, algunas investigaciones sugieren que este proceso afecta negativamente a los niveles de melatonina y/o cortisol ⁽⁸⁾, induciendo modificaciones, a su vez, en muchos sistemas de control (p.ej. niveles de insulina y glucosa) ^(13, 20) y afectando negativamente a nuestro fisiologismo ⁽¹¹⁻¹⁹⁾.

En la Figura 1 se observa que el NSQ conexas con la epífisis, órgano neuroendocrino que produce melatonina, una hormona que presenta múltiples propiedades (reguladora inductora del sueño, antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígena, etc.) ^(1, 8). Dicha hormona actúa como un código químico durante la noche: cuanto mayor la duración de la noche mayor la secreción de dicha hormona ⁽²¹⁾. La falta de luz reduciría las entradas al sistema induciendo una mayor

producción de melatonina, la cual a su vez es un inductor de sueño, a través de poner en marcha circuitos inhibidores modulados por genes *CLOCK*. Al contrario, la presencia de energía lumínica reduciría la producción de melatonina, lo cual retrasaría o inhibiría la inducción de mecanismos implicados en el inicio y mantenimiento del sueño ^(1, 4), pero además reduciría la capacidad antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígena, etc. ^(1, 8)

Aunque muchos factores participan o son regulados por el marcapasos central, las neuronas del NSQ controlan al eje hipotálamo-hipofisario que juega un papel central en la homeostasis. A este respecto las neuronas del núcleo arcuato o arqueado producen diferentes hormonas llamadas hormonas liberadoras entre las que destacaremos por el contenido de este trabajo a la hormona liberadora de la hormona adrenocorticotropa (CRH, de sus siglas del inglés corticotropin-releasing hormone). Esta hormona es responsable de la liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH, de sus siglas en inglés adrenocorticotropic hormone) por la adenohipófisis, hormona que a su vez controla la producción y liberación de otra hormona central, el cortisol (Figura 3) ⁽²²⁾.

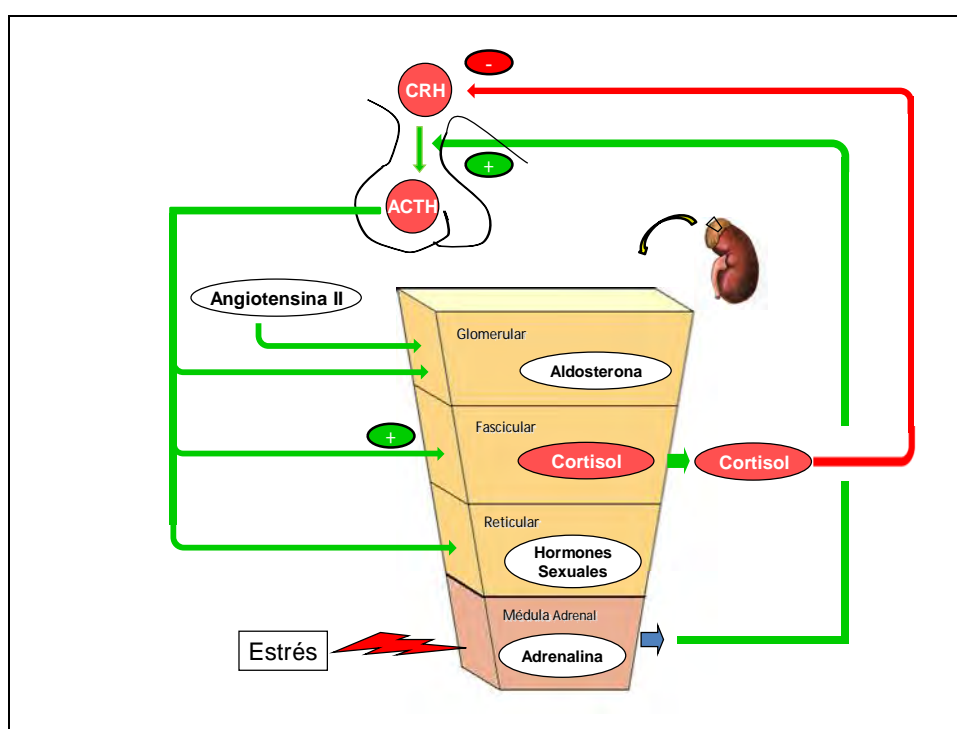


Figura 3. Localización de las hormonas esteroides y la adrenalina en la glándula suprarrenal. Se muestran los mecanismos implícitos de activación y retroalimentación negativa. CRH, hormona liberadora de corticotropina, ACTH, hormona adrenocorticotrópica. Líneas rojas, inhibición; Líneas verdes, activación. Tomado de Gesteiro Alejos et al. ⁽²²⁾

El cortisol es una hormona que regula un amplio número de funciones en respuesta al estrés. Ante una situación de alerta, las catecolaminas estimulan al hipotálamo, liberando hormonas con el fin de garantizar niveles adecuados de glucosa en plasma. Los niveles de estas hormonas se vuelven máximos a las 4 horas después de dicha alerta ^(22, 24). Por lo tanto, los glucocorticoides juegan un papel clave, junto con el sistema nervioso en la reacción de alarma. Hoy en día, se acepta que la respuesta al estrés se encuentra estrechamente asociada con la *alostasis*, un término creado por Sterling y Eyer ⁽²⁴⁾ que significa textualmente “mantener la estabilidad a través del cambio”, en la idea de que la situación de estrés se trata de una adaptación corporal a una situación desconocida que debe ser transitoria y por tanto bloqueada o detenida.

No obstante, cuando la situación de estrés se hace permanente, los niveles de glucocorticoides se elevan de forma importante durante largos periodos de tiempo, ya que el sistema de control cortisol-ACTH-CRH se hace ineficaz, y

en algunos casos aparece resistencia a los glucocorticoides produciendo elevación de los niveles de CRH, ACTH, cortisol y de otras hormonas relacionadas (Figura 4) ⁽²²⁾.

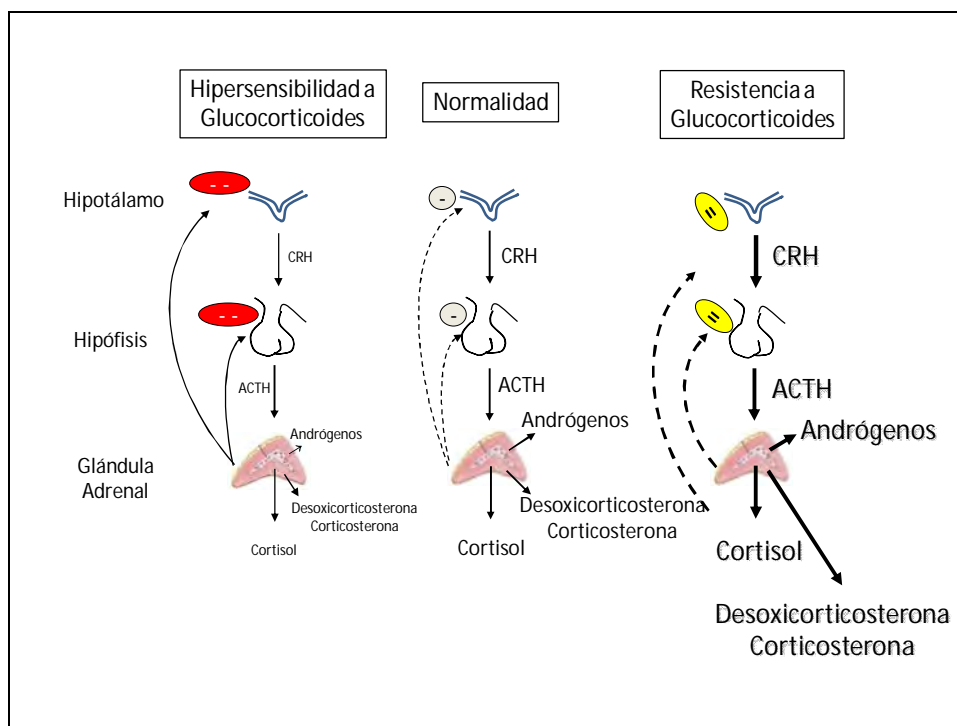


Figura 4. Mecanismos potenciales implicados en la regulación de los glucocorticoides. Se sugieren tres posibilidades. Obsérvese que la sensibilidad a los glucocorticoides en el eje hipotálamo-hipofisario-glándula adrenal y los tejidos pueden estar regulada independientemente determinando los niveles de cortisol libre en suero. La combinación de sus direcciones influye en la acción periférica neta de esta hormona. La resistencia a los glucocorticoides sería una consecuencia de la saturación de los receptores para glucocorticoides. Modificado de Gesteiro Alejos et al. ⁽²²⁾.

Cambios en el ambiente de forma permanente, llevan a disrupciones importantes en los cronorritmos, aconteciendo alarma prolongada con inducción de cambios deletéreos en el organismo. Así, la elevación de los niveles de cortisol de forma permanente o casi permanente se ha asociado con incrementos en la prevalencia de enfermedades degenerativas ^(25, 26).

La Figura 5 muestra la relación inversa entre los cronorritmos de las hormonas melatonina y cortisol. De hecho, mientras que la concentración en plasma de la primera se incrementa de forma marcada durante las horas de la tarde y principio de la noche, el cortisol muestra sus concentraciones más bajas en dichas horas. Por el contrario, los niveles de melatonina son bajos al amanecer o durante las primeras horas de la mañana (p.ej. a las 8.00 horas), mientras que los de cortisol son los más elevados; a la inversa sobre las 2:00 horas de la madrugada, los niveles de melatonina son muy elevados y los de cortisol muy reducidos ^(8, 26). Es por tanto, relativamente fácil entender o prever, que un desplazamiento de la franja horaria realizado de forma muy rápida (p.ej. viaje por avión), implicaría que los niveles de melatonina y de cortisol circulantes no se correspondan a lo que debía esperarse por las horas de luz/oscuridad. Así, la luz y su antítesis melatonina, cuando se aplican en momentos inusuales pueden alterar la ritmicidad circadiana (y también la estacional) de nuestra biología produciendo cronodisrupción ⁽¹⁰⁾. Netamente, la interacción entre luz y melatonina puede contribuir a la cronodisrupción mediante dos fenómenos: por un lado originado un cambio de fase (luz/oscuridad) en el ritmo de melatonina, y por otra suprimiendo de forma aguda la producción y liberación de melatonina por la luz con intensidad suficiente ⁽¹⁰⁾.

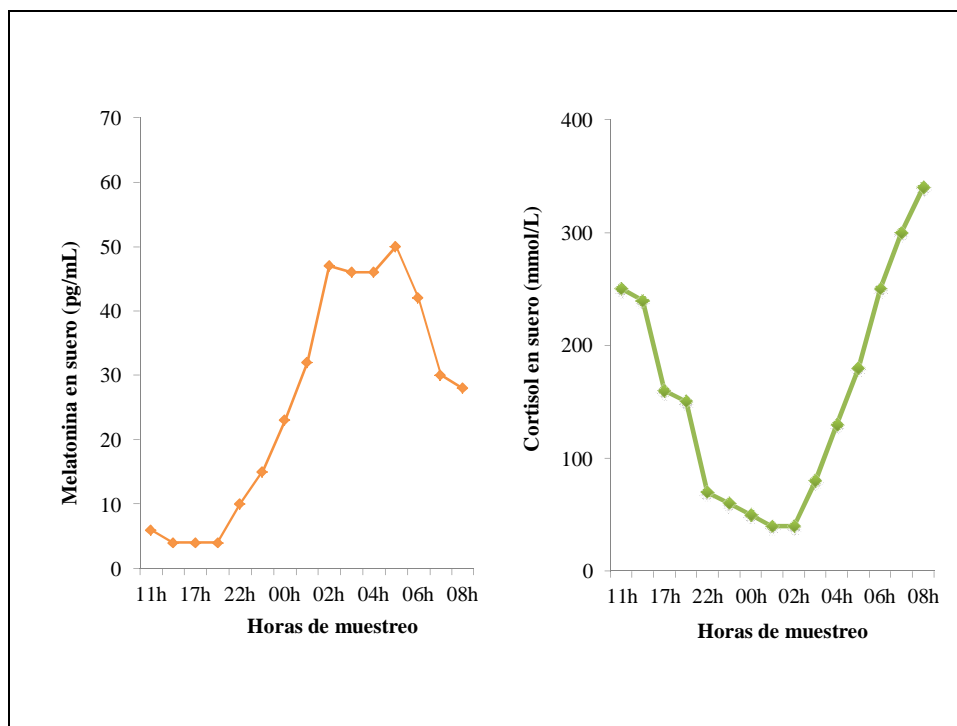


Figura 5. Reproducibilidad del patrón circadiano de la melatonina y del cortisol en plasma. Modificado de Touitou y Selmaoui ⁽²⁷⁾.

Se sabe con certeza que los trabajadores con turno de noche presentan un alto riesgo de interrupción circadiana y los efectos resultantes actúan sobre la regulación hormonal. Por su parte, la melatonina actúa a modo de señal de salida del NSQ sincronizando el entorno hormonal interno con el ciclo luz-oscuridad del entorno externo. Se produce y se segrega principalmente por la glándula pineal o epífisis que es estimulada por la oscuridad e inhibida por la luz ⁽²⁸⁾. Por lo tanto durante el período de vigilia-sueño típico del trabajador diurno, las concentraciones de melatonina en circulación son bajas durante el día y más altas durante la noche ⁽²⁸⁾.

El estudio de Mirick *et al.* ⁽⁸⁾ (Figura 6) muestra que trabajar en turno de noche se asocia con bajos niveles de 6-sulfatoximelatonina urinaria además de con un patrón de secreción de cortisol alterado mostrándose en trabajadores nocturnos niveles más altos de esta hormona. Todo ello sugiere claramente la existencia de un cierto antagonismo entre ambas hormonas y que alteraciones en sus concentraciones, así como en la sensibilidad de los tejidos y órganos diana y de los sistemas de control deben tener una gran importancia en la salud.

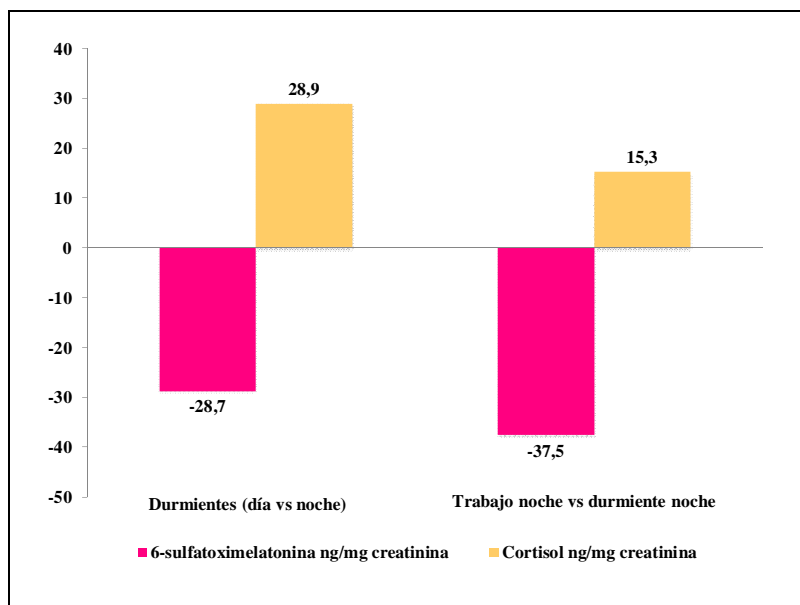


Figura 6. Resultados de análisis de regresión de niveles de melatonina y cortisol en individuos que pasan a trabajar en turnos de noche. Se valora en 185 individuos los valores de dormir durante el día vs a dormir por la noche o trabajar por la noche vs dormir por la noche. Modificado de Mirick *et al*⁽⁸⁾.

Relación entre Cronodisrupción y Enfermedades crónicas

En la Figura 7 se presenta un esquema en el que se sugiere que el agravamiento de enfermedades ya presentes en el individuo y el aumento del riesgo de padecerlas estaría íntimamente relacionado con la cronodisrupción. Según Garaulet^(2, 26), entre estas patologías podemos encontrarnos con:

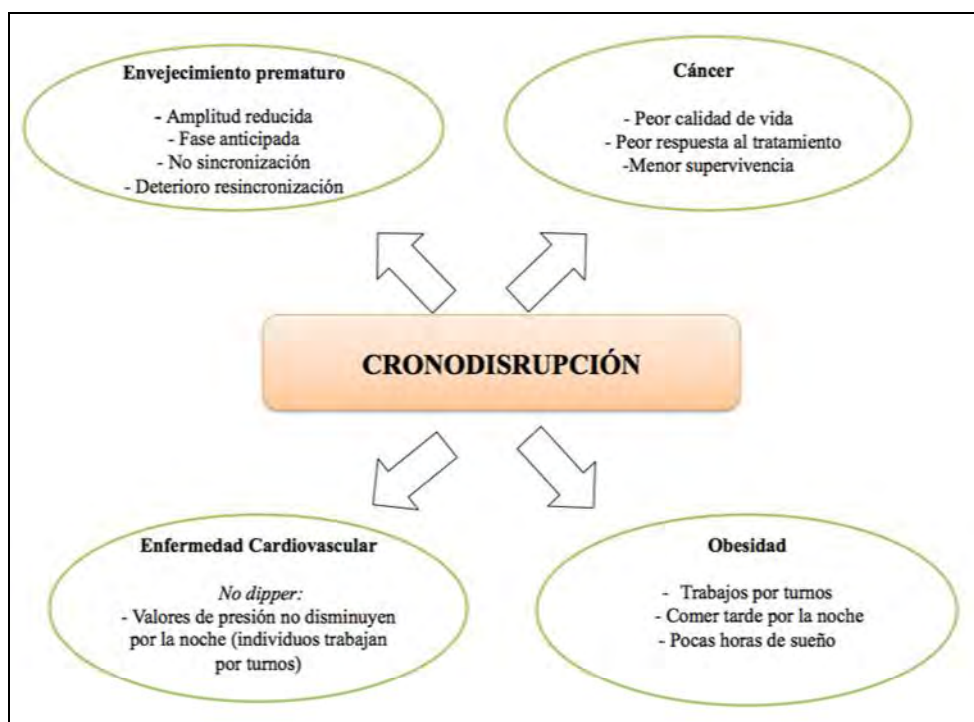


Figura 7. Mecanismos que relacionan la cronodisrupción con el envejecimiento y las patologías más prevalentes. El mecanismo inductor puede estar relacionado con las afectaciones de la duración y calidad del sueño, así como con la producción de melatonina y de otras hormonas (insulina, cortisol, etc.) que actúan modificando la expresión génica y actividad de otros relojes que intervienen en estos procesos.

- Envejecimiento prematuro. La edad afecta a la actividad del sistema circadiano pues en edades avanzadas estos ritmos se definen por presentar amplitud reducida, fase anticipada, falta de sincronización entre los ritmos y un deterioro de la habilidad para la resincronización tras un cambio de hora ⁽⁷⁾. En el adulto, se ha observado que en ciertas zonas del cerebro (p. ej. hipocampo) tiene lugar la formación de nuevas neuronas, la cual puede ser regulada por múltiples mecanismos, factores moleculares y señales, incluyendo, entre otros, factores de transcripción y regulación epigenética ⁽²⁹⁻³²⁾.

Durante la neurogénesis del adulto, neuronas quiescentes del hipocampo pueden abandonar la fase G₀ y re-entrar en el ciclo celular con el fin de producir nuevas neuronas, expresar componentes moleculares CLOCK (como PER2 y BMAL1) y mostrar un comportamiento proliferativo rítmico durante periodos de oscuridad ⁽³³⁾.

El número de células dividiéndose en el hipocampo decrece exponencialmente en la vida postnatal ⁽³³⁻³⁶⁾; no obstante, aunque el balance puede ser netamente negativo entre desaparición y neoformación de neuronas, este balance puede mejorarse netamente en la tercera edad por estimulación sensorial, ejercicio físico y aprendizaje ⁽³⁸⁾. La evidencia existente del papel del control circadiano sobre la actividad mitótica de los precursores neuronales, sostiene que sea muy probable que si se produce cronodisrupción la neurogénesis se vea afectada; siendo posible que el envejecimiento *per sé* sea un tipo de cronodisrupción. De hecho, entre otros efectos, existe evidencia de una reducción de la entrada de luz, recepción y transmisión de la luz azul ⁽³⁹⁾ y también reducción por degeneración del número y funcionalidad de las neuronas y de sus sinapsis ⁽⁴⁰⁻⁴⁵⁾.

- Cáncer. Tanto el inicio como el desarrollo de esta enfermedad son el resultado, al menos parcialmente, de la cronodisrupción. A su vez se ha observado en pacientes con cáncer colorrectal asociación entre la existencia de ritmos bien reglados y mejor calidad de vida y respuesta a la terapia, así como una mayor supervivencia ⁽⁷⁾. Recientemente surge una gran preocupación dada la evidencia que existe acerca de la relación que hay entre trabajo nocturno y riesgo de cáncer de colon, de pulmón, de páncreas ^(19, 46) y de endometrio ⁽⁴⁷⁾, entre otros. En relación con lo comentado previamente, los trabajadores que pasan al turno de noche podrían incrementar el riesgo de cáncer al perderse las propiedades bien definidas inhibitorias del crecimiento y oncostáticas de la melatonina, ya que esta hormona protege a las células contra daño al DNA y promueve reparación del DNA dañado ⁽⁴⁸⁾. Por su parte, el cortisol ejerce un efecto regulador relacionado con la inmunidad y la inflamación, y la deficiencia de cortisol puede resultar en un sistema inmunológico que no responde, mientras que un exceso del mismo suprime las respuestas inmunes ⁽⁴⁹⁾. Además los ritmos atípicos del cortisol, como los bajos niveles matinales propios de trabajadores nocturnos, se han asociado con una función metabólica deletérea ⁽⁵⁰⁾. Además, como se ha señalado anteriormente, aquellos sujetos que trabajan de noche presentan mayores niveles de cortisol, y una desregulación crónica en el ritmo circadiano, se correlaciona con niveles más altos de inflamación, la cual presenta un papel crítico en la carcinogénesis ^(51, 52).

- Enfermedad cardiovascular. El patrón circadiano normal de presión sanguínea se caracteriza por presentar valores más bajos de presión arterial por la noche, y valores máximo por la mañana, a la hora del despertar; pero hay casos en los que estos valores por la noche no disminuyen todo lo que debieran y se parecen a los valores de por la mañana y esto se ha observado por ejemplo en individuos que trabajan por turnos ⁽⁷⁾. Este patrón diferencial de individuos que reducen sus niveles por la mañana o no lo reducen ha dado lugar a la clasificación de individuos en *dipper* and *no-dipper*, siendo por tanto el riesgo de lesión vascular mucho mayor en aquellos *no-dippers*. Igualmente, puede especularse que los niveles modificados de ciertas hormonas como el cortisol afectan a los niveles de lipoproteínas aterogénicas induciendo negativamente en el perfil lipoproteico y la salud cardiovascular, ya desde etapas muy tempranas de la vida. El estrés es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. Así, es conocido que los glucocorticoides afectan de forma determinante no solo a la presión arterial sino a los niveles circulantes de lípidos (colesterol y triglicéridos) y a las lipoproteínas (de baja densidad o LDL y de alta densidad o HDL), conduciendo a un perfil lipídico y lipoproteico más aterogénico ⁽⁵³⁾. Además tienen la capacidad de disminuir la concentración de los

receptores para LDL en células hepáticas lo que conlleva un incremento de los niveles de colesterol LDL ⁽⁵⁴⁾. Por otra parte, se ha visto que al administrar glucocorticoides también se ven afectadas las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en cuanto a su producción y secreción por el hígado, viéndose ambas incrementadas lo que deriva a una situación de hipertrigliceridemia ⁽⁵⁵⁾.

- **Obesidad.** Diversos estudios de carácter epidemiológico plantean que trabajos por turnos, comer tarde por la noche, así como horas insuficientes de sueño se relacionan con un aumento del riesgo de padecer obesidad. Ciertos mecanismos metabólicos (regulación lipídica y de glucosa, y de la respuesta insulínica) se asocian con funciones circadianas pudiendo ser afectadas por la cronodisrupción y por tanto participar en el desarrollo de esta enfermedad crónica ⁽⁷⁾.

No obstante, debe recordarse que el término cronodisrupción no es todo lo concreto y específico que sería deseable ⁽¹⁰⁾; que muchos resultados publicados en este campo son en cierto modo preliminares, basados en estudios epidemiológicos, donde las conclusiones se fundamentan en asociaciones “crudas” causa-efecto y en los que no se han tenido en cuenta otros componentes que también pueden influir y que deben tratarse como covariables del proceso. Otras veces la información es limitada e indirecta, o procede de estudios realizados en grupos poblacionales relativamente pequeños y analizando aspectos muy concretos del fisiologismo, con lo que en cierto modo se pierde la idea global homeostática ⁽⁵⁶⁾. No cabe duda que las ómicas, en su más amplio espectro de aplicación y conocimiento ⁽⁵⁵⁾, constituirán una herramienta tremendamente útil para comprender la relación que nos atañe en esta mini-revisión.

Conclusiones y estudios futuros

La evidencia científica que relaciona cronodisrupción con enfermedades degenerativas probablemente (añadiendo énfasis) se base en un desbalance en la producción y concentración de los niveles de cortisol y melatonina en sangre. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 20% de la población mundial está implicado en algún tipo de trabajo a horas inusuales, incluyendo las noches, urge investigar y establecer lo antes posible, las relaciones más firmes de la cronodisrupción con la epidemia creciente de enfermedades degenerativas. No obstante, queremos recalcar que ya hace años un comité definió como probable (subrayando la palabra probable) la relación de cronodisrupción con cáncer ⁽⁵⁷⁾, en la idea de que dicha relación podría ayudar a explicar enfermedades, donde la causa se desconoce.

En la actualidad un gran porcentaje de personas toman melatonina como inductor de sueño, pero no existe un criterio educacional preciso que aconseje a estos individuos reducir aquellos factores que hacen proclive la cronodisrupción y por tanto que posibilite, en cierto modo, reducir la administración exógena de melatonina. La existencia de ciertos “horarios” que afectan en mayor cuantía la expresión génica que controla la producción de hormonas y de receptores de hormonas (p.e. insulina, cortisol) ⁽⁵⁸⁾, parece un aspecto clave a la hora de definir la cronodisrupción y poner en marcha las medidas correctoras más apropiadas para evitarla o reducirla. Aunque en términos didácticos podría aceptarse que ocurre una respuesta similar a un cambio determinado en el ambiente en la mayoría de los individuos, la respuesta individual puede ser muy diferente, existiendo sujetos muy sensibles mientras que otros son hiporrespondedores ^(5, 22). Por ello, la sensibilidad o la resistencia a los niveles de melatonina y/o cortisol, midiendo los niveles de estas dos hormonas y los de otras hormonas relacionadas o precursoras (p.ej. CRH, ACTH en el caso del cortisol) debe ser otro objetivo prioritario en el estudio de la cronodisrupción.

No debe olvidarse el origen multifactorial de las enfermedades degenerativas que posibilita hablar por ejemplo de tipos de obesidades (“metabólicamente sanas”, “metabólicamente no sanas”, “inflamatorias”, “no inflamatorias”) ^(59, 60) y que el riesgo cardiometabólico asociado a las diferentes localizaciones del exceso de tejido adiposo sea muy diferente (p.ej. obesidad de tipo ginoide vs. de tipo androide o central) ⁽⁶¹⁾. A este respecto la nutrición y muchos de sus aspectos relacionados con el acto de comer (hora, volumen, frecuencia, lugar donde se desarrollan) y sus resultantes

fisiometabólicas (p.ej. concentración de sustratos) pueden considerarse un arma de doble filo, ya que tanto contribuyen a paliar muchos aspectos negativos relacionados con la cronodisrupción como a agravarlos. Urge por tanto investigar qué “biomarcadores” (p.ej. polimorfismos genéticos) explican con mayor potencia estadística que algunos individuos sean más sensibles que otros a la cronodisrupción^(5, 26, 58). Particularmente creemos que el estudio detallado del papel de la nutrición sobre los genes *CLOCK* y su papel mediador de algunos biomarcadores de obesidad y de otras enfermedades degenerativas será cuerpo de doctrina en la planificación futura de dietas terapéuticas de precisión⁽⁶²⁾. Sin duda este aspecto requiere de muchos más estudios y revisiones, debiendo analizarse las posibles interacciones de la dieta y sus componentes con polimorfismos de genes asociados con el sistema circadiano y con otros de reconocido papel en la obesidad y otras enfermedades degenerativas^(58, 63-65).

No cabe duda que el Premio Nobel de 2017 en Medicina⁽³⁾ no ha hecho nada más que reconocer la importancia de la existencia de los ritmos circadianos y su relación con un sistema de genes *CLOCK* y que muchos estudios futuros serán necesarios para avalar la relevancia de estos sistemas de control en la salud. No obstante, creemos que otros sistemas de control, también sujetos a ritmos potencialmente menos potentes (ciclos estacionales, circalunares)^(66, 67), también deberán ser objeto de estudio en un futuro muy próximo con la finalidad de acuñar marcadores multidiana precisos, manejables y asequibles en el tratamiento de las patologías más prevalentes.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente subvencionado por el proyecto AGL2014-53207-C2-2-R

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Terzibasi-Tozzini E, Martínez-Nicolas A, Lucas-Sánchez A. The clock is ticking. Ageing of the circadian system: From physiology to cell cycle. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 70: 164-176.
2. Garaulet Aza M. La cronobiología, la alimentación y la salud. *Nutrición y Salud*. 2015; 27(8): 101-121.
3. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vacas LV. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Medicine [En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Medicina de 2017]. *JONNPR* 2017; 2(11):577-580. DOI: 10.19230/jonnpr.1891.
4. Madrid JA, Rol MA. Ritmos, relojes y relojeros. Una introducción a la cronobiología. *Rev Eubact* 2015; 33: 1-7.
5. Sánchez Muniz FJ, Simón Martín C. Clock Genes, chronodisruption, nutrition and obesity. *Curr Res Diabetes Obes J* 2017; 3(2): CRDOJ.MS.ID.555607.
6. Aguilar-Roblero R, Guadarrama P, Mercado C, Chávez JL. El núcleo supraquiasmático y la glándula pineal en la regulación de los ritmos circadianos en roedores. Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México, 2004.
7. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(1): 50-61.
8. Mirick DK, Bhatti P, Chen C, Nordt F, Stanczyk FZ, Davis S. Night shift work and levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(6): 1079-1087.
9. Golombek DA. El ciclo sueño-vigilia. *Cronobiología humana*. Buenos Aires: Editorial Universidad de Quilmes, 2002.

10. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009; 46: 245-247.
11. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: Relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853–1859.
12. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 2006; 17(4): 539-545.
13. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology: influences on metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2010; 4(1): 15-23.
14. Gronfier C, Wright KP, Kronauer RE, Czeisler CA. Entrainment of the human Circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(21): 9081-9086.
15. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27.485 people. *Occup Environ Med* 2001; 58(11): 747–752.
16. Middleton B, Stone BM, Arendt J. Human circadian phase in 12:12 h, 200: <8 lux and 1000: <8 lux light dark cycles, without scheduled sleep or activity. *Neurosci Lett* 2002; 329(1): 41–44.
17. Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med Hypotheses* 2004; 63(4): 588–596.
18. Rodrigues Menezes MC, Nogueira Pires ML, Benedito-Silva AA, Tufik S. Sleep parameters among offshore workers: an initial assessment in the Campos Basin Rio de Janeiro, Brazil. *Chronobiol Int* 2004; 21(6): 889–897.
19. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willet WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health studies. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(11): 825–828.
20. Pascual-Leone Pascual AM, Goya Suárez L. Metabolic syndrome and perinatal development: corticoadrenal alterations. En: *Perinatal development: origin of adult pathologies*. Pascual-Leone AM, Medina JM (eds.) Madrid: Fundación Ramón Areces, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia, 2008; pp. 27–76.
21. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer W, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999; 284 (5423): 2177-2181.
22. Gesteiro Alejos E, Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Hypercortisolaemia and hyperinsulinaemia interaction and their impact upon insulin resistance/sensitivity markers at birth. En: *Umbilical cord blood banking for clinical application and regenerative medicine*. Mauricio AM (ed.) InTech. Rijeka, Croatia 2017; pp. 70-98. <http://dx.doi.org/10.57782/64946>.
23. Pascual-Leone Pascual AM. Brain effects of steroids: present knowledge of the stress response and its implication in behaviour. In: Pascual-Leone AM, Medina JM, eds. *Brain effects of hormones*. Madrid: Fundación Ramón Areces, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia. 2010; pp. 33-85.
24. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: *Handbook of life stress, cognition and health*. Fisher S, Reason J (eds.) Wiley. New York. 1998, pp. 629-649.
25. Van de Werken M, Booji SH, Van der Zwan E, Simons MJP, Gordijn MCM, Beersma GM. The biological clock modulates the human cortisol response in a multiplicative fashion. *Chronobiol Int* 2014; 31(4): 572-580.
26. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(12): 1667-1683.
27. Touitou Y, Selmaoui B. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14(4): 381-399.
28. Wurtman RJ, Axelrod J. The pineal gland. *Sci Am* 1965; 213: 50-60.
29. Ma DK, Marchetto MC, Guo JU, Ming GL, Gage FH, Song H. Epigenetic choreographers of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1338–1344.

30. Mu Y, Lee SW, Gage FH. Signaling in adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20(4): 416–423.
31. Ninkovic J, Götz M. Signaling in adult neurogenesis: from stem cell niche to neuronal networks. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17(3): 338–344.
32. Sun J, Sun J, Ming GL, Song H. Epigenetic regulation of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Eur J Neurosci* 2011; 33(6): 1087–1093.
33. Bouchard-Cannon P, Mendoza-Viveros L, Yuen A, Kærn M, Cheng HY. The circadian molecular clock regulates adult hippocampal neurogenesis by controlling the timing of cell-cycle entry and exit. *Cell Rep* 2013; 5(4): 961–973.
34. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153(6): 1219–1227.
35. Pekcec A, Baumgärtner W, Bankstahl JP, Stein VM, Potschka H. Effect of aging on neurogenesis in the canine brain. *Aging Cell* 2008; 7(3): 368–374.
36. Ben Abdallah NM, Slomianka L, Vyssotski AL, Lipp HP. Early age-related changes in adult hippocampal neurogenesis in C57 mice. *Neurobiol Aging* 2010; 31(1): 151–161.
37. Ziebell F, Martin-Villalba A, Marciniak-Czochra A. Mathematical modelling of adult hippocampal neurogenesis: effects of altered stem cell dynamics on cell counts and bromodeoxyuridine-labelled cells. *J R Soc Interface* 2014; 11(94): 20140144.
38. Kempermann G. *Adult neurogenesis 2*. Oxford University press. 2011.
39. Turner PL, Mainster MA. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(11): 1439–1444.
40. Tsukahara S, Tanaka S, Ishida K, Hoshi N, Kitagawa H. Age-related change and its sex differences in histoarchitecture of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus of F344/N rats. *Exp Gerontol* 2005; 40(3): 147–155.
41. Bertini G, Colavito V, Tognoli C, Seke Etet PF, Bentivoglio M. The aging brain: neuroinflammatory signaling and sleep-wake regulation. *Ital J Anal. Embryol* 2010; 115(1-2): 31–38.
42. Nygard M, Hill RH, Wikstrom MA, Kristensson K. Age-related changes in electrophysiological properties of the mouse suprachiasmatic nucleus in vitro. *Brain Res Bull* 2005; 65(2): 149–154.
43. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, et al. Age-related decline in circadian output. *J Neurosci* 2011; 31(28): 10201–10205.
44. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2007; 8(6): 623–636.
45. Nakamura TJ, Nakamura W, Tokuda IT, Ishikawa T, Kudo T, Colwell CS, et al. Age-related changes in the circadian system unmasked by constant conditions. *eNeuro* 2015; 2(4): e0064-15.2015 1-10.
46. Parent M, El-Zein M. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012; 176(9): 751-759.
47. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007; 67(21): 10618–10622.
48. Blask DE, Sauder LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002; 2(2) 113-132.
49. Munck A, Naray-Fejes-Toth A. Glucocorticoid action. en: DeGroot L. (ed.). *Endocrinology*. 3rd. DeGroot L. (ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1995; pp. 1642-1654.
50. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular

- disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000; 247(2): 188–197.
51. DeSantis AS, DiezRoux AV, Hajat A, Aiello AE, Golden SH, Jenny NS, et al. Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(7): 1009–1018.
52. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860–867.
53. Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovasc Res*. 2004; 64(2): 217-226.
54. Rainey WE, Rodgers RJ, Mason JI. The role of bovine lipoproteins in the regulation of steroidogenesis and HMG-CoA reductase in bovine adrenocortical cells. *Steroids* 1992; 57(4): 167-173.
55. Brindley DN. Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(Suppl. 1): S69-75.
56. Sánchez-Muniz FJ. Theory, evidence, fraud and scientific rigor. A brief reflection [Teorías, evidencias, fraude y rigor científico. Una breve reflexión]. *JONNPR* 2017; 2(10): 431-434.
57. Strait K, Baan R, Grose Y et al. On behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1065-1067.
58. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Muñoz S, Oyarce S, Muñoz K, et al. Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies: a review of the literature. *Int J Endocrinol* 2016; 2016:2746909. doi: 10.1155/2016/2746909.
59. García-Quismondo A. Obesos “metabólicamente sanos” vs. obesos “metabólicamente enfermos”. En: IV Curso avanzado sobre obesidad y síndrome metabólico. Sánchez-Muniz FJ. (Coordinador). Monografía Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España. En prensa.
60. Serranos-Ríos M, Cascales Angosto M, Martínez Larrad MT. La epidemia de obesidad. The obesity pandemic. The pathophysiological links: endocrine adipose cell dysfunction, inflammation and insulin resistance [El vínculo fisiopatológico: disfunción endocrina en el adipocito, inflamación y resistencia a la insulina]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 182-194.
61. Sánchez-Muniz FJ. Obesity: a serious public health problem [La obesidad un grave problema de Salud Pública]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 6-26.
62. Cuervo M, Goñi L, Martínez JA. Nutrición de precisión en el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico. En: IV Curso avanzado sobre obesidad y síndrome metabólico. Sánchez-Muniz FJ. (Coordinador). Monografía Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España. En prensa.
63. Corella D, Coltell O, Ordovás JM. Genetics and epigenetics of obesity [Genética y epigenética de la obesidad]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 129-136.
64. Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Castañer O, Arós F, Lapetra J, et al. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15:4. doi: 10.1186/s12933-015-0327-8.
65. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34.
66. Pierre K, Schlesinger N, Androulakis IP. The hepato-hypothalamic-pituitary-adrenal-renal axis: Mathematical modeling of cortisol's production, metabolism, and seasonal variation. *J Biol Rhythms* 2017; 748730417729929. doi: 10.1177/0748730417729929.
67. Raible F, Takekata H, Tessmar-Raible K. An overview of monthly rhythms and clocks. *Front Neurol* 2017; 8:189. doi: 10.3389/fneur.2017.00189. eCollection 2017.