

Síndrome de *jet lag* o cambio de zonas de tiempo

Laura Matilde Ubaldo Reyes^{a,*}, Rafael J. Salin-Pascual^b,
Manuel Ángeles-Castellanos^a



Chevanon/Freepik

Resumen

Nuestro planeta, así como la vida que en él se desarrolla, se encuentra en constante movimiento. Los ritmos geofísicos influyen en la actividad de los organismos, de tal manera que los seres vivos han desarrollado mecanismos adaptativos para poder responder a las variaciones diarias del medio ambiente. El sistema circadiano es el responsable de responder a estas variaciones cíclicas ambientales. Cuando se modifican las señales ambientales, como en un viaje que implica atravesar varias zonas horarias, se ocasionan cambios fisiológicos que han llevado a buscar estrategias para contrarrestar los síntomas que se presentan; estas estrategias incluyen el ejercicio programado, la exposición a la luz brillante, la melatonina y la alimentación programada.

Palabras clave: Ritmos circadianos, melatonina, núcleo supraquiasmático, desincronización.

The jet lag syndrome or time-zone changes

Abstract

Our planet and the life that develops in it are in constant movement, therefore, the geophysical rhythms influence the

activity of organisms, in such a way that living beings have developed adaptative mechanisms in order to respond to the daily variations of the environment. The circadian system is responsible for responding to these cyclical environmental variations. When the environmental signals are modified, like for instance, on a trip that involves crossing several time zones, physiological changes occur. This results in searching for possible strategies to counteract the symptomatology. These strategies include scheduled exercise, exposure to a bright light, melatonin and scheduled meals.

Key words: Jet lag, circadian rhythms, melatonin, suprachiasmatic nuclei.

INTRODUCCIÓN

El sistema circadiano se encuentra organizado por 3 componentes fundamentales: 1) conexiones aferentes, 2) marcapaso y 3) conexiones eferentes (**figura 1**). En los mamíferos, la principal aferencia conecta las células ganglionares tipo W de la retina con la zona ventrolateral del núcleo supraquiasmático (NSQ), a través del tracto retino-hipotalámico (TRH). De esta manera la alternancia del día y la noche se convierte en una señal temporal hacia las neuronas del NSQ¹. La ritmicidad temporal del NSQ se transmite al resto de los órganos mediante conexiones eferentes, principalmente a través del

^aDepartamento de Anatomía. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México, México.

^bDepartamento de Psiquiatría y Salud Mental. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México, México.

*Correspondencia: Laura Matilde Ubaldo Reyes.

Correo electrónico: lm.ubaldo@comunidad.unam.mx

Recibido: 07-septiembre-2017. Aceptado: 07-marzo-2018.



Figura 1. La organización de las funciones fisiológicas y conductuales de acuerdo con las variaciones diarias del ambiente nos permite adaptarnos y prepararnos para una fase de reposo y otra de actividad.

sistema nervioso autónomo² y señales hormonales, regulando así nuestra fisiología (**figura 2**).

En el NSQ consideramos 2 zonas: ventrolateral y dorsomedial. A la zona ventrolateral llegan axones de las vías que portan la información luminosa; las neuronas de esta área tienen al péptido intestinal vasoactivo (VIP) como principal neurotransmisor. La zona dorsomedial está integrada por una gran población de neuronas productoras de vasopresina (AVP), así como algunas pequeñas poblaciones de neuronas productoras de somatostatina, encefalinas, péptido atrial natriurético y angiotensina. La zona dorsomedial se caracteriza por contener una maquinaria molecular basada en asas de autorregulación positiva y negativa, donde al iniciar el periodo de luz o el día, se activa la transcripción de genes Per y Cry por heterodímeros de proteínas CLOCK:BMAL1. Al inicio del periodo de oscuridad o comienzo de la noche, las proteínas PER y CRY se asocian y forman heterodímeros (PER:CRY) que interfieren con la función del heterodímero CLOCK:BMAL1. Se considera que el heterodímero CLOCK:BMAL1 es un elemento positivo, ya que activa la transcripción de otros genes al unirse a una región específica del DNA donde se localiza su promotor (E-box): *per1*, *per2*, *per3*, *cry1*, *cry2*, *rev-erb* y genes controlados por el reloj³. Estos genes se expresan con un periodo cercano a 24 horas, motivo por el cual se conocen como genes reloj. Inicialmente, los genes reloj fueron descritos en la *Drosophila melanogaster*, y una vez que la familia de genes se clonó en los

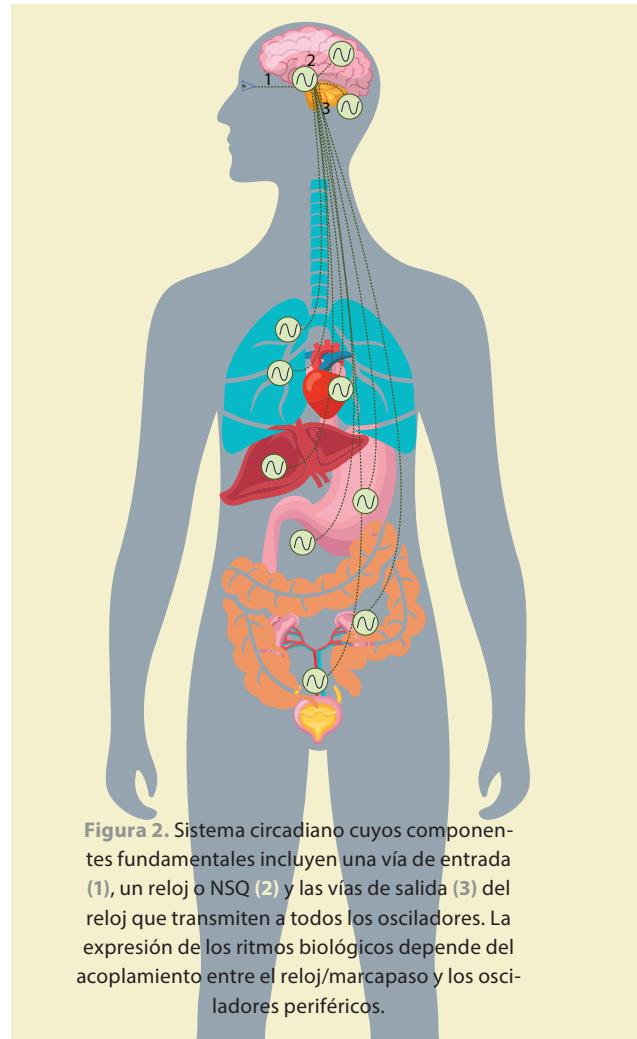


Figura 2. Sistema circadiano cuyos componentes fundamentales incluyen una vía de entrada (1), un reloj o NSQ (2) y las vías de salida (3) del reloj que transmiten a todos los osciladores. La expresión de los ritmos biológicos depende del acoplamiento entre el reloj/marcapaso y los osciladores periféricos.

mamíferos, también quedó claro que estos genes se expresan ampliamente en cerebro y en muchos órganos periféricos.

Las neuronas del NSQ exhiben una actividad endógena, es decir su funcionamiento continúa marcando temporalidad a través de su maquinaria molecular, aún en aislamiento de señales del ambiente externo o en oscuridad constante; las neuronas muestran un patrón rítmico de descargas de potenciales de acción⁴, de consumo de glucosa⁵ y actividad de algunos neurotransmisores⁶.

SINCRONIZACIÓN

En el ambiente existen señales que indican el transcurso del tiempo en forma periódica y a estas señales

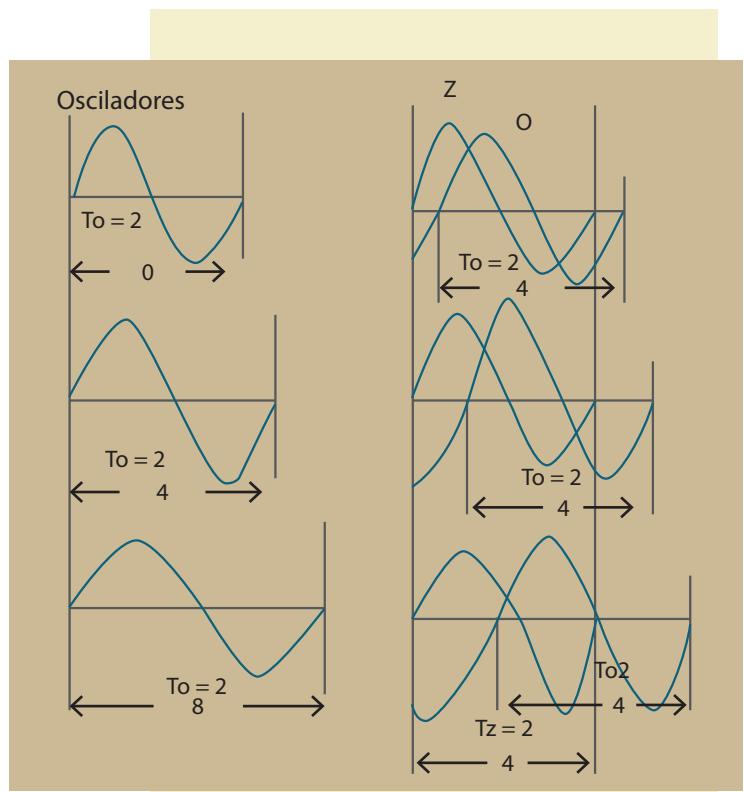


Figura 3. En la figura de la izquierda se muestran 3 oscilaciones con un periodo distinto (T_O), los cuales posteriormente se exponen a un sincronizador con un periodo de 24 horas (T_z). Al sincronizarse comienzan a oscilar con un periodo de 24 horas y cada uno con una relación de fase distinta hacia el sincronizador (figura de la derecha). (Tomada de Pittendrigh, 1981).

se les denomina sincronizadores (*zeitgeber*, ‘dador de Tiempo’⁷). Una señal ambiental se considera sincronizador cuando se presenta de manera regular, es predecible e impone fase y periodo al ritmo endógeno.

Conviene recordar que se denomina oscilación a una fluctuación en el tiempo de un medio o sistema. Algunos parámetros que nos permiten entender una oscilación o ritmo son: periodo, mesor, frecuencia, amplitud, acrofase, fase.

- **Periodo.** Es la duración de un ciclo completo, es decir, tiempo que tarda en repetirse una oscilación.
- **Mesor.** Es el valor medio de la variable en estu-

dio calculado a lo largo de un periodo completo.

- **Frecuencia.** Número de ciclos que ocurren por unidad de tiempo.
- **Amplitud.** Diferencia entre el mesor y el valor máximo o acrofase.
- **Acrofase.** Valor máximo de una variable.
- **Fase.** Cualquier momento dentro de la oscilación.

La sincronización se concibe como un fenómeno por el cual los ritmos endógenos se ajustan a los ritmos ambientales. El mecanismo de sincronización fue propuesto por Pittendrigh en 1959⁷ y señalaba que la sincronización es la coordinación entre 2 osciladores que presentan oscilaciones similares en donde se implica un control del periodo y de la fase del sincronizador sobre el oscilador.

Desde el momento en que un sincronizador afecta al oscilador, éste empieza a ajustarse al periodo del sincronizador, pero dicho ajuste se presenta de manera gradual hasta ajustarse a la fase y periodo del sincronizador (**figura 3**). A estos cambios graduales se les ha denominado ciclos transitorios.

SICRONIZACIÓN FÓTICA

La luz es el sincronizador más potente del NSQ. La información fótica del entorno se detecta mediante un subconjunto de células ganglionares de la retina por medio de un fotopigmento específico, la melanopsina. Estas células fotosensibles envían la información al NSQ directamente a través del TRH⁸. Las respuestas de desplazamiento de fase del NSQ a la luz dependen de la hora del día en que se aplica la luz, como lo demuestran las propiedades de restablecimiento de pulsos de luz discretos en animales alojados en oscuridad constante. Los cambios de fase inducidos por la luz en el NSQ se producen principalmente durante la noche (es decir, el periodo activo y de reposo en las especies nocturnas y diurnas, respectivamente), independientemente del momento de actividad, según se investiga en una amplia gama de especies de mamíferos nocturnos⁹ y diurnos¹⁰. Durante el día, hay un período durante el que la luz no tiene efecto de reinicio, definiendo una zona muerta entre las ventanas circadianas de sensibilidad a la luz¹¹.

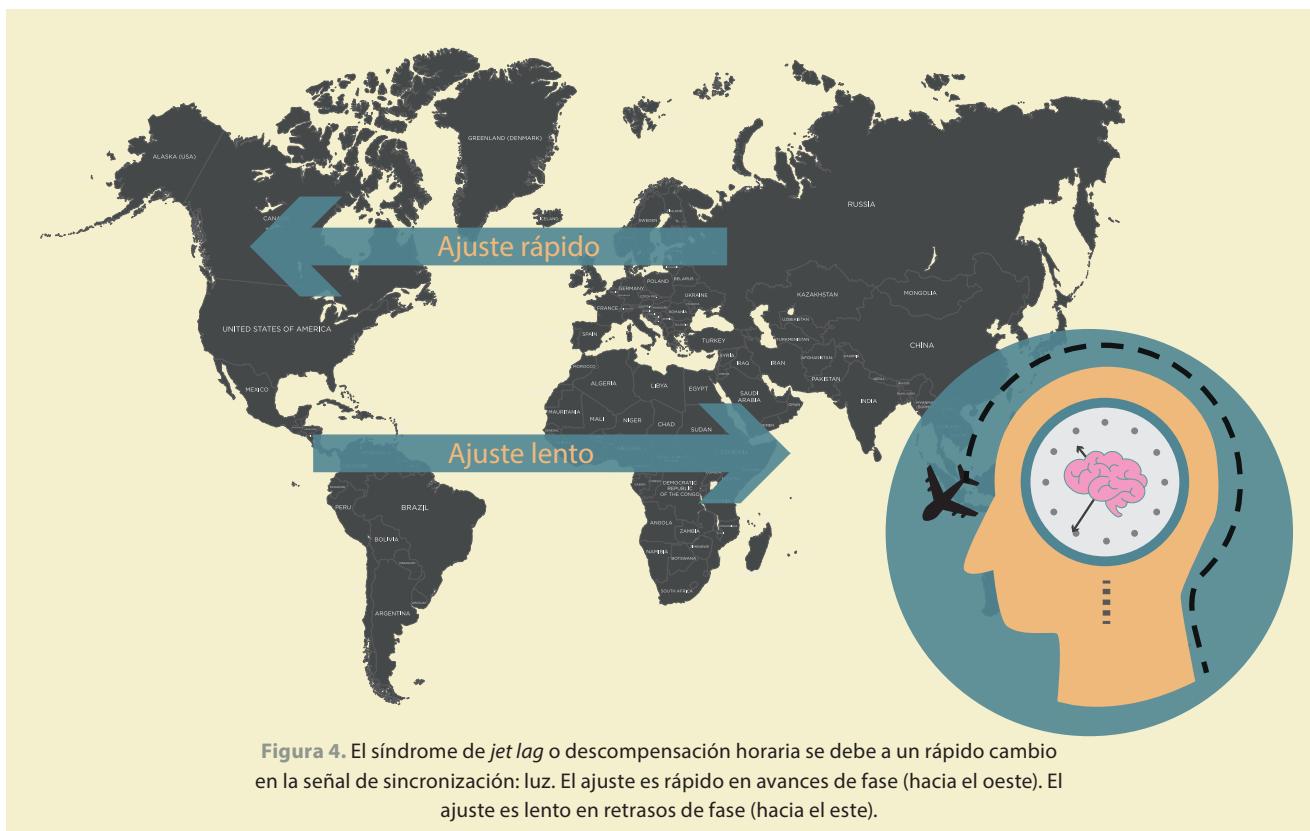


Figura 4. El síndrome de *jet lag* o descompensación horaria se debe a un rápido cambio en la señal de sincronización: luz. El ajuste es rápido en avances de fase (hacia el oeste). El ajuste es lento en retrasos de fase (hacia el este).

IMPORTANCIA DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS EN LA SALUD Y ENFERMEDAD: JET LAG COMO MODELO EXPERIMENTAL

Desincronización circadiana

Todos los órganos del cuerpo presentan variaciones en su funcionamiento, es decir oscilan generando su propio ritmo, debido a ello también se les conoce como osciladores¹². Aunque, cada órgano es independiente en su funcionamiento; es decir, el ciclo en la temperatura corporal es independiente del ciclo en la secreción de melatonina y de cortisol, tienden a ocurrir con una secuencia y con un intervalo fijo entre ellas, manteniendo una relación de fase estable entre las diversas oscilaciones. Todos los órganos que forman parte de un sistema tienen que trabajar en sincronía para mantener la homeostasis. En ausencia de señales externas de tiempo, los ritmos circadianos, incluyendo el sueño y el tiempo de atención, irán modificándose transitoriamente después de cada día, es decir se expresarán en libre corrimiento¹³. Aunque los ritmos circadianos son generados de forma endó-

gena, están fuertemente influenciados por el ciclo de luz-oscuridad del medio ambiente. Cuando la señal temporal externa se altera, ocurre la pérdida de coherencia entre el medio externo y el reloj biológico; esto se define como desincronización externa, y entre el reloj biológico con los órganos periféricos resulta en un fenómeno de desincronización interna¹⁴. Curiosamente, ambas situaciones pueden ser producidas de manera simultánea por un viaje a través de varios husos horarios meridionales generado por un adelanto o retraso en la fase de la señal sincronizadora (ciclo L/D) (**figura 4**). Esta situación conduce a una alteración de los ritmos circadianos, es decir, éstos se desacoplan del horario externo, provocando trastornos clínicos conocidos como síndrome de *jet lag*. Se han asociado a este síndrome alteraciones gastrointestinales, afecciones cardiovasculares, perturbaciones del ciclo sueño-vigilia¹⁵.

Otro ejemplo de desincronización interna es el trabajo nocturno, ya que ocasiona una reducción en las horas de sueño y una alteración en la sin-

cronización de los ritmos circadianos, llevando al trabajador a una situación de cansancio y estrés crónico. En relación con los ritmos circadianos, el turno de trabajo requiere que un individuo esté alerta cuando su sistema circadiano señala el reposo, lo que a la larga ocasiona secuelas en la salud, como alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares y metabólicas como la obesidad y diabetes; también se han documentado algunos accidentes de trabajo por la alteración del ciclo sueño-vigila, por ejemplo: sobre el accidente en la planta nuclear de Chernobyl, Ucrania, que se registró a las 01:23:40 horas del 26 de abril 1986 (punto temporal de más baja eficiencia circadiana y de temperatura corporal), se cree que la pobre reacción de los trabajadores pudo haberse evitado si la prueba se hubiera realizado durante el turno matutino¹⁶.

El trabajo nocturno así como los horarios de trabajo rotatorios son una realidad social en las grandes ciudades, en respuesta a las necesidades económicas familiares y necesidades de producción de grandes empresas. Sin embargo, el avance en los conocimientos sobre los ritmos biológicos y el sueño han permitido detectar las consecuencias para la salud del trabajo nocturno. El grado y tipo de efecto depende del tipo de horario, si es fijo o rotatorio; en ambos casos la adaptación biológica al horario nocturno es solo una parte, pero no siempre la más importante que requiere el individuo. La falta de sincronización presenta grandes inconvenientes desde el punto de vista fisiológico. En trabajadores nocturnos se reportan problemas cardiovasculares caracterizados por una atenuación del ritmo diurno de presión arterial. En enfermeras que cubren con regularidad turnos rotatorios, se reporta la pérdida o alteraciones del ciclo menstrual. Además, reportes recientes indican que trabajadores nocturnos sufren una pérdida en la expresión de los ritmos metabólicos y hormonales; por ejemplo, desaparece el pico de la hormona cortisol, característico de la mañana, y con éste, el pico temprano de glucosa en la sangre, además de que se atenúa el ritmo de producción de melatonina y los ritmos de secreción de insulina.

La consecuencia es que los ritmos fisiológicos no coinciden con los momentos de alimentación y en los trabajadores nocturnos aparecen frecuentemente

problemas digestivos que abarcan diferentes niveles de gravedad, desde diarreas hasta úlceras gástricas¹⁷.

SÍNDROME DE *JET LAG* EN SERES HUMANOS

En la última clasificación de las alteraciones del dormir la ICSD-3¹⁸ se proponen los siguientes criterios para hacer el diagnóstico de esta alteración, y deben estar presente los 3:

1. Hay una queja de insomnio o de somnolencia excesiva diurna, acompañada por una reducción del tiempo total de sueño, que se asocia con el viaje a través de varios meridianos en viajes por avión, en al menos 2 zonas meridianas.
2. Hay una alteración en el funcionamiento cognitivo diurno, una sensación de malestar general o síntomas diversos (principalmente gastrointestinales y urinarios), dentro de los 2 o 3 días del viaje.
3. Las alteraciones del dormir no se explican por otras alteraciones del dormir, problemas médicos, neurológicos, psiquiátricos o por el uso de medicamentos o sustancias adictivas.

Habitualmente es una alteración temporal y transitoria, que resulta de la falta de sincronización entre las señales externas que sincronizan el reloj circadiano, y cuyas principales manifestaciones se observan en el ciclo de sueño y vigilia. La gravedad del mismo dependerá de factores como el número de meridianos atravesados, la capacidad para dormir durante el viaje, la dirección del viaje. Viajar hacia el Este es más impactante fisiológicamente que hacia el Oeste (ICSD-3)¹⁸. Al viajar al Este, el reloj circadiano necesita avanzar su fase. En general, por su naturaleza endógena es más difícil que el reloj circadiano en el humano y la rata se ajuste a un avance de fase que a un retraso de fase, ya que el periodo intrínseco del reloj circadiano en ellos es, en promedio, de más de 24 horas.

Modelos experimentales de *jet lag*

Debido a los síntomas relacionados con el *jet lag* se han creado modelos experimentales para estudiar el efecto de los cambios de horario sobre el sistema circadiano y su repercusión en la salud.

Cambios conductuales después de un *jet lag*

Los estudios a nivel experimental muestran que después de un avance de fase de 6 horas en ratas, se requieren de 7 a 14 días^{19,20} para ajustar la conducta de actividad al nuevo horario. Los estudios anteriores difieren en el número de ciclos transitorios, los cuales pueden deberse a que en el primer estudio sólo se hizo una inspección visual; sin embargo, un trabajo más detallado estudió mediante análisis de cosinor el cambio de actividad locomotora después de un avance de fase de 6 horas, donde se requieren 10 días para resincronizarse al nuevo horario²¹. En experimentos donde los animales se mantienen en oscuridad constante (DD), después de 6 horas de avance de fase para excluir los efectos continuos del ciclo de luz-oscuridad, muestran poca evidencia de restablecer su relación de fase normal, incluso después de 6 días en oscuridad constante²². Por otro lado, en animales con periodo endógeno corto, como el ratón, después de un avance de fase de 6 horas se requieren 7 días para la resincronización en la actividad locomotora²³.

Efectos del cambio de horario sobre el núcleo supraquiasmático

A diferencia de la conducta después de un avance de fase de 6 horas, se observa que el NSQ muestra, desde el primer día, un cambio asociado al nuevo estímulo luminoso en la expresión de la proteína PER1¹⁹, con disminución en la amplitud²⁰. Sin embargo, cuando se analizan las 2 zonas del NSQ se observa que en la zona dorsal son necesarios de 9-13 días para sincronizar la expresión de PER1²⁴.

Estos hallazgos coinciden con estudios donde los pulsos de luz en la fase de oscuridad inducen incrementos en la expresión de Per1 en la zona ventrolateral^{25,26}.

Los modelos experimentales de *jet lag* dejan claro que inicialmente la zona ventrolateral responde por el estímulo luminoso, ya que al quitar este estímulo no se observa una resincronización rápida de Per1²³. Lo anterior demuestra que después del *jet lag* hay un ajuste transitorio del reloj al nuevo horario con desincronización entre las zonas ventral y dorsal del NSQ, comprometiendo la transmisión de la ritmicidad al resto del organismo.

Viajar hacia el Este es más impactante fisiológicamente que hacia el Oeste (ICSD-3). Al viajar al Este, el reloj circadiano necesita avanzar su fase. En general, por su naturaleza endógena es más difícil que el reloj circadiano en el humano y la rata se ajuste a un avance de fase que a un retraso de fase, ya que el periodo intrínseco del reloj circadiano en ellos es, en promedio, de más de 24 horas.

Alteraciones centrales y periféricas después de un cambio de horario

También se ha estudiado el efecto de los cambios de horario sobre osciladores centrales donde existe una respuesta diferencial entre estructuras que responden rápidamente a los cambios de horario, como son: el núcleo paraventricular del hipotálamo y glándula pineal y estructuras que cambian lentamente como el núcleo arqueado²⁷, lo que demuestra que a nivel central existe una desincronización interna después de un avance de fase como en el *jet lag*.

En osciladores periféricos como el hígado, pulmón, músculo²⁰, timo, bazo y esófago²⁸, donde la respuesta después de un avance de fase es gradual, y necesita hasta 6 días para el ajuste. Con base en los resultados anteriores, podemos decir que el ajuste lento y transitorio de los osciladores periféricos es reflejo de un fenómeno de desincronización interna del sistema circadiano.

ESTRATEGIAS DE RESINCRONIZACIÓN

En seres humanos las estrategias de resincronización para disminuir los síntomas durante el *jet lag* incluyen: el ejercicio²⁹, exposición a la luz brillante³⁰, y principalmente la administración de melatonina^{31,32}.

A partir de 2009, a nivel experimental los modelos de *jet lag* han buscado alternativas para acelerar la resincronización, por ejemplo: el uso de corticoides³³, una rueda de actividad forzada³⁴, melatonina²¹, alimento³⁵, análogos de neuropéptidos como VIP³⁶ y vasopresina³⁷; en estos estudios se analiza la resincronización de variables conductuales espe-

Hay mecanismos de modulación hipotalámicos de la saciedad que han hecho evidente la estrecha relación entre los estados metabólicos (niveles de energía) y la excitabilidad de la corteza cerebral. El hambre o un bajo metabolismo inducirán al organismo a un estado de vigilia o excitación cortical; un alto metabolismo o estados de saciedad inducen estados de sueño o inactivación cortical. Esto explica el aumento de actividad locomotora en estados de ayuno.

cínicamente conducta locomotora de los animales. En un experimento donde se usó el alimento, VIP o vasopresina, la resincronización de la actividad locomotora se aceleró y disminuyó el periodo de resincronización a tan solo 3 días, lo que sugiere que el alimento es eficaz para la resincronización del sistema circadiano. En cuanto al uso de alimento, estas adaptaciones conductuales sugieren que los estados internos de energía inducen en el organismo modificaciones que permiten disminuir los días necesarios para la resincronización. Se sabe que hay mecanismos de modulación hipotalámicos de la saciedad que han hecho evidente la estrecha relación entre los estados metabólicos (niveles de energía) y la excitabilidad de la corteza cerebral. El hambre o un bajo metabolismo inducirán al organismo a un estado de vigilia o excitación cortical³⁸. Por otra parte, un alto metabolismo o estados de saciedad inducen en el organismo estados de sueño o inactivación cortical³⁹. Esto explica el aumento de actividad locomotora en estados de ayuno cuando el alimento se restringe solamente por 2 horas al día²¹.

Los modelos donde se utilizan análogos de VIP y vasopresina proponen que la rápida resincronización se debe a que inicialmente se presenta un desacoplamiento de las zonas ventral y dorsal, sin embargo, este mismo desacoplamiento se presenta en modelos donde no se recibe ningún tratamiento, por lo que consideramos que más allá de un desacoplamiento entre las zonas del NSQ, la resincronización se debe a una atenuación de una parte de este oscilador central.

COMENTARIOS FINALES

Como podemos observar el estudio de la cronobiología implica el estudio de los ritmos circadianos como fenómenos fisiológicos. Esta ciencia trata de entender los mecanismos de sincronización en situaciones que comprometen la fisiología y salud de los organismos, buscando estrategias para re establecer la ritmidad temporal en situaciones de desincronización. Actualmente es común que los seres humanos viajen a través de varios husos horarios en un tiempo corto o trabajen por turnos o en horario nocturno, lo que supone situaciones de conflicto entre los factores sincronizadores de NSQ. El estudio del sistema circadiano a través de los modelos experimentales de *jet lag* se ha convertido en una estrategia que permite integrar la información no solo a nivel fisiológico sino también a nivel molecular, marcando la importancia de mantener un adecuado orden temporal. ●

REFERENCIAS

1. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *The Mind's Clock*. New York. Oxford University Press, 1991.
2. Buijs RM, Hou YX, Shinn S, Renaud LP. Ultrastructural evidence for intra- and extranuclear projections of GABAergic neurons of the suprachiasmatic nucleus. *J Comp Neurol*. 1994;340:381-91.
3. Takahashi JS, Hong HK, Ki CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nature reviews genetics*. 2008;9:764-75.
4. Inouye SIT & Kawamura H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic 'island' containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci*. 1979; 76:5962-6.
5. Schwartz WJ, Davidsen LC, Smith CB. In vivo metabolic activity of a putative circadian oscillator, the rat suprachiasmatic nucleus. *J Comp Neurol*. 1980;189(1):157-67.
6. Inouye SIT & Shibata S. Neurochemical organization of circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus. *Neurosci Res*. 1994;20:109-30.
7. Pittendrigh C. Circadian system: Entrainment. *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Vol. 4: *Biological Rhythms* (Jurgen Aschoff, Ed) New York: Plenum Press; 1981. pp. 95-124.
8. Ruby NF, Brennan TJ, Xie X, Cao V, Franken P, Heller HC, et al. Role of melanopsin in circadian responses to light. *Science*. 2002;298:2211-3.
9. Daan S, Pittendrigh CS. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. II. The variability of phase response curves. *J Comp Physiol*. 1976;106:253-66.

10. Caldelas I, Poirel VJ, Sicard B, Pevet P, Challet E. Circadian profile and photic regulation of clock genes in the suprachiasmatic nucleus of a diurnal mammal *Arvicantis ansorgei*. *Neuroscience*. 2003;116:583-91.
11. Takahashi JS, DeCoursey PJ, Bauman L, Menaker M. Spectral sensitivity of a novel photoreceptive system mediating entrainment of mammalian circadian rhythms. *Nature*. 1984;308:186-8.
12. Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature*. 2012; 491(7424):348-56.
13. Aschoff J. Freerunning and entrained circadian rhythms. En: Aschoff J (Ed). *Biological Rhythms; Handbook of Behavioral Neurobiology*. Vol. 4. New York: Plenum Press; 1981. pp. 81-93.
14. Rockwell DA. The "Jet Lag" syndrome. *West J Med*. 1975; 122(5):419.
15. Waterhouse J, Jones K, Edwards B, Harrison Y, Nevill A, Reilly T. Lack of evidence for a marked endogenous component determining food intake in humans during forced desynchronization. *Chronobiol Int*. 2004;21:443-66.
16. Mumford L. The relevance of circadian rhythms for human welfare. En: Dunlap JC, Loros JJ, DeCoursey PJ (eds.). *Chronobiology Biological Timekeeping*. Massachusetts: Sinauer Press; 2004. pp. 325-56.
17. Escobar C, Ángeles-Castellanos M. *El tiempo para comer*. Ciencia, revista de la academia mexicana de ciencias. 2007;59(1):32-8.
18. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3er ed. Dariel II., American Academy of Sleep Medicine, 2014.
19. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*. 2000;288:682-5.
20. Nagano M, Aadachi A, Nakahama KI, Nakamura T, Tamada M, Meyer-Bernstein E, et al. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *J Neuroscience*. 2003;23:6141-51.
21. Ángeles-Castellanos M, Amaya JM, Salgado-Delgado R, Buijs RM, Escobar C. Scheduled food hastens re-entrainment more than melatonin does after a 6-h phase advance of the light-dark cycle in rats. *J Biol Rhythms*. 2011;26, 324-34.
22. Vansteensel MJ, Yamazaki S, Albus H, Deboer T, Block GD, Meijer JH. Dissociation between circadian Per1 and neuronal and behavioral rhythms following a shifted environmental cycle. *Curr Biol*. 2003;13(17):1538-42.
23. Reddy AB, Field MD, Maywood ES, Hastings MH. Differential resynchronization of circadian clock gene expression within the suprachiasmatic nuclei of mice subjected to experimental jet lag. *J Neurosci*. 2002;22:7326-30.
24. Nakamura W, Yamazaki S, Takasu NN, Mishima K, Block GD. Differential response of Period 1 expression within the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci*. 2005;25:5481-7.
25. Zylka MJ, Shearman LP, Weaver DR, Reppert SM. Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain. *Neuron*. 1998;20(6):1103-10.
26. Yan L, Silver R. Resetting the brain clock: time course and localization of mPER1 and mPER2 protein expression in suprachiasmatic nuclei during phase shifts. *Eur J Neurosci*. 2004;19(4):1105-9.
27. Abe M, Herzog ED, Yamazaki S, Straume M, Tei H, Sakaki Y, et al. Circadian rhythms in isolated brain regions. *J Neurosci*. 2002;22:350-6.
28. Davidson AJ, Castañón-Cervantes O, Leise TL, Molyneux PC, Harrington ME. Visualizing jet lag in the mouse suprachiasmatic nucleus and peripheral circadian timing system. *Eur J Neurosci*. 2009;29:171-80.
29. Van Reeth O, Sturis J, Byrne MM, Blackman JD, L'Hermitte-Baleriaux M, Leproult R, et al. Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *Am J Physiol*. 1994;266: E964-E974.
30. Burgess H, Crowley S, Gazda C, Fogg L, Eastman C. Preflight adjustment to eastward travel: 3 days of advancing sleep with and without morning bright light. *J Biol Rhythms*. 2003;18:318-28.
31. Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev*. 2005;9:25-39.
32. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet*. 2007;369(9567):1117-29.
33. Kiessling S, Eichele G, Oster H. Adrenal glucocorticoids have a key role in circadian resynchronization in a mouse model of jet lag. *J Clin Invest*. 2010;120(7):2600-9.
34. Castillo C, Molyneux P, Carlson R, Harrington ME. Restricted Wheel Access following a light cycle inversion slows re-entrainment without internal desynchrony as measured in Per2 mice. *Neuroscience*. 2011;19(182):169-76.
35. Ubaldo-Reyes L, Buijs R, Escobar C, Angeles-Castellanos. Scheduled meal accelerates entrainment to a 6 hours phase advance by shifting central and peripheral oscillations in rats. *European Journal of Neuroscience*. 2017;46(3):1875-86.
36. An S, Harang R, Meeker K, Granados-Fuentes D, Tsai CA, Mazuski C, et al. A neuropeptide speeds circadian entrainment by reducing intercellular synchrony. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:e4355-e4361.
37. Yamaguchi Y, Suzuki T, Mizoro Y, Kori H, Okada K, Chen Y, et al. Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. *Science*. 2013 Oct 4;342(6154):85-90.
38. Nicolaidis S. Metabolic mechanism of wakefulness (and hunger) and sleep (and satiety): role of adenosine triphosphate and hypocretin and other peptides. *Metabolism*. 2006;55(10Suppl2):S24-29.
39. Guan Z, Vgontzas AN, Bixler EO, Fang J. Sleep is increased by weight gain and decreased by weight loss in mice. *Sleep*. 2008;5:627-33.