

Explorando la relación entre el confinamiento, ritmos circadianos y la resistencia a la insulina

Exploring the relationship between confinement, circadian rhythms, and insulin resistance

 Cristóbal Espinoza Díaz;  Pedro Méndez Cordero;  Andrés Vázquez Castillo;  Karen Moreno Choez;  Darío Cocha Nauñay;  Priscila Inca Freire;  Norma Elizabeth Pilataxi;  Freddy Chango Cando

¹Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Proyecto Latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

³Master en Seguridad y Salud Ocupacional. Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Ecuador.

***Autor de correspondencia:** Cristóbal Espinoza Díaz, Médico General. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 593 98 771 4626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Recibido: 08/10/2020

Aceptado: 09/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4379109>

Resumen

A pesar de las altas cifras de casos de COVID-19 a nivel mundial, el volumen de individuos afectados por esta pandemia no se limita a las personas infectadas. Notablemente, sus repercusiones se extienden a la población general, tanto en el plano físico como mental. Las medidas de aislamiento social, si bien efectivas, obligan a los individuos a cambiar drásticamente su rutina diaria al verse sometidos a un estado de confinamiento, una situación de alto estrés. De manera aditiva y sinérgica, todos estos factores tienen consecuencias en la salud al alterar sus ritmos circadianos, fenómeno conocido como “cronodisrupción”. Esto se asocia con mayor riesgo de diversos trastornos cardiometabólicos. La insulinoresistencia (IR) es un componente fisiopatológico clave en este contexto. La cronodisrupción parece favorecer el desarrollo de IR a través de alteraciones en su señalización en distintos tejidos periféricos. Además, podría estar vinculada con toxicidad pancreática directa. Esto estaría mediado por disrupciones en la expresión de genes circadianos y alteraciones en la actividad del NÚCLEO supraquiasmático del hipotálamo y la melatonina. El objetivo de esta revisión es describir los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la cronodisrupción experimentada por los individuos sometidos a periodos de confinamiento y el desarrollo de IR.

Abstract

Despite the high incidence of COVID-19 cases worldwide, the volume of subjects affected by the pandemic is not limited to subjects with the infection. Notably, their repercussions extend to the general population, in both physical and mental aspects. Social distancing measures, although effective, implicate drastic changes in people's daily routines upon confinement, a high-stress situation. Additively and in synergy, these factors bear consequences on health by altering circadian rhythms, a phenomenon known as “chronodisruption”. It is associated with a greater risk of various cardiometabolic disorders. Insulin resistance (IR) is a key pathophysiologic component in this scenario. Chronodisruption appears to favor the development of changes in its signaling in peripheral tissues. Furthermore, it may be linked with direct pancreatic toxicity. This may be mediated by disorders in the circadian gene expression, and alteration in the functionality of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus and melatonin. The objective of this review is to describe the possible pathophysiological mechanisms involved in the chronodisruption seen in individuals in confinement and the development of IR.

Keywords: Confinement, social distancing, circadian rhythms, chronodisruption, insulin resistance.

Introducción

A pesar de las altas cifras de casos de COVID-19 a nivel mundial, el volumen de individuos afectados por esta pandemia no se limita a las personas infectadas. Notablemente, sus repercusiones se extienden a la población general, tanto en el plano físico como mental. Esto podría estar estrechamente vinculado con las medidas implementadas por cada gobierno para disminuir el número de contagios y contener la pandemia. Estas, si bien efectivas, obligan a los individuos a cambiar drásticamente su rutina diaria al verse sometidos a un estado de confinamiento, junto con el estrés prolongado implicado^{1,2}.

Durante estos periodos de aislamiento las personas disminuyen su nivel de actividad física realizada y la exposición a la luz solar, adoptando hábitos más sedentarios y dietas inadecuadas que los predisponen al desarrollo o empeoramiento de distintas enfermedades crónicas³. Se observa además una tendencia a dormir y despertarse en horas más tardías que lo habitual, pasando más tiempo en cama, pero reportando una desmejora en la calidad del sueño, especialmente en los individuos con altos niveles de estrés, depresión y ansiedad. Esto se ha asociado con la sensación de pérdida del sentido del tiempo y el uso incrementado de dispositivos digitales⁴. Asimismo, experimentan mayores niveles de estrés relacionados con la exposición continua a las noticias mundiales sobre las repercusiones económicas y laborales de la pandemia, además de cambios en el abordaje del cuidado y educación de los hijos, conflictos familiares y varios otros aspectos^{5,6}. De manera aditiva y sinérgica, todos estos factores tienen consecuencias en la salud de los individuos al alterar sus ritmos circadianos, fenómeno conocido como “cronodisrupción”^{7,8}.

Los ritmos circadianos juegan un papel importante en la fisiología normal del organismo. Cuando los procesos fisiológicos como los patrones de sueño son alterados, tiende a elevarse el riesgo de diversas enfermedades, incluyendo trastornos metabólicos y cardiovasculares. Entre ellos la hipertensión, diabetes mellitus y síndrome metabólico^{9,10}, entidades que comparten la insulinoresistencia (IR) como componente fisiopatológico^{11,17}. El objetivo de esta revisión es describir los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados en la cronodisrupción experimentada por los individuos sometidos a periodos de confinamiento y el desarrollo de IR.

RITMOS CIRCADIANOS Y CONFINAMIENTO

En cada organismo vivo se llevan a cabo MÚLTIPLES procesos biológicos de forma periódica y predecible, conocidos como “ritmos biológicos”. Entre ellos, aquellos cuya frecuencia es de aproximadamente 24 h (1 día) reciben el nombre de “ritmos circadianos”¹⁸. Estos procesos son regulados por diferentes proteínas denominadas “relojes circadianos”, las cuales se encuentran distribuidas en prácticamente todos los tejidos¹⁹. A su vez, dichos relojes son

coordinados por el NÚCLEO supraquiasmático (NSQ), el cual es sincronizado todos los días por diferentes estímulos externos como la ingesta de comida y la actividad física²⁰. Sin embargo, el principal sincronizador del NSQ es la exposición a estímulos de luz/oscuridad, que a través de la vía retino-hipotalámico-pineal regula la secreción de melatonina^{21,22}, una hormona que juega un papel clave en la regulación del sueño²³.

A nivel molecular, este sistema consiste en un conjunto de proteínas, donde el heterodímero BMAL1: CLOCK va a favorecer la transcripción de las proteínas PER y CRY. Estas ÚLTIMAS se acumulan en el citoplasma durante el día y forman complejos necesarios para poder entrar nuevamente al NÚCLEO y ejercer una retroalimentación negativa sobre el heterodímero CLOCK: BMAL1, disminuyendo la transcripción de PER y CRY durante la noche. Posteriormente, dichas proteínas deben ser fosforiladas por la acción de la caseína quinasa 1 (CK1) ϵ / δ y AMPK1 y CSK3 β respectivamente, y luego degradadas y eliminadas del NÚCLEO hacia el final de la noche para permitir la transcripción de BMAL1 por retroalimentación positiva, iniciando nuevamente el ciclo¹⁸. Estos periodos regulares de transcripción de genes son responsables de mantener un tiempo adecuado entre los procesos de producción y degradación de proteínas, síntesis y reparación del ADN dañado, y la actividad mitocondrial^{24,25}. Las funciones de todos los órganos periféricos están coordinadas por el NSQ mediante el sistema nervioso autónomo y señales endocrinas, que son indispensables para el correcto funcionamiento del organismo²⁶.

No obstante, durante periodos de confinamiento estos procesos se ven alterados. Como se mencionó anteriormente, los estímulos lumínicos son un factor clave para la producción de melatonina, sin embargo, esto va a depender de la intensidad, tipo y duración de la exposición. En este sentido, la exposición a luz durante la noche, especialmente a partir de la media noche, resulta en la inhibición total de la secreción de esta hormona debido a la sobreestimulación lumínica. AÚN la exposición a la luz de baja intensidad emitida por los teléfonos, computadoras, televisores y otros dispositivos tecnológicos son capaces de interferir con el reloj circadiano, retrasando y disminuyendo la secreción de melatonina^{27,28}. Es por ello que el uso inapropiado de las redes sociales puede condicionar un marcado efecto negativo en la conciliación, mantenimiento y calidad del sueño de los individuos. Esto toma especial relevancia en el contexto de la pandemia, puesto que estos medios se han convertido en una vía alternativa de comunicación efectiva, con amplia recepción en auge^{4,29}.

Por otro lado, históricamente se ha reportado una alta prevalencia de estrés y ansiedad en las personas aisladas como medida de protección ante enfermedades infecciosas, tanto durante como después del confinamiento^{30,6}. Las mujeres y estudiantes parecen ser algunos de los grupos demográficos más profundamente afectados³¹. A su vez, diversos estudios en ratones han demostrado que la exposición a circunstan-

cias estresantes puede causar cronodisrupción al alterar la expresión de las proteínas PER y CRY^{32,33}. Se ha observado que durante circunstancias de estrés agudo y subagudo, sea fisiológico o psicológico, el funcionamiento de los relojes circadianos periféricos se ve alterado. Se plantea que esto se debe a la activación de los ejes hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y simpático-adreno-medular (SAM), mediante la acción de los glucocorticoides y las catecolaminas³⁴. Por otro lado, la exposición crónica a estresores suele tener un efecto a nivel del NSQ por medio de vías indirectas. Sin embargo, la magnitud del desajuste dependerá de varios factores como la duración, hora y el tipo de estresor^{35,33}.

Finalmente, la actividad física durante el día —pero no en la noche— ha demostrado tener un efecto positivo en los ritmos circadianos. Se ha evidenciado que logra contrarrestar la desregulación asociada a la exposición continua a estímulos lumínicos y trabajos nocturnos^{36,37}. No obstante, este tipo de actividades y por lo tanto sus beneficios tienden a verse disminuidos en las personas sometidas a confinamiento debido a la falta de un espacio adecuado³⁸.

CRONODISRUPCIÓN E INSULINORRESISTENCIA

Los ritmos circadianos regulan diferentes funciones, como la temperatura corporal, presión arterial, secreción de melatonina y cortisol, actividad del sistema nervioso autónomo y el metabolismo energético³⁹. Por ende, no es de extrañar que un número considerable de recientes estudios hayan demostrado una relación muy cercana entre las alteraciones del ritmo circadiano y el desarrollo de varias enfermedades cardiometabólicas^{9,40}. Bien es sabido que la tolerancia a la glucosa presenta un patrón biológico, disminuyendo gradualmente a medida que transcurre el día. El efecto que implican los patrones conductuales, como los ciclos de sueño-vigilia y alimentación-ayuno sobre el sistema circadiano y la tolerancia a la glucosa en los humanos es muy prominente. La cronodisrupción parece afectar de forma negativa el funcionamiento de la célula β pancreática y la sensibilidad a la insulina; siendo la IR el principal mecanismo implicado⁴¹.

Los fenómenos de cronodisrupción parecen favorecer la IR a través de la desincronización de los relojes periféricos. En este sentido, se ha demostrado que polimorfismos de CLOCK y BMAL1 están asociados al desarrollo de IR en pacientes hipertensos. Los procesos de transcripción involucrados parecen ser mediados por la interacción con otra proteína, la sirtuina1 (Sirt1)⁴². Esta es una desacetilasa que actúa sobre CLOCK y PER2 para regular el reloj circadiano, ejerciendo un importante papel regulador en la sensibilidad a la insulina en los distintos órganos blanco de esta hormona⁴³. Tal es el caso del tejido muscular esquelético, donde estudios en ratones han demostrado que la regulación en baja de ambos genes está asociada a la disminución de la captación de glucosa, mientras que la interacción CLOCK-BMAL1-SIRT1 previene la IR⁴³. Se han documentado resultados similares en tejido hepático⁴⁴.

Otro mecanismo mediante el cual la cronodisrupción fomenta el desarrollo de IR es la alteración en la secreción de diferentes hormonas, especialmente la melatonina⁴⁵. Esta se secreta principalmente durante la noche y su secreción se ve suprimida durante la privación del sueño y ante la exposición a estímulos lumínicos⁴⁶. Más allá de esto, se ha evidenciado que la melatonina está implicada en la regulación de los patrones de diferentes procesos fisiológicos, como el metabolismo de la glucosa⁴⁷. Esto ocurre no sólo a través de la acción directa de dicha hormona sobre los relojes circadianos periféricos⁴⁸, sino que también incluye su interacción con los receptores de melatonina tipo 1 (MT1 o MTNR1) y tipo 2 (MT2 o MTNR1b). Además de ser expresados en el NSQ, estos receptores también se han identificado en diferentes tejidos, incluyendo las células β del páncreas⁴⁹. Al interactuar con su receptor MT2 a través de la vía PI3K/AKT y MEK/ERK, la melatonina favorece el crecimiento y supervivencia de las células. Puesto que la disrupción del sueño y la exposición a estímulos lumínicos se han visto asociadas con la secreción de melatonina, se plantea que la IR puede ser resultado de la cronodisrupción y subsecuente disminución en la secreción de la melatonina⁴⁵.

En lo que respecta a MT1, son pocos los estudios que se han llevado a cabo, pero se ha reportado en modelos de ratones knockout para MT1 que la actividad del mismo influye en el metabolismo de la glucosa⁵⁰. El mecanismo subyacente no está completamente dilucidado, pero se ha observado que en dichos ratones existe una marcada disminución de la sensibilidad a la insulina en el tejido esquelético, adiposo blanco y hepático, mediante la regulación transcripcional de las subunidades de PI3K y su actividad. Esto sugiere que la producción nocturna de melatonina es necesaria para modular la sensibilidad a la insulina durante el día⁵¹.

Por último, debido a que la alteración de los ritmos circadianos también afecta los sistemas HPA y SAM, la actividad reguladora de sus hormonas a nivel central y periférico se ve alterada. La exposición sistémica inadecuada a glucocorticoides y catecolaminas acarrea alteraciones de distintas funciones fisiológicas⁵². En efecto, se ha reportado que, en el contexto de la cronodisrupción, las concentraciones anómalas de cortisol se asocian poderosamente con la IR y la hiperinsulinemia^{53,54}.

Conclusiones

Es evidente que los periodos de confinamiento pueden alterar el comportamiento de los individuos y generar una disrupción de sus ritmos circadianos al adoptar hábitos sedentarios y verse sometidos a altos niveles de estrés diario. Esto a su vez, presenta repercusiones en la salud de los mismos al interferir con el correcto funcionamiento de su organismo, haciéndolos susceptibles al desarrollo y/o empeoramiento de enfermedades. De hecho, cada día se suma más evidencia de la relación existente entre la cronodisrupción y el desarrollo de IR, un eslabón clave en el desarrollo y

progresión de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Esto destaca la necesidad de abordar esta problemática y tomar medidas preventivas durante la actual pandemia.

Referencias

- Zhang SX, Wang Y, Rauch A, Wei F. Unprecedented disruption of lives and work: Health, distress and life satisfaction of working adults in China one month into the COVID-19 outbreak. *Psychiatry Res.* 2020;288:112958.
- Odriozola-González P, Planchuelo-Gómez Á, Irurtia-Muñiz MJ, de Luis-García R. Psychological symptoms of the outbreak of the COVID-19 crisis and confinement in the population of Spain [Internet]. *PsyArXiv*; 2020 [citado el 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://osf.io/mq4fg>
- Lippi G, Henry BM, Bovo C, Sanchis-Gomar F. Health risks and potential remedies during prolonged lockdowns for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagn Berl Ger.* 2020;7(2):85–90.
- Cellini N, Canale N, Mioni G, Costa S. Changes in sleep pattern, sense of time, and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy [Internet]. *PsyArXiv*; 2020 [citado el 5 de mayo de 2020] p. 1–12. Disponible en: <https://osf.io/284mr>
- de Quervain D, Aerni A, Amini E, Bentz D, Coyne D, Gerhards C, et al. The Swiss Corona Stress Study [Internet]. *Open Science Framework*; 2020 [citado el 5 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://osf.io/jqw6a>
- Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* el 12 de abril de 2020;288:112954.
- Molcan L, Zeman M. Shifts in the light-dark cycle increase unpredictability of the cardiovascular system. *Auton Neurosci.* 2017;206:51–9.
- Paul MA, Love RJ, Jetly R, Richardson JD, Lanius RA, Miller JC, et al. Blunted Nocturnal Salivary Melatonin Secretion Profiles in Military-Related Posttraumatic Stress Disorder. *Front Psychiatry.* 2019;10:882.
- Lemmer B, Oster H. The Role of Circadian Rhythms in the Hypertension of Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(5):43.
- Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MÁ, 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.
- Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoam Hipertens.* 2018;13(4):400–15.
- Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JJ, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(2):234–9.
- Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán AGÜERO S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoam Hipertens.* 2018;13(6):621–9.
- Espinoza Diaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Arch Venez Farmacol Ter.* 2019;38(6):754–7.
- Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Int.* 2011;3(1):4–7.
- Maestre C, Tiso D’Orazio G, Contreras F. Relación entre hemoglobina glicosilada y descompensación en pacientes diabéticos tipo 2. *Diabetes Int.* 2011;3(1):17–25.
- Ortiz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndr Cardiometabólico.* 2018;8(1):27–42.
- Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell.* 1999;96(2):271–90.
- Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and Peripheral Circadian Clocks in Mammals. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35(1):445–62.
- Boukelia B, Sabba A, Fogarty M. The Effect of Zeitgeber (Fasting and Exercise) on Phase Advance Blood Glucose Circadian Rhythms in Endurance Athletes. *Int J Sport Stud Health.* 2018;2(1):e86196.
- Hull JT, Czeisler CA, Lockley SW. Suppression of Melatonin Secretion in Totally Visually Blind People by Ocular Exposure to White Light: Clinical Characteristics. *Ophthalmology.* 2018;125(8):1160–71.
- Heyde I, Oster H. Differentiating external zeitgeber impact on peripheral circadian clock resetting. *Sci Rep.* 2019;9(1):20114.
- Auld F, Maschauer EL, Morrison I, Skene DJ, Riha RL. Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 2017;34:10–22.
- Ashok Kumar PV, Dakup PP, Sarkar S, Modasia JB, Motzner MS, Gaddameedhi S. It’s About Time: Advances in Understanding the Circadian Regulation of DNA Damage and Repair in Carcinogenesis and Cancer Treatment Outcomes. *Yale J Biol Med.* 2019;92(2):305–16.
- Neufeld-Cohen A, Robles MS, Aviram R, Manella G, Adamovich Y, Ladeux B, et al. Circadian control of oscillations in mitochondrial rate-limiting enzymes and nutrient utilization by PERIOD proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(12):E1673–1682.
- Hamaguchi Y, Tahara Y, Hitosugi M, Shibata S. Impairment of Circadian Rhythms in Peripheral Clocks by Constant Light Is Partially Reversed by Scheduled Feeding or Exercise. *J Biol Rhythms.* 2015;30(6):533–42.
- Chang A-M, Aeschbach D, Duffy JF, Czeisler CA. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(4):1232–7.
- Yoshimura M, Kitazawa M, Maeda Y, Mimura M, Tsubota K, Kishimoto T. Smartphone viewing distance and sleep: an experimental study utilizing motion capture technology. *Nat Sci Sleep.* 2017;9:59–65.
- Orzech KM, Grandner MA, Roane BM, Carskadon MA. Digital

- media use in the 2 h before bedtime is associated with sleep variables in university students. *Comput Hum Behav.* 2016;55(A):43–50.
30. Jeong H, Yim HW, Song Y-J, Ki M, Min J-A, Cho J, et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health.* 2016;38:e2016048.
 31. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):E1729.
 32. Razzoli M, Karsten C, Yoder JM, Bartolomucci A, Engeland WC. Chronic subordination stress phase advances adrenal and anterior pituitary clock gene rhythms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307(2):R198–205.
 33. Kinoshita C, Miyazaki K, Ishida N. Chronic stress affects PERIOD2 expression through glycogen synthase kinase-3 β phosphorylation in the central clock: *NeuroReport.* 2012;23(2):98–102.
 34. Tahara Y, Shiraishi T, Kikuchi Y, Haraguchi A, Kuriki D, Sasaki H, et al. Entrainment of the mouse circadian clock by sub-acute physical and psychological stress. *Sci Rep.* 2015;5(1):11417.
 35. Bartlang MS, Savelyev SA, Johansson A-S, Reber SO, Helfrich-Förster C, Lundkvist GBS. Repeated psychosocial stress at night, but not day, affects the central molecular clock. *Chronobiol Int.* 2014;31(9):996–1007.
 36. Barger LK, Wright KP, Hughes RJ, Czeisler CA. Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286(6):R1077–1084.
 37. Sasaki H, Hattori Y, Ikeda Y, Kamagata M, Iwami S, Yasuda S, et al. Phase shifts in circadian peripheral clocks caused by exercise are dependent on the feeding schedule in PER2::LUC mice. *Chronobiol Int.* 2016;33(7):849–62.
 38. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2020;26:e923921.
 39. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(4):322–30.
 40. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW, et al. Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Curr Biol CB.* 2015;25(22):3004–10.
 41. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(17):E2225–2234.
 42. Li G-Y, Wang H, Chen H. Association of insulin resistance with polymorphic variants of Clock and Bmal1 genes: A case-control study. *Clin Exp Hypertens N Y N.* 1993. el 18 de mayo de 2020;42(4):371–5.
 43. Liu J, Zhou B, Yan M, Huang R, Wang Y, He Z, et al. CLOCK and BMAL1 Regulate Muscle Insulin Sensitivity via SIRT1 in Male Mice. *Endocrinology.* 2016;157(6):2259–69.
 44. Zhou B, Zhang Y, Zhang F, Xia Y, Liu J, Huang R, et al. CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1. *Hepatology.* 2014;59(6):2196–206.
 45. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* el 3 de abril de 2013;309(13):1388–96.
 46. Kozaki T, Hidaka Y, Takakura J-Y, Kusano Y. Suppression of salivary melatonin secretion under 100-Hz flickering and non-flickering blue light. *J Physiol Anthropol.* 2018;37(1):23.
 47. Majidinia M, Reiter RJ, Shakouri SK, Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Res Rev.* 2018;47:198–213.
 48. Johnston JD, Tournier BB, Andersson H, Masson-Pévet M, Lincoln GA, Hazlerigg DG. Multiple effects of melatonin on rhythmic clock gene expression in the mammalian pars tuberalis. *Endocrinology.* febrero de 2006;147(2):959–65.
 49. Owino S, Contreras-Alcantara S, Baba K, Tosini G. Melatonin Signaling Controls the Daily Rhythm in Blood Glucose Levels Independent of Peripheral Clocks. *PloS One.* 2016;11(1):e0148214.
 50. Contreras-Alcantara S, Baba K, Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse. *Obes Silver Spring Md.* 2010;18(9):1861–3.
 51. Owino S, Sánchez-Bretaña A, Tchic C, Cecon E, Karamitri A, Dam J, et al. Nocturnal activation of melatonin receptor type 1 signaling modulates diurnal insulin sensitivity via regulation of PI3K activity. *J Pineal Res.* abril de 2018;64(3):e12462.
 52. Lederbogen F, Hummel J, Fademrecht C, Krumm B, KÜHNER C, Deuschle M, et al. Flattened circadian cortisol rhythm in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* 2011;119(9):573–5.
 53. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(11):4453–8.
 54. Broussard JL, Chapotot F, Abraham V, Day A, Delebecque F, Whitmore HR, et al. Sleep restriction increases free fatty acids in healthy men. *Diabetologia.* 2015;58(4):791–8.