

Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla. Estado de Puebla. México

SOBRE LA PARTICIPACIÓN DEL GEN PER2 EN EL METABOLISMO HUMANO

Guadalupe Soto Rodríguez^{1¶}, Celso Enrique Cortés Romero^{2φ}, Tania Bilbao Reboredo^{3¶}, Marcela Vélez Pliego^{4¶}, Jorge Cebada Ruiz^{5φ}, Jesús Adán González Ortega^{6¶}, Cecilia Barrios Espinosa^{7¶}, Victor Manuel Blanco-Álvarez^{8§}, Bertha Alicia León-Chávez^{9¶}.

RESUMEN

La actividad humana se realiza de manera preferente en presencia de la luz solar. La vida de las personas y las colectividades se han organizado alrededor de un ciclo de aproximadamente 24 horas. Estos ciclos (léase también ritmos) circadianos se generan mediante un reloj central que se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior. La actividad de este reloj central afecta la expresión de varios genes. Los procesos metabólicos están influenciados también por este reloj biológico central, de tal forma que la disrupción del mismo puede asociarse con un incremento en el riesgo de padecer exceso de peso y obesidad, Diabetes tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemias proaterogénicas (entre otras manifestaciones del Síndrome metabólico). El gen *Per2* (del inglés *Period Circadian Regulator 2*, por “Regulador 2 del Período Circadiano”) es un componente esencial de este reloj central, y se expresa en casi todos los tejidos de la economía, por lo que está implicado en la regulación de las actividades neurobiológicas y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. A su vez, el gen *Per2* es regulado por el neuropéptido Y (NPY), los glucocorticoides y la grelina. La proteína *Per2* se expresa de forma diferente en las áreas neuroendocrinas que participan en las emociones, la respuesta conductual y mental al estrés, y los estados emocionales y motivacionales como la amígdala y el hipocampo. Por estas (y otras) razones se ha sugerido que el gen *Per2* intervenga en las conductas de búsqueda y gratificación que subyacen en el abuso de drogas, la regulación de la ingestión de alimentos, y el aprendizaje y la memoria. Los estados depresivos, el *jet-lag* (retraso horario en español) en los viajeros transcontinentales, la iluminación artificial y la nocturnidad pueden alterar la actividad del gen *Per2*, y de esta manera, contribuir independientemente a la desregulación de la conducta alimentaria, la ganancia excesiva de

¹ Doctora en Ciencias Químicas Profesora Investigadora. ² Doctor en Ciencias Fisiológicas. Profesor Investigador.

³ Doctor en Ciencias de los Alimentos. Profesora de la Licenciatura. ⁴ Maestra en Ciencias de las Tecnologías de los Alimentos. Profesora de la Licenciatura. ⁵ Doctor en Ciencias. Laboratorio de Biociencias y Neurobiología. Profesor Investigador. ⁶ Maestro en Nutrición y Dietética. Profesor de la Licenciatura. ⁷ Maestra en Ciencias de la Nutrición Humana. Profesor de la Licenciatura. ⁸ Doctor en Ciencias Químicas. Profesor Investigador. ⁹ Doctora en Ciencias con una especialidad en Neurociencias. Profesora Investigadora.

[¶] Licenciatura en Nutrición Clínica. Facultad de Medicina. ^φ Licenciatura en Biomedicina. Facultad de Medicina.

[§] Licenciatura en Enfermería. Facultad de Enfermería. [¶] Facultad de Ciencias Químicas.

Recibido: 7 de Julio del 2021. Aceptado: 10 de Agosto del 2021.

Bertha Alicia León Chávez. Laboratorio de Investigación Químico-Clínica, Facultad de Ciencias Químicas. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla. Estado de Puebla. México.

Correo electrónico: bertha.leon@correo.buap.mx.

peso, la obesidad abdominal, la insulinoresistencia, la inflamación y el estrés oxidativo. La reeducación del sujeto obeso en la adherencia a patrones diurnos de actividad sería entonces una de las recomendaciones para la inducción de la reducción deseada del exceso de peso y la disminución del riesgo cardiovascular. **Soto Rodríguez G, Cortés Romero CE, Bilbao Reboredo T, Vélez Pliego M, Cebada Ruiz J, González Ortega JA, Barrios Espinosa C, Blanco Álvarez VM, León Chávez BA.** *Sobre la participación del gen Per2 en el metabolismo humano. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2021;31(2):540-561. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Gen Per2 / Ciclo circadiano / Obesidad / Hipotálamo / Fotoperíodo.*

INTRODUCCIÓN

La primera descripción sobre la preferencia de un organismo para realizar muchas de sus actividades a ciertas horas durante el día, y que después sirvió para clasificarlos como diurnos o nocturnos, fue hecha por el científico y botánico Jean-Jacques d'Ortous de Mairan en 1729 después de observar la apertura y el cierre de las hojas de la planta *Mimosa pudica* (conocida vulgarmente como “dormilona” o “planta sensitiva”) coincidiendo con el día y la noche (la luz y la oscuridad).¹⁻² d'Ortous de Mairan también anotó el heliotropismo de la planta mimosa, y cómo ésta orientaba sus hojas buscando la luz solar.¹⁻² d'Ortous de Mairan consideró la posibilidad de revertir el orden por él documentado de la apertura y cierre de las hojas de la planta mimosa mediante manipulaciones experimentales.¹⁻² En gran medida las observaciones científicas de d'Ortous de Mairan sentaron las bases de la Cronobiología moderna.

Como ciencia de reciente aparición, la Cronobiología se enfoca en el estudio de los ritmos circadianos (del latín *circa diem*: alrededor de un día) de los seres vivos, ritmos que son inherentes a la vida humana, e indistinguibles entre sí.³ Los ritmos circadianos están coordinados por un “reloj maestro” instalado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo anterior que mantiene la sincronización entre

las distintas fases del día en todo el organismo.⁴⁻⁵

La luz del Sol es la principal señal sincronizadora de este reloj maestro.^{* 6-7} Además, otras características de la luz solar que influyen sobre la actividad y la regulación del reloj maestro supraquiasmático son el tiempo de inicio de la exposición, la intensidad, la duración, e incluso la longitud de onda de la misma.⁶⁻⁷ De esta manera, el reloj supraquiasmático funciona también como un vínculo entre el ambiente donde se inserta y vive el sujeto, y las maquinarias genética, bioquímica y metabólica del organismo.⁴⁻⁷

Cuando se producen perturbaciones fisiológicas, bioquímicas o conativas del orden temporal interno de este reloj supraquiasmático, se habla ahora de cronodisrupción. El término en cuestión denota aquella situación donde los relojes central y periféricos (especialmente aquellos que están situados en el intestino delgado y el hígado) se encuentran desincronizados (léase también desalineados), desincronización ésta que se ha asociado tanto con alteraciones de la homeostasis energética y la ingestión de alimentos, como con trastornos de los niveles plasmáticos de la glucosa y la insulina en modelos animales.⁸⁻¹⁰

* La luz solar también es calificada como un *Zeitgeber* (palabra de origen alemán que equivale a “dador de tiempo”).

En la intimidad de los relojes moleculares de los mamíferos (el ser humano incluido) existen dos activadores de la transcripción de genes que han sido denominados como CLOCK y BMAL.¹¹⁻¹² Los productos de la transcripción de estos genes se reúnen en un heterodímero CLOCK-BMAL, heterodímero éste que actúa como un regulador positivo de la transcripción circadiana, y que exhibe un pico máximo de actividad alrededor de las 11 de la mañana.¹³

Los activadores de la transcripción circadiana son contrarregulados por inhibidores de la transcripción conocidos como *Per* y *Cry*.¹⁴⁻¹⁵ De esta manera, los genes CLOCK y BMAL y los genes *Per* y *Cry* actúan dentro de respectivas asas de retroalimentación positivas y negativas. Así, dentro del asa positiva, el heterodímero CLOCK-BMAL (producto de la transcripción de los genes homónimos) activa la transcripción de los genes represores *Per* y *Cry*, entre otros. A su vez, dentro del asa negativa, las proteínas PER-CRY recién sintetizadas conforman un heterodímero en el citoplasma que es entonces traslocado al núcleo de la célula, donde inhibe la función transcritora del complejo CLOCK-BMAL. Posteriormente, las proteínas represoras PER-CRY se envían al proteosoma mediante mecanismos dependientes de la ubiquitina, hecho que reduce la inhibición de los genes CLOCK-BMAL, los que ahora pueden reactivar nuevamente la transcripción de los genes *Per* y *Cry* para originar un nuevo ciclo, todo ello con una periodicidad de aproximadamente 24 horas.

Las proteínas *Per* y *Cry* actúan también sobre el gen *Rev-Erba*, y la acumulación de las proteínas inducidas en este paso reprimirá la transcripción de los genes BMAL y CLOCK, sea por sustitución de las proteínas ROR α y PPAR α , o mediante la desacetilación de las mismas.¹⁶⁻¹⁷ A su vez, el gen *Rev-Erba* codifica la expresión de un receptor nuclear huérfano que regula

negativamente la expresión del gen BMAL.¹⁶⁻¹⁷

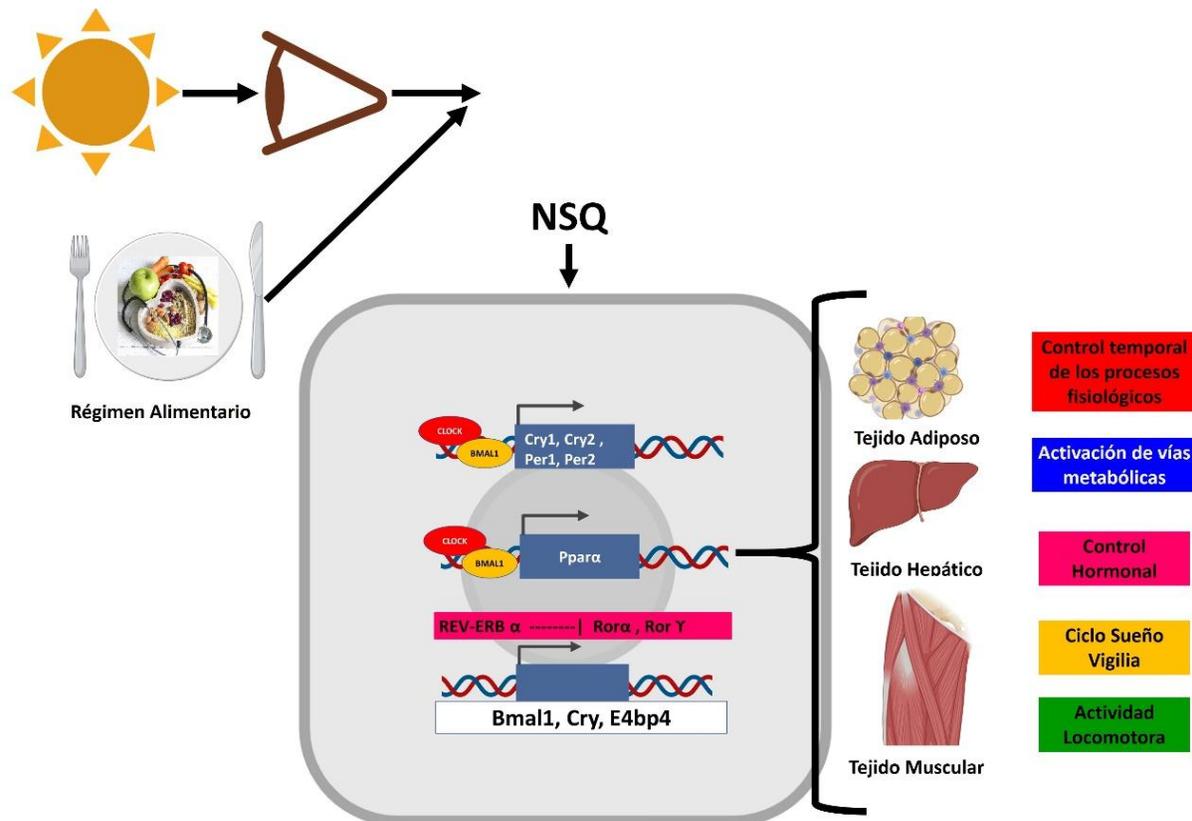
Se han descrito dos clases de los genes *Per*[†], respectivamente *Per1* y *Per2*.¹⁸ Las alteraciones de los genes *Per* repercuten sobre numerosos procesos bioquímicos involucrados en el envejecimiento y la muerte celulares, la división celular, el metabolismo energético y la utilización de los nutrientes; todos ellos relacionados a su vez con el envejecimiento, la muerte neuronal, la demencia, y la aparición del cáncer. Por consiguiente, la comprensión de la estructura y funciones de los genes *Per* puede ser valiosa en la comprensión de trastornos de la conducta alimentaria del ser humano como el exceso de peso y la obesidad, y la Diabetes mellitus y otras comorbilidades asociadas.

Sobre la locación y las propiedades del gen Per2

El gen PERIOD (*Per*) fue descrito en 1971 mediante estudios de mutaciones en la mosca *Drosophilla melanogaster*.¹⁹ Los investigadores describieron 3 variantes de los genes *Per* en el cromosoma X de estos animales. El gen *Per1* fue identificado en 1997 en mamíferos como el ortólogo del gen *Per* descrito previamente en la *Drosophilla melanogaster*.²⁰ A su vez, el gen *Per2* fue identificado mediante búsqueda de secuencias homólogas del gen *Per1* en una base de datos genómica.²¹⁻²²

[†] El nombre *Per* del gen viene del vocablo inglés PERIOD. Para más detalles: Consulte: Referencias [21]-[22].

Figura 1. El reloj circadiano recibe la luz del sol como uno de los principales *Zeitgeber*. La luz solar es detectada en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. El complejo proteínico CLOCK-BMAL es el regulador positivo de la transcripción del gen *Per2*, y estimula la expresión de diversos genes, entre los que se encuentran los represores PER-CRY. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo. Leyenda: NSQ: Núcleo supraquiasmático.



Fuente: Construcción propia de los autores.

De forma interesante, el gen *Per2* desempeña un papel prominente en los ritmos circadianos, y se tienen evidencias que el gen *Per2* regula la expresión de su homólogo *Per1*. De esta manera, el gen *Per2* es hoy reconocido como uno de los genes determinantes de la actividad de los relojes moleculares y la generación de los ritmos circadianos.²³⁻²⁴

El gen *Per2* se encuentra en la banda citogenética 2q37.3 del genoma humano, tiene 6,220 pb de longitud, y codifica la expresión de una proteína de 1,255 aminoácidos y peso molecular de 136 kDa.²⁵⁻²⁶ La estructura cuaternaria de la proteína *Per2* se corresponde con un homodímero.²⁵⁻²⁶

La estabilidad de la proteína *Per2* puede afectarse por una desacetilación inducida por proteínas SIRT1.²⁵⁻²⁶ Mientras, la degradación de la proteína *Per2* se promueve mediante fosforilación y/o ubiquitinación.²⁵⁻²⁶ El núcleo es la principal ubicación del gen *Per2* dentro de la célula, aunque puede existir en menor medida en el citosol.²⁵⁻²⁶

La secuencia genética del gen *Per2* parece estar bastante preservada, y ser independiente de la latitud geográfica de la población donde se expresa. Cruciani *et al.* (2008)²⁷ investigaron las variaciones del gen *Per2* en poblaciones humanas radicadas en diferentes regiones geográficas a fin de encontrar evidencias de una selección natural del gen gobernada por las condiciones locales. La locación geográfica de muestreo de la población humana no influyó en la variabilidad del gen *Per2*.²⁷ No obstante, los investigadores encontraron diferencias en la distribución geográfica de los polimorfismos del gen *Per2* cuando las poblaciones africanas se compararon con las no africanas, lo que sugiere la ocurrencia de una selección natural restringida en el locus de 7.7 kb del gen que se secuenció.²⁷

Las actividades biológicas de la proteína *Per2* se regulan mediante ciclos de fosforilación y desfosforilación.²⁵⁻²⁶ Se han identificado más de 20 sitios de fosforilación en la proteína *Per2*. La fosforilación de la proteína *Per2* conduce a un período circadiano prolongado, y una mayor abundancia de la proteína en los tejidos[‡]. La presencia y actividad de enzimas fosfatasa

son críticas para la regulación de la fosforilación de la proteína *Per2*. La proteína fosfatasa PP1 remueve los grupos fosfato presentes en la proteína *Per2*, lo que conduce ulteriormente a la ubiquitinización acelerada y la degradación en el proteosoma.

El gen Per2 y el comportamiento humano

Además de su participación como un reloj biológico, la proteína *Per2* muestra variaciones en su expresión en las áreas neuroendocrinas que participan en las emociones, la respuesta conductual y mental al estrés, y también en los estados emocionales y motivacionales.²⁸ Por ejemplo, la proteína *Per2* muestra una mayor expresión durante el atardecer en el núcleo oval de la estría terminal²⁹ y el núcleo central de la amígdala,³⁰ ambas regiones de la amígdala extendida, que participan en la regulación del estado emocional y motivacional. Por su parte, la proteína *Per2* se expresa en mayor concentración durante el amanecer en la amígdala basolateral, el núcleo estriado dorsal y el hipocampo.³¹ Asimismo, el estado motivacional y el balance energético afectan la expresión del gen *Per2* en el prosencéfalo límbico.³²

La exposición al estrés, el abuso de drogas, el ejercicio físico, y la privación periódica de la madre durante la lactancia en modelos murinos, pueden modificar la expresión de los genes relojes presentes en las estructuras cerebrales y los tejidos periféricos de animales como los roedores.³³ Se ha descrito que el gen *Per2* puede influir en el comportamiento anímico (incluida la depresión) a través del metabolismo de la dopamina mediante la actividad de la enzima monoaminoxidasa (MAO).³⁴⁻³⁶

[‡] Se han descrito personas que padecen una forma específica del síndrome familiar de la fase avanzada del sueño, y en los que el evento molecular subyacente es una mutación de la proteína *Per2* que impide una fosforilación efectiva, lo que resulta en un reloj circadiano acortado en su duración. Para más detalles: *Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinze WA, Virshup DM; et al.* An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science* 2001;291:1040-3.

El gen *Per2* también puede propender a la adicción a la cocaína (y posiblemente también a otros desórdenes relacionados) mediante un polimorfismo de tipo VNTR (del inglés *variable number tandem repeat*) presente en la secuencia del gen, pero con diferente prevalencia entre grupos étnicos; y que se relaciona con las concentraciones estriatales del receptor D2 de dopamina.³⁷ Adicionalmente, el gen *Per2* se relaciona con la vulnerabilidad a la depresión, el retraso horario (en inglés *jet-lag*) de los viajeros transcontinentales, y las alteraciones de la conducta inducidas por la nocturnidad.³⁸

Dada la expresión en áreas tan importantes del hipotálamo como la amígdala y la estría terminal, se ha sugerido que el gen *Per2* puede relacionarse con la búsqueda y la gratificación que subyacen en el abuso de drogas, la regulación de la ingestión de alimentos, el aprendizaje y la memoria.³⁸ No obstante lo anteriormente dicho, hasta el momento no se han encontrado asociaciones entre el gen *Per2* y la depresión de inicio tardío,³⁹ la enfermedad de Alzheimer,³⁹⁻⁴⁰ la enfermedad de Parkinson,⁴¹⁻⁴² y la enfermedad de Huntington;⁴³ aunque se ha evidenciado que la proteína *Per2* participa en la función cerebral al generar y proveer información sobre el ciclo día-noche mediante el transportador vesicular de ácido glutámico 1 (vGLUT1); y correlacionarse con el contenido de las vesículas contentivas de este neurotransmisor, y el potencial de liberación del mismo.⁴⁴ De esta manera, el gen *Per2* podría modular sobre la transmisión sináptica.

Por otro lado, el momento del día en que ocurre la ingestión de los alimentos es un poderoso sincronizador de los ritmos biológicos de la conducta alimentaria y de la expresión de los genes relojes. Cuando los animales incluidos en un estudio experimental se alimentaron a la misma hora

todos los días, la proteína *Per2* respondió a las fluctuaciones del estado nutricional.⁴⁵

El gen *Per2* también puede participar en la conducta anticipatoria del alimento.⁴⁶⁻⁴⁷ Los ratones *knock-out* carentes del gen *Per2* no muestran la característica actividad previa a la alimentación, aunque sí una significativa ganancia de peso, de manera similar a los ratones sometidos a una dieta rica en grasa y con afectación de la secreción de orexina,⁴⁸ lo que se relaciona con el efecto del gen *Per2* sobre la síntesis, liberación y metabolismo de los glucocorticoides.⁴⁹⁻⁵⁰

La expresión circadiana del gen PER2 regula la excitabilidad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA, por sus siglas en inglés *hypothalamus pituitary adrenal*) al integrar las señales ópticas recibidas del exterior con el factor liberador de corticotropina (CRF, por sus siglas en inglés *corticotropin releasing factor*) que está relacionado con el estrés. Así, los glucocorticoides, y sus receptores, pueden regular negativamente el eje HPA y algunas regiones del sistema límbico, y modulan la expresión del gen *Per2* en los órganos periféricos.⁴⁹⁻⁵⁰ Este hallazgo ayudaría a entender por qué algunos pacientes como los aquejados con el síndrome de Cushing busquen | deseen un atracón con alimentos energéticamente densos, o con un contenido elevado en grasas, lo que generaría a su vez una reducción en la liberación hipotalámica del CRF, y con ello la disminución de la ansiedad.⁵¹

El gen Per2 y el sistema cardiovascular

Se han descrito varias asociaciones entre el gen *Per2* y la actividad del sistema cardiovascular.⁵² Una variante del gen *Per2* puede determinar un mayor riesgo de ocurrencia de infarto del miocardio, en virtud de la relación de dicho gen con las rutas metabólicas de utilización cardiomiocitaria del colesterol y otros lípidos, y la influencia que el mismo ejerce

sobre la contracción, el metabolismo y la expresión genética cardíaca.⁵³⁻⁵⁴ En un modelo murino de hipertrofia cardíaca, las alteraciones del ritmo diurno modifican la expresión del gen *Per2*, y en consecuencia, se exagera la incidencia de enfermedad cardiovascular.⁵⁵ Mientras, los ratones en los que se provoca la pérdida funcional del gen *Per2* muestran una disfunción vascular endotelial debido a la producción disminuida de óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatorias; y un incremento de la secreción de vasoconstrictores derivados de la ciclooxigenasa 1, sin que ello se asocie a hipertensión arterial o dislipidemias.⁵⁶ La proteína *Per2* es, además, un regulador negativo de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), consistente con el papel funcional del gen *Per2* como supresor de tumores.⁵⁷

Las asociaciones entre el gen *Per2*, el metabolismo cardiomiocitario de los ácidos grasos y la inflamación durante la isquemia del miocardio y la reperfusión tisular podrían determinar la extensión de la zona infartada. Los ratones *Per2*^{-/-} muestran una masa infartada más extensa.⁵⁸ La extensión de la masa infartada se explicó por la depleción de glucógeno miocitario y la reducción de la glucólisis durante la isquemia.⁵⁸ La ausencia del gen *Per2* anuló la cardioprotección que se hubiera obtenido por el preconditionamiento isquémico.⁵⁸ Fue llamativo que el daño isquémico fue mayor cuando el infarto ocurrió en horas de la mañana.⁵⁸ En consecuencia, la estabilización dependiente de la luz del gen *Per2* tiene un efecto cardioprotector durante situaciones de isquemia.⁵⁸ Estos resultados muestran al gen *Per2* como un regulador clave de la tolerancia a la isquemia mediante la reprogramación del metabolismo cardíaco y la producción de ácido láctico.⁵⁹

A ello se le suma la importancia de la ritmicidad diurna como un determinante esencial de las enfermedades cardíacas, y ello puede ser crítico en el tratamiento medicamentoso de la enfermedad isquémica cardíaca y/o la administración de agentes antiangiogénicos.

El gen Per2 y la inmunidad innata

El gen *Per2* puede inducir (y regular) un patrón circadiano de la actividad de la inmunidad innata.⁶⁰⁻⁶¹ En modelos murinos donde se ha suprimido el gen *Per2* se han observado una disminución significativa del ARN mensajero para el interferón IFN- γ , una mayor resistencia al choque endotóxico inducido por lipopolisacáridos, y una disminución de las concentraciones séricas de citocinas proinflamatorias (como el propio INF- γ) y la interleuquina 1 β .⁶⁰⁻⁶¹ Adicionalmente, el gen *Per2* es un regulador importante de la función de las células asesinas naturales (NK del inglés *Natural Killers*), lo que establecería una relación directa entre el reloj circadiano y la respuesta inmune innata.

El gen Per2 y el metabolismo humano

La actividad metabólica de los mamíferos alterna entre ciclos de anabolismo y catabolismo. Los períodos de degradación y liberación de los sustratos desde los sitios de depósitos, y la posterior utilización metabólica, son seguidos de resíntesis y reaprovisionamiento tisular para compensar los gastos incurridos. En el caso del metabolismo de los lípidos, la economía oscila entre la lipogénesis y la lipólisis. Durante las fases menos activas, se favorece la actividad lipolítica, lo que disminuye la necesidad de ingerir alimentos. Por el contrario, durante las fases más activas predomina la actividad lipogénica, y por ello la necesidad de ingerir alimentos.⁶²

Los ritmos circadianos también están presentes en la digestión de los alimentos y la absorción de los nutrientes.⁶³ Las secreciones gástrica, pancreática y biliar muestran una combinación de ritmos circadianos y ultradianos (éstos últimos con una duración de 90 – 120 minutos), lo que se relaciona con la disminución de la velocidad de propagación del complejo motor migrante durante la tarde y la noche, en comparación con las horas de la mañana.⁶³ Mediante el uso de técnicas analíticas ultrasensibles (como la espectrometría de masa acoplada a la cromatografía gaseosa | líquida) se ha establecido que el 15 % de todos los metabolitos (o lo que sería lo mismo: uno de cada 8 de ellos) identificados en muestras de plasma y saliva oscilan de manera circadiana, e independientemente del sueño y la ingestión de alimentos.⁶⁴ Los ácidos grasos se destacan de entre todos ellos por el comportamiento circadiano.⁶⁴

El gen *Per2* se expresa en el plexo mesentérico del tracto intestinal. El eje HPA juega un papel importante en la regulación del movimiento intestinal a través de la actividad del CRF. Por lo tanto, cuando se incrementan las concentraciones de las hormonas adrenocorticotrópicas en la sangre, disminuye la ritmicidad intestinal mientras que, a la vez, aumenta los niveles plasmáticos del cortisol.⁴⁹⁻⁵⁰ Ello podría sugerir una relación entre el gen *Per2* y el síndrome del colon irritable.

Las enzimas reguladoras de importantes rutas metabólicas, como la fosforilasa del glucógeno, la citocromo-oxidasa, la deshidrogenasa del ácido láctico, la carboxilasa de la acetil-CoA, la deshidrogenasa del ácido málico, y la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato entre otras, se regulan mediante el reloj circadiano.⁶⁵ Ante la ausencia del gen *Per2*, las enzimas aldolasa, arginasa, y catalasa, entre otras, pierden su expresión circadiana.⁶⁵ Los ratones *Per2*^{-/-} muestran un desempeño locomotor reducido (pero sin que

se altere la contractibilidad muscular), y un incremento de la actividad de las enzimas glucolíticas isomerasa de las triosas fosfatadas y enolasa en el músculo tibial anterior, lo que reflejaría una mayor dependencia del metabolismo anaerobio bajo condiciones de estrés.⁶⁶

Muchas de las funciones hepáticas están reguladas por receptores nucleares a través de ligandos específicos que participan en el control de las rutas metabólicas de utilización de lípidos y glúcidos, como serían el PPAR α , el PPAR γ , el HNF-4, y el Nurr1.⁶⁷⁻⁶⁹ El gen *Per2* puede comportarse como un coactivador | correpresor de estos receptores nucleares, lo que le confiere un papel adicional como corre regulador.⁷⁰ Por lo tanto, la actividad del gen *Per2* representa una manera de transmitir la información del reloj circadiano tanto a los receptores nucleares como a los genes que los regulan, y con ello, y mediante ello, una posible forma de anticipación a los eventos diarios que son recurrentes. Así, los cambios en la expresión rítmica del gen *Per2* pueden influir la integridad funcional celular en algunas regiones límbicas al alterar los procesos metabólicos locales y la sensibilidad a la señalización celular.

El gen *Per2* controla el metabolismo de los lípidos y la diferenciación de los adipocitos mediante la regulación directa de los PPAR γ : receptores nucleares que son responsables de la adipogénesis, el almacenamiento tisular de los lípidos, la sensibilidad periférica a la insulina y la respuesta inflamatoria.⁷¹⁻⁷² Por lo tanto, el gen *Per2* es necesario para el metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo blanco en condiciones naturales al controlar la actividad pro-adipogénica de los PPAR γ . En los ratones *Per2*^{-/-} se encontró una disminución significativa de los niveles plasmáticos de los triglicéridos y los ácidos grasos no esterificados.⁷³ Así, el reloj circadiano asegura el ritmo diario de la actividad y la intensidad del metabolismo

lipídico, incluidos la síntesis y la oxidación a nivel celular de tales sustratos, y de forma tejido-específica, de los lípidos ingeridos con la dieta. Por lo tanto, la alteración de estos ritmos circadianos puede resultar en dislipidemias proaterogénicas, obesidad y obesidad abdominal.⁷⁴

De forma interesante, el gen *Per2* se expresa también en el tejido adiposo visceral.⁷⁵ Se ha descrito, además, que la expresión del gen *Per2* en el tejido adiposo visceral se correlaciona negativamente con la circunferencia en la cintura en hombres.⁷⁵

El gen *PER2* regula la actividad del gen SREBP1 (del inglés “*sterol regulatory element-binding protein*”): un factor de transcripción lipogénico, mediante una interacción directa proteína-proteína y la regulación negativa de la transcripción de SREBP1 efectuada por el complejo CLOCK-BMAL1.⁷⁶ El gen SREBP1 aumenta la lipogénesis *de novo* al actuar sobre los promotores de la transcripción de los genes de enzimas como la α -acetil CoA-carboxilasa (*Acaca*), la sintasa de ácidos grasos (*Fasn*), y la esteroil-CoA desaturasa (*Scd1*); por lo que la sobreexpresión del gen SREBP1 puede inducir esteatosis hepática.⁷⁷

Lo contrario también pudiera ser cierto. Algunas proteínas que se expresan en los tejidos periféricos pueden regular la actividad del gen *Per2*. La proteína reguladora de empalme tipo KH (KSRP por sus siglas en inglés *KH-type splicing regulatory protein*) es una importante reguladora de la expresión de los genes involucrados en el metabolismo de lípidos, y ejerce esta actividad mediante el control de la estabilidad del ARNm del gen *Per2* en el hígado.⁷⁸

Es muy probable que el gen *Per2* participe en la actividad del páncreas endocrino y con ello en el metabolismo y la utilización periférica de los glúcidos. Mediante estudios hechos con ratones *Per2*^{-/-} se demostró un incremento en los niveles plasmáticos de insulina, una mayor secreción

de la hormona en respuesta a la glicemia, y alteración de la actividad de la enzima hepática degradadora de la insulina, todo lo cual condujo a la disminución del aclaramiento hepático de la insulina. Tales resultados sugieren la participación del gen *Per2* en la regulación de los niveles plasmáticos de la insulina a través de un aumento en el RNAm del transportador GLUT2, pero sin que ocurran cambios en la estructura ni el número de los islotes pancreáticos.⁷⁹

Se han acumulado evidencias de la existencia de ritmos en la tolerancia a la glucosa, en parte debido a la ritmicidad demostrada de la respuesta de las células β del páncreas endocrino,⁸⁰⁻⁸² respuesta que es mayor en horas de la mañana, pero que disminuye en la tarde y la noche. En virtud de estas observaciones, los adultos que exhiben una tolerancia normal a la glucosa en horas de la mañana se comportarían como prediabéticos en la tarde.⁸³

De forma interesante, muchas de las hormonas involucradas en el metabolismo energético del organismo,⁸⁴⁻⁸⁵ entre ellas la insulina, el glucagón, la adiponectina, la corticosterona, la leptina, y la grelina; junto con los transportadores SGLT y GLUT2,⁸⁶⁻⁸⁷ muestran una oscilación circadiana. La expresión y secreción de la leptina se regula por el sistema nervioso central (SNC), y alcanza su mayor nivel durante la fase del sueño en humanos.⁸⁸⁻⁸⁹ Cuando se pierde la oscilación circadiana de la leptina se generan situaciones de hiperglicemia e hiperinsulinemia, un incremento de la presión arterial, y una respuesta a la glucosa posprandial similar a la de los pacientes prediabéticos.⁸⁸⁻⁸⁹

El gen *Per2* tiene en su secuencia un elemento de respuesta a los glucocorticoides (GRE) que es esencial para la regulación de la transcripción genética por estos mensajeros hormonales:⁹⁰⁻⁹¹ una mutación en la región GRE se asocia con un incremento en los niveles séricos de leptina y protección

contra la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina inducida por el tratamiento con glucocorticoides.⁹⁰⁻⁹¹

La transcripción y la actividad del gen *Per2* están directamente moduladas mediante los ciclos sucesivos de alimentación y ayuno. El gen *Per2* se requiere para la expresión sostenida de genes clave en el metabolismo de la glucosa como los que gobiernan la enzima carboxiquinasa del fosfoenolpiruvato (PEPCK), la proteína transportadora de la glucosa-6-fosfato y el transportador de glucosa GLUT2. Por lo tanto, el gen *Per2* participa en la respuesta al ayuno mediante la regulación de la gluconeogénesis.⁹² En un modelo animal en el que se provoca la deficiencia del ARNm del gen *Per2*, se encontró una disminución significativa de las cantidades de la proteína de la enzima sintetasa del glucógeno durante el periodo de realimentación, lo que se traslada a la disminución del contenido de glucógeno, así como un aumento en la actividad de la enzima fosforilasa del glucógeno durante el ayuno.⁹² Por otro lado, las concentraciones elevadas de glucosa en un cultivo de células hipotalámicas retrasan el momento de la expresión del gen *Per2*.⁹³ Por lo tanto, el gen *Per2* promueve el almacenamiento hepático del glucógeno en respuesta a la alimentación, y reduce la glucogenólisis durante el ayuno breve, lo que puede explicarse por su acción sobre la expresión de la enzima sintetasa del glucógeno durante la realimentación y los reguladores negativos de la fosforilasa del glucógeno en el ayuno.⁹²⁻⁹³

También se ha observado la reducción de los niveles plasmáticos de glucosa durante el ayuno y una pérdida de la ritmicidad en la acumulación de glucógeno hepático, así como la elevación de la insulina plasmática y afectación de la gluconeogénesis en ratones mutantes del gen *Per2*, sin oscilaciones en los glucocorticoides.^{79,92} Tomados en su conjunto, estos resultados sugieren que el

gen *Per2* puede afectar el metabolismo de la glucosa a través de vías que involucran al receptor para los glucocorticoides.

La represión de la transcripción de los genes *Per2*, *Per1* y *Bmal1* mediante reguladores transcripcionales puede explicar por qué concentraciones aumentadas de glucosa sincronizan de manera transitoria el reloj circadiano.⁹⁴ La enzima quinasa épsilon I de la caseína (CKIε por sus siglas en inglés “*Casein kinase I ε*”) fosforila las proteínas PER, y, por lo tanto, afecta su estabilidad y la degradación de las mismas mediada por el proteosoma.⁹⁵ La quinasa de proteínas activada por el AMP (del inglés AMPK por “*AMP-activated protein kinase*”): un importante regulador maestro del metabolismo, a la vez que un indicador de los estados de depleción energética,⁹⁶ fosforila la proteína CKIε en el residuo Ser-389, lo que aumenta la actividad de la última y genera una mayor degradación del gen *Per2*. Dado que la proteína AMPK participa en la regulación de la alimentación y las rutas metabólicas productoras de ATP como un sensor del estado energético, puede sugerirse su papel como un enlace entre el reloj circadiano y el metabolismo energético.⁹⁷

Los ácidos grasos de origen dietético (en particular los pertenecientes a la familia ω3) pueden participar en la metilación de las estructuras nucleares, y de esta manera, en la regulación de la expresión de los genes relojes.⁹⁸ De la misma manera, el contenido en grasas de la dieta puede inducir cambios en el reloj circadiano, y por lo tanto, una reprogramación del sistema transcripcional y la adipogénesis.⁹⁹ Una dieta con un contenido elevado de grasas indujo en ratones cambios en las cantidades de receptores nucleares RORα, RXRα, PPARα, y PPARγ; así como también en los genes involucrados en la utilización de la energía en el hipotálamo, el hígado, y el tejido adiposo.⁹⁸⁻⁹⁹

Si los alimentos se ingieren a altas horas de la noche, se retrasa la ritmicidad de la aparición del ARNm del gen *Per2* en el tejido adiposo, lo que puede soportar los cambios que ocurren a continuación en los niveles sanguíneos de glucosa.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Así, los lípidos son los metabolitos más extensivamente regulados por los ritmos circadianos.

También se ha sugerido que la presencia de otros substratos y metabolitos en la dieta regular que sean diferentes de los ácidos grasos, junto con la presencia de inflamación y el estrés oxidativo; pueden todos contribuir a la regulación epigenética de los genes relojes.¹⁰²

Sobre las asociaciones entre el gen Per2 y el Síndrome metabólico

El alza observada en el exceso de peso, la obesidad corporal, y la obesidad abdominal en todas las regiones del mundo, y junto con ellas, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT); (pre)ocupan a médicos, directivos y políticos por igual. Es solo natural entonces discutir si la disrupción de los ritmos circadianos, y mediante ello, las alteraciones de la expresión y la actividad del gen *Per2*, pueden contribuir a la aparición de la obesidad y las enfermedades asociadas que se engloban dentro del constructo “Síndrome metabólico” (SM).

De lo expuesto en las secciones precedentes, se puede deducir que muchas células, tejidos y órganos de la economía expresan relojes biológicos que deben funcionar al unísono para asegurar las funciones vitales, la obtención, utilización y disposición de la energía metabólica y los nutrientes entre ellas.

La disrupción de los relojes biológicos conduce a la desincronización entre procesos que transcurren forzosamente dentro de los límites de las 24 horas del día (sueño-vigilia, hambre-saciedad, catabolismo-anabolismo). De no resolverse la causa de la disrupción, el

organismo evoluciona hasta la falla de la homeostasis y la enfermedad.¹⁰³⁻¹⁰⁴

La urbanización de las sociedades ha resultado en la aparición de numerosos disruptores circadianos. La iluminación artificial, la vida nocturna, la movilidad humana y el *jet-lag* asociado, todos pueden alterar profundamente los ritmos circadianos del organismo, y propender a ingresos excesivos de energía metabólica, la resistencia a la insulina, la deposición preferencial del exceso de grasa en la circunferencia de la cintura, y la incidencia de Diabetes mellitus, hipertensión arterial, y dislipidemias proaterogénicas.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

El gen *Per2* actúa como un sensor de las señales que emiten los sistemas cíclicos a la vez que un reloj biológico, y por lo tanto, sirve como un punto de encuentro entre los relojes biológicos y las señales sistémicas orientadas a la sincronización de los mismos. Por consiguiente, alteraciones de la secuencia aminoácidica del gen *Per2* y/o cambios epigenéticos pueden trasladarse a desórdenes metabólicos importantes.¹⁰³⁻¹⁰⁴ Se han descrito diversos SNP (del inglés *single-nucleotide polymorphisms* por polimorfismos debidos a un único nucleótido) del gen *Per2* que se asocian con el aumento en la circunferencia de la cintura y los niveles séricos disminuidos de HDL-colesterol y glucosa.¹⁰⁸ Tales hallazgos indican que el gen *Per2* contribuye a los cambios que ocurren en el metabolismo de los glúcidos a lo largo del fotoperíodo.¹⁰⁸

Una variación genética del gen *Per2* (rs2304672 C>G) que se caracteriza por la delección de 12 residuos antes del sitio de inicio de la transcripción genómica predispone al sujeto a la ingestión de cantidades mayores de alimentos en las meriendas, a desarrollar un mayor estrés durante las comidas, a comer cuando están aburridos, y a saltarse el horario de desayuno: todo lo contrario de aquellos sujetos en los que este polimorfismo está ausente.¹⁰⁹ La existencia de esta variante del

gen *Per2* indica la existencia de asociaciones entre variaciones del gen *Per2* y la deserción de los pacientes de los programas de reducción y mantenimiento del peso corporal, y las características sicoconductuales y la conducta alimentaria en los pacientes obesos.¹⁰⁹

Asimismo, los cambios epigenéticos en el gen *Per2* explicarían (en parte) la respuesta del sujeto obeso a las terapias promotoras de la reducción del peso y la grasa corporal total y abdominal.¹⁰⁹ En congruencia con lo anterior, los niveles basales de metilación de las variantes CpGs 2-3 y 25 del gen *Per2* se correlacionan con la cuantía de la pérdida de peso experimentada por el paciente.¹⁰⁹

Los cambios epigenéticos en el gen *Per2* también pueden incrementar el riesgo de ganancia excesiva de peso, obesidad abdominal y aparición del SM. Tales cambios podrían precipitarse tanto por el horario de ingestión de las comidas,¹¹⁰⁻¹¹¹ como las cantidades ingeridas de alimentos en cada ocasión, y la composición nutrimental de la comida y la participación de las grasas alimenticias dentro de ella.¹¹²

La duración de los ciclos vigilia-sueño y la calidad del sueño pueden causar cambios epigenéticos en la secuencia del gen *Per2*. Cuando los ratones que presentan mutaciones de los genes *Per1/Per2* se someten a restricciones del tiempo de duración del sueño, se induce una reprogramación transcripcional significativa de numerosas proteínas constitutivas del tejido adiposo, se incrementa la lipogénesis y la secreción de leptina, y se observa un aumento en las cantidades ingeridas de alimentos.¹¹³ Los cambios descritos en el tejido adiposo de los ratones mutantes persistieron incluso hasta una semana después de terminada la restricción del tiempo de sueño, lo que sugiere la participación del ritmo circadiano en la regulación de los efectos fisiológicos de la disrupción del sueño.¹¹³

La cirugía bariátrica ha emergido como una interesante opción de tratamiento de la obesidad complicada metabólicamente.¹¹⁴ Se han descrito cambios significativos en la sensibilidad periférica a la insulina y la utilización celular de la glucosa tras la cirugía bariátrica que muchas veces son independientes de la cuantía de reducción del peso corporal y la circunferencia de la cintura.¹¹⁵ La emisión de señales moleculares originadas en las porciones proximales | distales del intestino delgado puede explicar (al menos en parte) tales resultados.¹¹⁶ Sin embargo, es también probable que la cirugía bariátrica sirva para realinear los relojes biológicos centrales y periféricos. En un modelo murino del *bypass* duodeno-jejunal se encontró una expresión aumentada del gen *Per2* en el hígado, aunque disminuida en el intestino delgado.¹¹⁷ La expresión reducida del gen *Per2* en el intestino delgado causada por el *bypass* pudiera trasladarse a la disminución de la gluconeogénesis intestinal.¹¹⁷

El núcleo arcuato del hipotálamo es un importante regulador del balance de energía del organismo a través de la proopiomelancortina (POMC) y el neuropéptido Y (NPY).¹¹⁸ La POMC inhibe la ingestión de alimentos, mientras que el NPY la estimula. El balance entre las actividades de la POMC y el NPY puede alterarse mediante la calidad nutrimental de la dieta. En un modelo murino la obesidad de la madre y el contenido elevado de grasas de la dieta alteran tanto el fenotipo metabólico como el comportamiento alimentario de las crías.¹¹⁹ Así, las crías tienden a consumir mayores cantidades de alimentos durante el día y la noche.¹¹⁹ También se observa una reducción del gasto energético, lo que coloca a la cría en riesgo de ganancia excesiva de peso.¹¹⁹ La conducta dietética se traslada además a alteraciones de la expresión de los relojes moleculares *Per2* y *Cry2* en el núcleo supraquiasmático, junto con la disminución

de las concentraciones tisulares de POMC y el aumento concomitante en las de NPY, lo que refuerza la búsqueda e ingestión del alimento, y cierra el círculo vicioso en la aparición y perpetuación de la obesidad.¹¹⁹

No obstante, muchas interrogantes permanecen, y entre ellas, si la desincronización de los relojes biológicos es común a todas las formas de la obesidad, y cómo la desincronización conduce a la disrupción metabólica y las vías metabólicas involucradas en estos procesos. También queda por resolver cómo el hipotálamo y el intestino delgado interactúan entre sí en el control de la saciedad, y cómo los relojes biológicos y los ritmos circadianos intervienen en estas interacciones.¹⁰³⁻¹⁰⁴

CONCLUSIONES

Los relojes celulares y los ritmos circadianos juegan papeles esenciales en la preservación de la homeostasis metabólica del organismo. La urbanización de las sociedades modernas puede alterar profundamente la sincronización de los relojes celulares centrales y periféricos. La exposición constante a la luz, la iluminación artificial, la presencia desproporcionada en la dieta diaria de azúcares refinados y grasas saturadas, la vida nocturna, y la ingestión de comidas copiosas en horarios nocturnos pueden contribuir a la ganancia excesiva de peso, la deposición preferencial de la grasa corporal en la circunferencia de la cintura, y la aparición consiguiente de resistencia a la insulina, inflamación y dislipidemias proaterogénicas. El gen *Per2* es un punto de encuentro entre los estímulos ambientales, señales moleculares sistémicas, y la ritmicidad y alternancia circadiana de procesos metabólicos, en particular aquellos relacionados con la utilización y disposición de los lípidos. El gen *Per2* también influye y regula la conducta alimentaria del ser humano, y puede determinar la adherencia del sujeto a los planes dietoterapéuticos

prescritos. El relevamiento de las propiedades y funciones biológicas del gen *Per2* puede llevar al mejor tratamiento del exceso de peso y la obesidad, y la mitigación consecuente de las complicaciones asociadas a | derivadas de estas condiciones.

SUMMARY

*Human activity is usually conducted in the presence of sunlight. The life of persons and collectivities has been organized around an (approximately) 24 hours cycle. These circadian cycles (also read as rhythms) are generated by means of a central clock located in the suprachiasmatic nucleus of the anterior hypothalamus. The activity of this central clock affects the expression of several genes. Metabolic processes are also influenced by this biological central clock, in such a way its disruption might be associated with an increase in the risk of suffering excessive body weight and obesity, type 2 Diabetes, blood hypertension and proatherogenic dislipidemias (among other manifestations of the Metabolic syndrome). *Per2* gene (for Period Circadian Regulator 2) is an essential component of this central clock, and is expressed in almost all the tissues of the economy, being implicated in the regulation of neurobiological activities and the hypothalamus-hypophysis axis. In turn, *Per2* gene is regulated by neuropeptide Y (NPY), glucocorticoids and ghrelin. *Per2* protein is expressed differently in the neuroendocrine areas involved in emotions, mental and conative response to stress, and emotional and motivational states such as the amygdala and the hippocampus. For these (and other) reasons it is suggested *Per2* gene to intervene in the conducts of searching and gratification underlying drug abuse, regulation of food intake, and learning and memory. Depressive states, jet-lag in transcontinental travellers, artificial light and night life can alter the activity of *Per2* gene, and contribute thus independently to desregulation of food conduct, excessive weight gain, abdominal obesity, insulin resistance, inflammation and oxidative stress. Reeducation of the obese subject in the adherence to daytime patterns of activity might then be one of the recommendations for*

inducting the desired reduction in the excess of weight and diminishment of cardiovascular risk. Soto Rodríguez G, Cortés Romero CE, Bilbao Reboredo T, Vélez Pliego M, Cebada Ruiz J, González Ortega JA, Barrios Espinosa C, Blanco Álvarez VM, León Chávez BA. On the participation of Per2 gene in human metabolism. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2021;31(2):540-561. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Per2 gene / Circadian rhythm / Obesity / Hypothalamus / Photoperiod.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- De Mairan M. Observation botanique. Histoire de l'Academie Royale de Sciences, Paris. 1729. Pp 35-36.
- Schwartz WJ, Daan S. Origins: A brief account of the ancestry of circadian biology. En: Biological timekeeping: Clocks, rhythms and behaviour [Editor: Kumar V]. Volume 1. Springer India. New Delhi: 2017.
- Pittendrigh CS. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1960;25:159-84.
- Klein DC, Moore RY, Reppert SM. Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock. Oxford University Press. New York: 1991.
- Inouye SIT, Shibata S. Neurochemical organization of circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus. Neurosci Res 1994;20:109-30.
- Münch M, Bromundt V. Light and chronobiology: Implications for health and disease. Dialogues Clin Neurosci 2012;14:448-53.
- Duffy JF, Czeisler CA. Effect of Light on Human Circadian Physiology. Sleep Medicine Clinics. 2009;4(2):165-77. Disponible en: <http://doi:10.1016/j.jsmc.2009.01.004>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2021.
- Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. A role for circadian clock in metabolic disease. Hypertens Res 2016;39(7):483-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2016.12>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2021.
- Garaulet Aza M, Gómez Abellán P. Clock genes. Circadian rhythms and predisposition to obesity. An Real Acad Nac Farm 2016;82:44-54. Disponible en: <http://analesranf.com/index.php/aranf/article/view/1767/1735>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2021.
- Garaulet M. Chronobiology and obesity [Editores: Garaulet M, Ordovás JM]. Springer New York. New York NY: 2013. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-5082-5>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2021.
- Saini R, Jaskolski M, Davis SJ. Circadian oscillator proteins across the kingdoms of life: structural aspects. BMC Biology 2019;17:13. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12915-018-0623-3>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2021.
- Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular architecture of the mammalian circadian clock. Trends Cell Biol 2014;24(2):90-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2013.07.002>. Fecha de última visita: 21 de Febrero del 2021.
- Huang N, Chelliah Y, Shan Y, Taylor CA, Yoo SH, Partch C, Green CB, Zhang H, Takahashi JS. Crystal structure of the heterodimeric CLOCK:BMAL1 transcriptional activator complex. Science 2012;337:189-94.
- Van der Horst GT, Muijtjens M, Kobayashi K, Takano R, Kanno S, Takao M; *et al.* Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms. Nature 1999;398:627-30.

15. Kume K, Zylka MJ, Sriram S, Shearman LP, Weaver DR, Jin X; *et al.* mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop. *Cell* 1999;98:193-205.
16. Preitner N, Damiola F, Lopez-Molina L, Zakany J, Duboule D, Albrecht U, Schibler U. The orphan nuclear receptor REV-ERB α controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell* 2002;110:251-60.
17. Triqueneaux G, Thenot S, Kakizawa T, Antoch MP, Safi R, Takahashi JS, Delaunay F, Laudet V. The orphan receptor Rev-erba gene is a target of the circadian clock pacemaker. *J Mol Endocrinol* 2004;33:585-608.
18. Ripperger JA, Albrecht U. The circadian clock component PERIOD2: From molecular to cerebral functions. *Prog Brain Res* 2012;199:233-45.
19. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:2112-6.
20. Sun ZS, Albrecht U, Zhuchenko O, Bailey J, Eichele G, Lee CC. RIGUI, a putative mammalian ortholog of the *Drosophila* period gene. *Cell* 1997;90:1003-11.
21. Albrecht U, Sun Z, Eichele G, Lee C. A differential response of two putative mammalian circadian regulators, mper1 and mper2, to light. *Cell* 1997;91:1055-64.
22. Shearman LP, Zylka MJ, Weaver DR, Kolakowski LF, Reppert SM. Two period homologs: Circadian expression and photic regulation in the suprachiasmatic nuclei. *Neuron* 1997;19:1261-9.
23. Zheng BH, Larkin DW, Albrecht U, Sun ZS, Sage M, Eichele G, Lee CC, Bradley A. The mPer2 gene encodes a functional component of the mammalian circadian clock. *Nature* 1999;400:169-73.
24. Sujino M, Nagano M, Fujioka A, Shigeyoshi Y, Inouye S. Temporal profile of circadian clock gene expression in a transplanted suprachiasmatic nucleus and peripheral tissues. *Eur J Neurosci* 2007;26:2731-8.
25. Albrecht U, Bordon A, Schmutz I, Ripperger J. The multiple facets of Per2. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007;72:95-104.
26. Buhr ED, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. En: *Circadian Clocks. Handbook of Experimental Pharmacology* [Editores: Kramer A., Mellow M]. Volumen 217. Springer. Berlin [Heidelberg]: 2013. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_1. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2021.
27. Cruciani F, Trombetta B, Labuda D, Modiano D, Torroni A, Costa R, Scozzari R. Genetic diversity patterns at the human clock gene period 2 are suggestive of population-specific positive selection. *Eur J Hum Genet* 2008;16:1526-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.105>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2021.
28. Hampp G, Albrecht U. The circadian clock and moodrelated behavior. *Commun Integr Biol* 2008;1:1-3.
29. Amir S, Lamont EW, Robinson B, Stewart J. A circadian rhythm in the expression of PERIOD2 protein reveals a novel SCN-controlled oscillator in the oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis. *J Neurosci* 2004;24:781-90.

30. Lamont EW, Robinson B, Stewart J, Amir S. The central and basolateral nuclei of the amygdala exhibit opposite diurnal rhythms of expression of the clock protein Period2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(11):4180-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746242>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2021.
31. Amir S, Stewart J. Behavioral and hormonal regulation of expression of the clock protein, PER2, in the central extended amygdala. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2009;33(8):1321-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.003>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2021.
32. Amir S, Stewart J. Motivational modulation of rhythms of the expression of the clock protein PER2 in the limbic forebrain. *Biol Psychiatry* 2009;65(10):829-34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.019>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2021.
33. Kim M, de la Peña JB, Cheong JH, Kim HJ. Neurobiological functions of the period circadian clock 2 gene, per2. *Biomol Ther* 2018;26:358-67.
34. Hampp G, Ripperger JA, Houben T, Schmutz I, Blex C, Perreau-Lenz S; *et al.* Regulation of monoamine oxidase A by circadian-clock components implies clock influence on mood. *Curr Biol* 2008;18:678-83.
35. Bussi IL, Levín G, Golombek DA, Agostino PV. Involvement of dopamine signaling in the circadian modulation of interval timing. *Eur J Neurosci* 2014;40:2299-310.
36. Agostino P, Cheng R. Contributions of dopaminergic signaling to timing accuracy and precision. *Curr Opin Behav Sci* 2016;8:153-60.
37. Shumay E, Fowler JS, Wang G-J, Logan J, Alia-Klein N, Goldstein RZ; *et al.* Repeat variation in the human PER2 gene as a new genetic marker associated with cocaine addiction and brain dopamine D2 receptor availability. *Transl Psychiatry* 2012;2:e86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832851>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
38. Zhu L, Yu J, Zhang W, Xie B, Zhu Y. Research progress on the central mechanism underlying regulation of visceral biological rhythm by Per2 [Review]. *Mol Med Rep* 2014;10(5):2241-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25216061>. Fecha de última visita: 22 de Febrero del 2021.
39. Araújo Pereira P, Alvim-Soares A, Aparecida Camargos Bicalho M, Nunes de Moraes E, Malloy-Diniz L, Jardim de Paula J; *et al.* Lack of association between genetic polymorphism of circadian genes (PER2, PER3, CLOCK and OX2R) with late onset depression and Alzheimer's disease in a sample of a Brazilian population. *Curr Alzheimer Res* 2016;13:1397-406.
40. Cermakian N, Lamont EW, Boudreau P, Boivin DB. Circadian clock gene expression in brain regions of Alzheimer's disease patients and control subjects. *J Biol Rhythms* 2011;26:160-70.
41. Breen DP, Vuono R, Nawarathna U, Fisher K, Shneerson JM, Reddy AB, *et al.* Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014;71:589-95.

42. Kudo T, Loh DH, Truong D, Wu Y, Colwell CS. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2011;232(1):66-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864527>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
43. Kudo T, Schroeder A, Loh DH, Kuljis D, Jordan MC, Roos KP: *et al.* Dysfunctions in circadian behavior and physiology in mouse models of Huntington's disease. *Exp Neurol* 2011; 228(1):80-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21184755>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
44. Yelamanchili SV, Pendyala G, Brunk I, Darna M, Albrecht U, Ahnert-Hilger G. Differential sorting of the vesicular glutamate transporter 1 into a defined vesicular pool is regulated by light signaling involving the clock gene *Period2*. *J Biol Chem* 2006;281(23):15671-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16595674>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
45. Verwey M, Khoja Z, Stewart J, Amir S. Differential regulation of the expression of *Period2* protein in the limbic forebrain and dorsomedial hypothalamus by daily limited access to highly palatable food in food-deprived and free-fed rats. *Neurosci* 2007;147:277-85.
46. Mistlberger RE. Circadian food-anticipatory activity: Formal models and physiological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev* 1994;18:171-95.
47. Feillet CA, Ripperger JA, Magnone MC, Dulloo A, Albrecht U, Challet E. Lack of food anticipation in *Per2* mutant mice. *Curr Biol* 2006;16:2016-22.
48. Sherman H, Genzer Y, Cohen R, Chapnik N, Madar Z, Froy O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB J* 2012; 26(8):3493-502. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593546>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
49. Segall LA, Perrin JS, Walker CD, Stewart J, Amir S. Glucocorticoid rhythms control the rhythm of expression of the clock protein, *Period2*, in oval nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis and central nucleus of the amygdala in rats. *Neurosci* 2006;140:753-7.
50. Segall LA, Amir S. Glucocorticoid regulation of clock gene expression in the mammalian limbic forebrain. *J Mol Neurosci* 2010;42:168-75.
51. Parylak SL, Cottone P, Sabino V, Rice KC, Zorrilla EP. Effects of CB1 and CRF1 receptor antagonists on binge-like eating in rats with limited access to a sweet fat diet: Lack of withdrawal-like responses. *Physiol Behav* 2012;107(2):231-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22776620>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
52. Storch KF, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, Weitz CJ. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. *Nature* 2002;417:78-83.
53. Bray MS, Shaw CA, Moore MWS, Garcia RAP, Zanutta MM, Durgan DJ; *et al.* Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2008;294:H1036-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156197>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.

54. Škrlec I, Milic J, Heffer M, Peterlin B, Wagner J. Genetic variations in circadian rhythm genes and susceptibility for myocardial infarction. *Genet Mol Biol* 2018;41:403-9.
55. Martino TA, Tata N, Belsham DD, Chalmers J, Straume M, Lee P; *et al.* Disturbed diurnal rhythm alters gene expression and exacerbates cardiovascular disease with rescue by resynchronization. *Hypertens* 2007;49(5):1104-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17339537>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
56. Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, Marecic A, Jud C, Zaugg CE; *et al.* Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation* 2007;115(16):2188-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404161>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
57. Koyanagi S, Kuramoto Y, Nakagawa H, Aramaki H, Ohdo S, Soeda S; *et al.* A molecular mechanism regulating circadian expression of vascular endothelial growth factor in tumor cells. *Cancer Res* 2003;63:7277-83.
58. Bonney S, Kominsky D, Brodsky K, Eltzschig H, Walker L, Eckle T. Cardiac *Per2* functions as novel link between fatty acid metabolism and myocardial inflammation during ischemia and reperfusion injury of the heart. *PLoS One* 2013;8(8):e71493. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23977055>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
59. Eckle T, Hartmann K, Bonney S, Reithel S, Mittelbronn M, Walker LA; *et al.* Adora2b-elicited *Per2* stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia. *Nat Med* 2012;18(5):774-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22504483>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
60. Arjona A, Sarkar D. The circadian gene *mPer2* regulates the daily rhythm of IFN- γ [Short communication]. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:645-9.
61. Liu J, Malkani G, Mankani G, Shi X, Meyer M, Cunningham-Runddles S; *et al.* The circadian clock *Period 2* gene regulates gamma interferon production of NK cells in host response to lipopolysaccharide-induced endotoxic shock. *Infect Immun* 2006;74(8):4750-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16861663>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
62. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: The intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell* 2015;161(1):84-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.015>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
63. Goo RH, Moore JG, Greenberg E, Alazraki NP. Circadian variation in gastric emptying of meals in humans. *Gastroenterology* 1987;93:515-8.
64. Dallmann R, Viola AU, Tarokh L, Cajochen C, Brown SA. The human circadian metabolome. *PNAS* 2012;109:2625-9.

65. 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 USA* 2016;113: E1673-E1682.
66. Bae K, Lee K, Seo Y, Lee H, Kim D, Choi I. Differential effects of two period genes on the physiology and proteomic profiles of mouse anterior tibialis muscles. *Mol Cells* 2006;22:275-84.
67. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: Cellular and molecular biology. *Endocr Rev* 1999;20:321-44.
68. Perissi V, Staszewski LM, McInerney EM, Kurokawa R, Kronen A, Rose DW; et al. 1999. Molecular determinants of nuclear receptor-corepressor interaction. *Genes Dev* 1999;13:3198-208.
69. Schmutz I, Albrecht U, Ripperger JA. The role of clock genes and rhythmicity in the liver. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 349:38-44.
70. Schmutz I, Ripperger JA, Baeriswyl-Aebischer S, Albrecht U. The mammalian clock component PERIOD2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. *Genes Dev* 2010;24:345-57.
71. Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH; et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell Metab* 2010; 12:509-20.
72. Gooley JJ. Circadian regulation of lipid metabolism. *Proc Nut Soc* 2016;75: 440-50.
73. Wang M, Jing Y, Hu L, Gao J, Ding L, Zhang J. Recent advances on the circadian gene PER2 and metabolic rhythm of lactation of mammary gland. *Anim Nutr* 2015;1(4):257-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aninu.2015.11.008>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
74. Froy O. Metabolism and circadian rhythms- Implications for obesity. *Endocr Rev* 2010;31:1-24.
75. Gómez-Abellán P, Hernández-Morante JJ, Luján JA, Madrid JA, Garaulet M. Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome. *Int J Obes* 2008;32: 121-8.
76. Shimba S, Ogawa T, Hitosugi S, Ichihashi Y, Nakadaira Y, Kobayashi M; et al. Deficient of a clock gene, brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), induces dyslipidemia and ectopic fat formation. *PLoS One* 2011;6(9):e25231. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21966465>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
77. Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: Metabolic integrators in physiology and metabolism *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:65-72.
78. Chou CF, Zhu X, Lin YY, Gamble KL, Garvey WT, Chen CY. KSRP is critical in governing hepatic lipid metabolism through controlling Per2 expression. *J Lipid Res* 2015;56:227-40.
79. Zhao Y, Zhang Y, Zhou M, Wang S, Hua Z, Zhang J. Loss of mPer2 increases plasma insulin levels by enhanced glucose-stimulated insulin secretion and impaired insulin clearance in mice. *FEBS Lett* 2012;586:1306-11.

80. Jarrett RJ, Baker IA, Keen H, Oakley NW. Diurnal variation in oral glucose tolerance: Blood sugar and plasma insulin levels morning, afternoon, and evening. *Br Med J* 1972;1(5794): 199-201.
81. Carroll KF, Nestel PJ. Diurnal variation in glucose tolerance and in insulin secretion in man. *Diabetes* 1973;22: 333-48.
82. Saad A, Man CD, Nandy DK, Levine JA, Bharucha AE, Rizza RA; *et al.* Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes* 2012;61:2691-700.
83. Yoshino J, Almeda-Valdes P, Patterson BW, Okunade AL, Imai S, Mittendorfer B; *et al.* Diurnal variation in insulin sensitivity of glucose metabolism is associated with diurnal variations in whole-body and cellular fatty acid metabolism in metabolically normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(9):E1666-70. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/9/E1666/2537471>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
84. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism* 2018;84:11-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
85. Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, Dube MG, Kalra PS. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: New insight in the development of obesity. *Regulatory Peptides* 2003;111: 1-11.
86. Pan X, Terada T, Okuda M, Inui K-I. The diurnal rhythm of the intestinal transporters SGLT1 and PEPT1 is regulated by the feeding conditions in rats. *J Nutr* 2004;134(9):2211-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333706>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
87. Houghton SG, Iqbal CW, Duenes JA, Fatima J, Kasparek MS, Sarr MG. Coordinated, diurnal hexose transporter expression in rat small bowel: implications for small bowel resection. *Surgery* 2008;143(1):79-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154936>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
88. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. Role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight. *Obes Rev* 2007;8:21-34.
89. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002;60(Suppl):S1-S14.
90. So AYL, Bernal TU, Pillsbury ML, Yamamoto KR, Feldman BJ. Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:17582-7.
91. Yang S, Liu A, Weidenhammer A, Cooksey RC, McClain D, Kim MK; *et al.* The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology* 2009;150:2153-60.
92. Zani F, Breasson L, Becattini B, Vukolic A, Montani JP, Albrecht U; *et al.* PER2 promotes glucose storage to liver glycogen during feeding and acute fasting by inducing Gys2 PTG and GL expression. *Mol Metab* 2013;2:292-305.

93. Oosterman JE, Belsham DD. Glucose alters Per2 rhythmicity independent of AMPK, whereas AMPK inhibitor compound C causes profound repression of clock genes and AgRP in mHypoE-37 hypothalamic neurons. *PLoS One* 2016;11(1):e0146969. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0146969>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
94. Hirota T, Okano T, Kokame K, Shirotani-Ikejima H, Miyata T, Fukada Y. Glucose down-regulates Per1 and Per2 mRNA levels and induces circadian gene expression in cultured rat-1 fibroblasts. *J Biol Chem* 2002;277:44244-51.
95. Eide EJ, Woolf MF, Kang H, Woolf P, Hurst W, Camacho F; *et al.* Control of mammalian circadian rhythm by CKI-regulated proteasome-mediated PER2 degradation. *Mol Cell Biol* 2005;25:2795-807.
96. Carling D. The AMP-activated protein kinase cascade- A unifying system for energy control. *Trends Biochem Sci* 2004;29:18-24.
97. Kalsbeek A, La Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab* 2014;3:372-83.
98. Eckel-Mahan KL, Patel VR, De Mateo S, Orozco-Solis R, Ceglia NJ, Sahar S; *et al.* Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell* 2013;155(7):1464-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.034>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
99. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y; *et al.* High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab* 2007;6(5):414-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17983587>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
100. Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN; *et al.* Meal timing regulates the human circadian system. *Curr Biol* 2017;27(12):1768-1775.e3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.059>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
101. Adamovich Y, Rouso-Noori L, Zwihaft Z, Neufeld-Cohen A, Golik M, Kraut-Cohen J; *et al.* Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metab* 2014;19(2):319-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506873>. Fecha de última visita: 25 de Febrero del 2021.
102. Milagro FI, Gómez-Abellán P, Campión J, Martínez JA, Ordovás JM, Garaulet M. CLOCK, PER2 and BMAL1 DNA methylation: Association with obesity and metabolic syndrome characteristics and monounsaturated fat intake. *Chronobiol Int* 2012;29:1180-94.
103. Albrecht U. The circadian clock, metabolism and obesity. *Obes Rev* 2017;18(1 Suppl):S25-S33.
104. Maury E, Hong HK, Bass J. Circadian disruption in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2014;40(5):338-46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.11.005>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
105. Staels B. When the clock stops ticking, Metabolic syndrome explodes. *Nat Med* 2006;12(1):54-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397568>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.

106. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:4453-8.
107. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, Metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(9-10):967-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2010.05.005>. Fecha de última visita: 23 de Febrero del 2021.
108. Englund A, Kovanen L, Saarikoski ST, Haukka J, Reunanen A, Aromaa A; *et al.* NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms* 2009;7:1-9.
109. Garaulet M, Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Baraza JC, Parnell LD, Lee YC; *et al.* PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, Psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity. *J Am Diet Assoc* 2010;110:917-21.
110. Oike H, Sakurai M, Ippoushi K, Kobori M. Time-fixed feeding prevents obesity induced by chronic advances of light/dark cycles in mouse models of jet-lag/shift work. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;465:556-61.
111. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity [Silver Spring]* 2009;17:2100-2.
112. Gibbs M, Harrington D, Starkey S, Williams P, Hampton S. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clin Nutr* 2014;33(5):889-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.018>. Fecha de última visita: 25 de Febrero del 2021.
113. Husse J, Hintze SC, Eichele G, Lehnert H, Oster H. Circadian clock genes Per1 and Per2 regulate the response of metabolism-associated transcripts to sleep disruption. *PLoS One* 2012;7(12):e52983. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23285241>. Fecha de última visita: 25 de Febrero del 2021.
114. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of obesity: Weight loss and bariatric surgery. *Circ Res* 2016;118:1844-55.
115. Inabnet III WB, Winegar DA, Sherif B, Sarr MG. Early outcomes of bariatric surgery in patients with metabolic syndrome: An analysis of the bariatric outcomes longitudinal database. *J Am Coll Surg* 2012;214:550-6.
116. Goh YM, Toumi Z. Surgical cure for type 2 diabetes by foregut or hindgut operations: A myth or reality? A systematic review. *Surg Endosc* 2017;31:25-37.
117. Kim M, Son YG, Kang YN, Ha TK, Ha E. Changes in glucose transporters, gluconeogenesis, and circadian clock after duodenal-jejunal bypass surgery. *Obes Surg* 2015;25(4):635-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25186372>. Fecha de última visita: 25 de Febrero del 2021.
118. Joly-Amado A, Cansell C, Denis RG, Delbes AS, Castel J, Martinez S, Luquet S. The hypothalamic arcuate nucleus and the control of peripheral substrates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014;28:725-37.
119. Cleal JK, Bruce KD, Shearer JL, Thomas H, Plume J, Gregory L; *et al.* Maternal obesity during pregnancy alters daily activity and feeding cycles, and hypothalamic clock gene expression in adult male mouse offspring. *Int J Mol Sci* 2019;20:1-19.