

Implicaciones de la diferencia individual de tipología circadiana para la salud

Ana Adán^{1,2}

1. Departamento de Psicología Clínica y Psicobiología, Universidad de Barcelona.

2. Instituto de Neurociencias, Universidad de Barcelona.

aadan@ub.edu

INTRODUCCIÓN

La tipología circadiana o el cronotipo es una diferencia individual cuyo estudio en las últimas décadas ha aportado gran cantidad de datos de interés tanto teórico como aplicado. Los hallazgos apuntan a que la tipología circadiana influye en diversos ámbitos del funcionamiento de los individuos, pudiendo destacar entre ellos las implicaciones para el rendimiento y la salud mental.

El criterio esencial que diferencia a los grupos de tipología circadiana (matutinos, intermedios o ningún tipo y vespertinos) es la distinta expresión en la fase de los ritmos circadianos (alrededor de las 24 h.) sincronizados al ritmo luz-oscuridad ambiental. Los individuos matutinos se caracterizan por acostarse y levantarse pronto, con unos máximos u óptimos de actividad y rendimiento cognitivo que suelen producirse a primeras horas de la mañana, mientras que los individuos vespertinos se acuestan y levantan más tarde y sus momentos de máxima actividad y rendimiento se producen por la tarde o incluso a principios de la noche. Esto es, la ritmicidad circadiana de los matutinos muestra un avance de fase respecto a la de los vespertinos. Alrededor del 20% de la población adulta pertenece a cada uno de estos grupos extremos (matutino y vespertino). La mayoría de individuos pertenece a la tipología ningún-tipo, alrededor del 60 % de la población adulta (Adán et al., 2012). Sin embargo, la mayor parte de los trabajos publicados sólo consideran los grupos extremos, basándose en el supuesto de que la expresión rítmica del grupo ningún-tipo se sitúa meramente en una posición intermedia. Estudiar el grupo intermedio es importante, para la generalización de los resultados pero también para delimitar adecuadamente sus características rítmicas circadianas ya que los datos existentes apuntan a un posible patrón mixto del grupo ningún-tipo, dependiendo de la variable que se estudie.

La tipología circadiana es una diferencia individual y pertenecer a un grupo extremo no debe considerarse patológico, siempre que ello no comporte al individuo inconvenientes para llevar a cabo todas las exigencias socio-laborales. Los desfases entre los grupos de tipología circadiana en el ritmo sueño-vigilia hace que sean los matutinos los que se hallen más sincronizados con el ciclo solar (luz-oscuridad) y el ritmo social de actividad en nuestra sociedad. Así, los vespertinos tienen más dificultades para ajustarse a los horarios académicos y laborales, lo que se ha relacionado con más dificultades para conseguir un buen rendimiento debido a que se hallan forzados a una ejecución en momentos horarios que no son sus óptimos o que incluso pueden ser los peores atendiendo a su ritmicidad circadiana.

La tipología circadiana comporta además diferencias en hábitos y diversos aspectos funcionales, habiéndose observado que los de los individuos de tipología vespertina, especialmente durante la adolescencia y juventud temprana, son un factor de riesgo para el desarrollo de sintomatología psiquiátrica y de trastornos mentales. Es en este ámbito donde circunscribiremos la exposición de la presente revisión que no deja duda del interés de seguir las recomendaciones de organización rítmica con la promoción de hábitos horarios más saludables que son factores protectores en un modelo explicativo de salud mental.

MEDICIÓN DE LA TIPOLOGÍA CIRCADIANA

La evaluación de la tipología circadiana se realiza de forma sencilla mediante cuestionarios de autoevaluación, los cuales tienen en cuenta los aspectos fundamentales de la expresión rítmica circadiana. Entre ellos destaca las horas preferidas para levantarse y acostarse, el nivel de activación tras levantarse y el momento del día en que el individuo se encuentra mejor para desarrollar tareas físicas y/o cognitivas. El primer instrumento que se desarrolló y validó es el Cuestionario de Matutinidad-Vespertinidad de Horne y

Östberg (1979), compuesto por 19 ítems. Existe su versión reducida (Adan and Almirall, 1991) de 5 ítems, con propiedades psicométricas muy adecuadas y de especial interés para utilizar en estudios poblacionales o epidemiológicos que desean maximizar la información recogida con el mínimo esfuerzo por parte de los participantes. Tanto la versión completa como la reducida se han validado en numerosos países, incluida España. El polo vespertino viene determinado por puntuaciones bajas y el matutino por elevadas en ambas versiones, obteniéndose la puntuación total a partir de la simple suma de las puntuaciones de los ítems que configuran el cuestionario.

Otro cuestionario a mencionar por ser también de los más utilizados es la Escala Compuesta de Matutinidad (Smith et al., 1989), constituida por un total de 13 ítems y validada en diversos idiomas y numerosos países, entre ellos España (Adan et al., 2005). Esta escala sitúa los puntos de corte para distinguir los grupos de tipología circadiana basándose en las puntuaciones percentiles de la muestra normativa de un país, considerando habitualmente valores inferiores al percentil 15 para los vespertinos y superiores al percentil 85 para los matutinos. Para profundizar en las características de los instrumentos disponibles de evaluación de la tipología circadiana, incluyendo los dos mencionados, pueden consultarse las revisiones de Di Milia et al. (2013) centrada en datos con adultos y la de Tonetti et al. (2015) para niños y adolescentes.

Recientemente se ha propuesto la existencia de una cuarta tipología, el tipo bimodal (Martynhak et al., 2010). Ésta se hallaría compuesta por un reducido número de individuos inicialmente categorizados como ningún-tipo pero con un patrón de respuesta mixto en el que en algunos ítems se sitúan en el polo vespertino (puntuación inferior) y en otros en el polo matutino (puntuación superior). La tipología bimodal se obtiene mediante una ecuación cuadrática a partir de considerar las puntuaciones inferiores de los ítems como A1, las intermedias como A2 y A3 y las superiores como A4. La categorización como tipo bimodal supone obtener una puntuación positiva las aplicar la siguiente fórmula: $(\sum A1 \times \sum A4)^2 - (\sum A2 \times \sum A3)^2$. Se ha observado la existencia de esta cuarta tipología tanto con el cuestionario de matutinidad-vespertinidad de Horne y Östberg (1976) como con la Escala Compuesta de Matutinidad de Smith et al. (1989), con un 8 % de individuos en el primer caso y un 6,5 % en el segundo caso. La tipología bimodal es más frecuente en hombres y en jóvenes. Se requieren más estudios que profundicen en la implicaciones de esta nueva tipología con mediciones objetivas de ritmicidad, ya que los trabajos desarrollados hasta el momento son epidemiológicos.

También existe el Cuestionario de Cronotipo de Munich (Roenneberg et al., 2003) que se desarrolló con el objetivo de evaluar no sólo la tipología circadiana sino la presencia del denominado jet-lag social. Éste se conceptualiza como un desajuste entre el reloj circadiano endógeno y el reloj social exógeno, basado en la diferencia del ritmo sueño vigilia de los días festivos, especialmente el fin de semana, sin obligaciones laborales o estudiantiles respecto a los días laborables (Roenneberg et al., 2007a,b; Fisher et al., 2017). La estimación del jet-lag social se calcula con la siguiente fórmula: $(\text{Inicio sueño días libres} + (\text{Duración sueño días libres})/2) - (\text{Inicio sueño días laborales} + (\text{Duración sueño días laborales})/2)$. Se considera un jet-lag social relevante que puede producir problemas al individuo una diferencia horaria superior a las dos horas. Los estudios evidencian una mayor prevalencia de jet-lag social en adolescentes y estudiantes universitarios (Chandrakar, 2017), así como en adultos con tipología vespertina (Allebrandt et al., 2014). Esto es, aquellos individuos que se hallan sometidos a horarios que difieren de su ritmo endógeno deben privarse de sueño para atender a las demandas exógenas socio-ambientales y en los días festivos duermen más tiempo con horarios más cercanos a su preferencia en un intento de compensación. No se dispone de una versión española adaptada y validada del Cuestionario de Cronotipo de Munich.

A pesar del cúmulo de trabajo realizado hasta el momento en relación al estudio de las tipologías circadianas existen todavía críticas por resolver en cuanto a los cuestionarios en los que se fundamenta su evaluación. Éstas hacen referencia a la incapacidad de consensuar una escala con propiedades psicométricas óptimas, en especial atendiendo a la validez externa, así como la falta de marcadores objetivos y de datos relacionados con los procesos reguladores rítmicos endógenos que aporten robustez a esta diferencia individual (Putilov, 2017).

FACTORES MODULADORES DE LA TIPOLOGÍA CIRCADIANA

En las diferencias observadas entre tipologías circadianas existe una base genética que se estima que es la responsable del 50 % de la variabilidad observada (Barclay et al., 2010; Landolt y Dijk, 2017). Varios estudios han encontrado asociaciones entre la tipología circadiana y polimorfismos de diversos genes reloj como el Per1, Per2, Per3 y Clock (Adan et al., 2012). Polimorfismos en estos genes también se han relacionado con aspectos clínicos del sueño (duración, estructura y calidad) y algunos de sus trastornos (Landolt y Dijk, 2017), así como con diversas psicopatologías que se comentarán más adelante. Si consideramos la existencia de un 50 % de variabilidad no atribuible al genotipo

y que el fenotipo es modulable a través de cambios en la expresión génica podemos afirmar que siempre que el pertenecer a una tipología extrema entrañe problemas será posible intervenir para conseguir cambios en beneficio del individuo.

Dos factores constitucionales que influyen en la tipología circadiana son la edad y el sexo (Randler, 2007; Adan et al., 2012). La tipología matutina es más común hasta los 10 años y pasados los 50 años. En cambio, durante la adolescencia (12-17 años) se produce un cambio de patrón hacia la vespertinidad que en el momento que se atenúa se considera el marcador biológico de la finalización de la adolescencia (Roenneberg et al., 2007a). La tendencia hacia la matutinidad se va incrementando a lo largo de las décadas del ciclo vital y ello se observa independientemente de otros factores sociodemográficos que pueden influir en la tipología circadiana. Numerosos estudios poblacionales también han constatado una mayor prevalencia de vespertinos en varones y de matutinas en mujeres, tanto si son adolescentes como adultos. Estas diferencias entre sexos desaparecen en gente mayor, en concreto tras la menopausia de las mujeres, habiéndose sugerido como factor explicativo ya en el trabajo pionero que mostró tales diferencias la necesidad de controlar el ciclo menstrual (Adan y Natale, 2002).

También existen factores ambientales o exógenos que influyen en la tipología circadiana, siendo el ritmo solar de luz-oscuridad el más potente. Ello sucede en países con condiciones extremas de fotoperiodo, como los nórdicos, pero también en los que existe menor variabilidad y luz diurna suficiente durante las cuatro estaciones del año como es el caso de España. El fotoperiodo de los primeros meses de vida influye en la configuración de la tipología circadiana, en especial en los varones. En general se observa que entre los nacidos en las estaciones de otoño e invierno (fotoperiodo corto) existe mayor proporción de individuos con tipología matutina, mientras que en aquellos nacidos en primavera y verano (fotoperiodo largo) la proporción mayor es de tipología vespertina (Natale y Adan, 1999). Aunque la tipología circadiana es un universal, dependiendo de la zona geográfica de residencia se hallan diferencias en la distribución observada en los 3 grupos de tipología circadiana debido a las condiciones lumínicas asociadas a la latitud (norte-sur) y la longitud (este-oeste). Suele existir una mayor proporción de individuos vespertinos en el oeste y en el sur en estudios realizados en el hemisferio norte (Adan et al., 2012). Subyacen a este hecho variables tales como el fotoperiodo, la temperatura ambiental y el horario de amanecer/anochecer. Con un fotoperiodo más corto, con mayor temperatura y cuanto más pronto amanece más proporción de individuos matutinos se observa en las

poblaciones estudiadas. Una reciente revisión sistemática apunta a que la variable ambiental con mayor potencia predictiva de la tipología circadiana es la hora de la puesta del sol (Randler y Rahafar, 2017). A estos factores ambientales se suma la exposición a iluminación artificial por el uso de dispositivos tecnológicos (móvil, tableta, ordenador), generalizado en la sociedad moderna y que alarga el periodo de vigilia durante horas nocturnas que se deberían dedicar al descanso. Estos hábitos retrasan los horarios de sueño y perjudican su calidad, habiéndose observado que su contribución a las diferencias de fase circadiana de los individuos es mayor que la latitud de la zona donde se reside (Carvalho et al., 2014) y, especialmente, perjudicial en los niños y adolescentes (Fabbian et al., 2016).

CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS A LA TIPOLOGÍA CIRCADIANA

Si atendemos a las variables consideradas marcadores del funcionamiento del sistema circadiano (temperatura corporal, cortisol, melatonina y ritmo sueño-vigilia) existen numerosos estudios con datos irrefutables de los desfases entre individuos pertenecientes a los grupos extremos de tipología circadiana. En todos los casos se produce un retraso de la acrofase en el grupo vespertino respecto al matutino.

Los vespertinos se acuestan y levantan unas 2-3 horas más tarde que los matutinos, aunque no existen diferencias en el tiempo total dedicado al sueño ni en su calidad (registros polisomnográficos) si son enteramente libres de elegir los horarios de acostarse y levantarse. Sin embargo, si los vespertinos deben madrugar se observa que tienen más dificultades para conciliar el sueño y menor duración de éste, junto a niveles de somnolencia diurna superiores y más necesidad de dormir la siesta (Antúnez et al., 2014). En adolescentes la mayor presencia del patrón vespertino y del hábito de exponerse a iluminación nocturna resultan en un efecto negativo superior en los déficits de sueño y la calidad de la vigilia en especial en las primeras horas del día, con mayor impacto en las chicas (Carissimi et al., 2016).

Además, los horarios de sueño de los matutinos son más estables/rígidos, sin grandes diferencias entre los días laborales y los festivos. Esto es, en la tipología matutina la presencia de jet-lag social es inferior tanto en adolescentes como en adultos, siendo prácticamente inexistente a partir de la década de los 50. Ello resulta ventajoso en condiciones horarias exógenas estables, pero hace que tengan más dificultades de adaptarse a cambios horarios ambientales como sucede en los turnos laborales y los viajes transmeridianos (Adan et al., 2012).

Los desfases entre grupos extremos de tipología circadiana observados en los momentos óptimos de rendimiento cognitivo son superiores a los que presentan las variables biológicas. Como ejemplo, en tareas de atención los matutinos rinden mejor a primeras horas del día (08:00-10:00 h.) y los vespertinos lo hacen a finales del día (19:00-21:00h) y en tareas de memoria de trabajo los óptimos de ejecución de los matutinos se producen a media mañana y los de los vespertinos a primera hora de la tarde. Así, los vespertinos se hallan en peores condiciones de activación durante buena parte de los períodos horarios convencionales laborales y escolares con perjuicios tanto para el aprendizaje como para la ejecución (ej. exámenes). Ello es especialmente patente durante la adolescencia en la que la magnitud del jet-lag social resulta un predictor de los déficits de sueño (Carissimi et al., 2016). Esta falta de sincronía tiene consecuencias en el rendimiento intelectual y académico, superior en estudiantes matutinos en especial en los cursos de secundaria y, aunque en menor medida, también en los estudios universitarios (Tonetti et al., 2015; Escribano y Díaz-Morales, 2016). Los profesionales sugieren que junto a la implementación de programas educativos de higiene del sueño se retrasen los horarios de inicio de las clases como medidas promotoras de mejor rendimiento estudiantil y salud en la población (Escribano y Díaz-Morales, 2016; Vollmer et al., 2017).

En relación a los hábitos, destacan las evidencias de que los matutinos siguen una dieta más sana y cercana a la denominada dieta Mediterránea. Estudios en población de adultos de Finlandia observan un mayor consumo de pescado y frutas y menor de alcohol, café, chocolate y bebidas con gas en los participantes matutinos (Kanerva et al., 2012; Maukonen et al., 2016). Atendiendo al contenido de los alimentos cabe destacar la menor ingesta de proteínas, fibra y carbohidratos, junto a una mayor ingesta de grasas en los participantes vespertinos. Estos datos se han confirmado recientemente en adolescentes norteamericanos (Malone et al., 2016). También se ha constatado menor actividad diurna y tendencia al sedentarismo en la tipología vespertina (Wennman et al., 2015; Malone et al., 2016). Entre los matutinos hay más individuos que practican ejercicio físico o algún deporte, decantándose por horarios más tempranos y desarrollo al aire libre, así como horarios de comidas más regulares y sincronizados al ciclo luz-oscuridad. Los hábitos de los vespertinos coinciden con los marcadores de riesgo reconocidos para el desarrollo de obesidad y patologías cardiovasculares (Malone et al., 2016), si bien ello requiere de más estudios en el futuro.

SINTOMATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA Y TRASTORNOS MENTALES

La tipología circadiana es un factor que se ha implicado tanto con la prevalencia como con el curso de los trastornos del estado de ánimo, en los que es habitual la afectación de la ritmicidad circadiana. Numerosas investigaciones en diversos países observan mayor incidencia en los vespertinos tanto de trastorno depresivo estacional como de depresión mayor, controlando factores que se conoce pueden influir en ambos diagnósticos como la edad, raza y nivel socio-económico (Antúnez et al., 2014; Fabbian et al., 2016). Además, la severidad de la sintomatología depresiva y la presencia de ideación suicida o intentos de suicidio en pacientes con patrón vespertino son superiores a aquellos con tipología matutina o intermedia (Ogłodek et al., 2016). El restablecimiento de la ritmicidad circadiana y su ajuste de fase con el ritmo luz-oscuridad corre paralelo a la remisión del trastorno y supone un factor protector del riesgo de recaídas (Corruble et al., 2014; Hasler et al., 2015a). Así mismo, en población no clínica, tanto en adolescentes como en adultos, se observa mayor presencia de síntomas de depresión y de ansiedad cuya coexistencia suele ser muy frecuente (Hsu et al., 2012; Prat y Adan, 2013; Konttinen et al., 2014), así como otros problemas emocionales (Lange y Randler, 2011). En los trastornos depresivos se han evidenciado relaciones con polimorfismos en los genes *Per2*, *Per3* y *Clock* (Antúnez et al., 2014).

La tipología vespertina extrema también es un factor involucrados en la patogénesis del trastorno bipolar, en especial en el tipo II (Antúnez et al., 2014) y la presencia de variaciones estacionales de relevancia clínica un factor de riesgo para la aparición de episodios maníacos (Bullok et al., 2014). Además, en las alteraciones del sueño que presentan estos pacientes se hallan involucrados descensos en la secreción nocturna de melatonina, cuya administración durante el tratamiento junto a los psicofármacos específicos para el trastorno puede beneficiar la respuesta. De igual modo, se han evidenciado asociaciones con polimorfismos en los genes *Per3* y *Clock* en el trastorno bipolar.

Existen evidencias del mayor consumo de drogas, tanto legales (alcohol, nicotina y cafeína) como ilegales (cannabis, éxtasis, cocaína) entre los vespertinos, quienes también son más proclives al consumo de alcohol con el patrón de atracones (botellón) y una sintomatología de resaca más intensa (Prat y Adan, 2011). Además, en aquellos pacientes que desarrollan un trastorno por uso de sustancias se ha constatado una alteración de la ritmicidad circadiana, incluso su desaparición o cronodisrupción, con considerables retrasos de fase que se relacionan con el grado de la dependencia

(Adan, 2013; Hasler et al., 2015b). Determinados fenotipos en los genes *Per1*, *Per2* y *Clock* se han asociado con una mayor vulnerabilidad al efecto gratificante de las drogas y al riesgo de desarrollar trastornos adictivos (Adan, 2013). Durante el proceso de desintoxicación y deshabitación es conveniente atender a la recuperación de la ritmicidad circadiana, ya que de ello depende el mantenimiento de la abstinencia y la prevención de recaídas (Antúnez et al., 2016).

Entre los trastornos de inicio en la infancia y la adolescencia con implicaciones en la ritmicidad circadiana destaca el trastorno de hiperactividad con déficit de atención. Se ha observado que tanto en niños como adultos con el diagnóstico existe una tendencia al patrón vespertino junto a alteraciones del sueño (Coogan et al., 2016). La afectación rítmica circadiana correlaciona más con la sintomatología de falta de atención en adultos (Voinescu et al., 2012) y con la hiperactividad en adolescentes (Lange y Randler, 2011). Como factores de posible vulnerabilidad se han implicado polimorfismos de genes reloj (*Per 1* y *Per 2*), si bien se requieren más estudios ya que la medicación usual del trastorno con fármacos psicoestimulantes anfetamínicos (metilfenidato) o no anfetamínicos (atomoxetina) puede ser responsable de efectos adversos en el ritmo sueño-vigilia y cambios en la expresión génica de los genes reloj (Coogan et al., 2016). Un interesante dato en favor de integrar terapéutica cronobiológica en el trastorno de hiperactividad con déficit de atención es la constatación de su menor prevalencia en áreas geográficas con mayores niveles de luz ambiental (Arns et al., 2015).

Para finalizar, cabe mencionar los trastornos alimentarios, cuyo origen suele producirse en edades tempranas. Las evidencias apuntan a un riesgo incrementado de los vespertinos a desarrollar alimentación descontrolada, con mayor hambre percibida e índice de masa corporal (comportamiento habitual en la bulimia) y de los matutinos a la restricción alimentaria y anorexia nerviosa (Konttinen et al., 2014; Antúnez et al., 2014). Además, los atracones y las purgas aumentan en los meses con menos horas de luz. Entre los pacientes diagnosticados de bulimia se observa una mayor proporción de vespertinos y la modificación del patrón vespertino correlaciona con la remisión sintomatológica (Natale et al., 2008).

CONCLUSIÓN

Todo lo expuesto en la presente revisión permite afirmar que la tipología circadiana puede tener repercusiones en el bienestar y la calidad de vida relacionada con la salud de las personas. La vespertinidad, en especial en la adolescencia y

juventud temprana, es un factor de riesgo para un peor rendimiento académico, la adquisición de hábitos poco saludables (ej. nutrición, ejercicio) y el desarrollo de sintomatología psiquiátrica que puede resultar muy incapacitante. Junto al retraso de fase que muestran los individuos de tipología vespertina, el jet-lag social es un elemento esencial subyacente a la posible problemática que pueden desarrollar. Además, en diversas patologías mentales (depresión mayor, trastorno bipolar, adicción, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y trastornos alimentarios) se constata la afectación rítmica circadiana junto con patrones de retraso de fase (vespertinos). Si bien las alteraciones rítmicas no son la causa primera de ninguna de estas patologías, su restablecimiento corre paralelo a la respuesta terapéutica y la prevención de recaídas, por lo que resulta muy beneficioso incorporar estrategias cronobiológicas en el tratamiento. De igual modo, los programas preventivos universales deberían incorporar la promoción de hábitos más encarrilados con el ritmo ambiental de luz-oscuridad, ya que es tan importante qué y cómo se hace que el cuándo. Aunque en los últimos años ha aumentado el interés por el tema, todavía queda un largo camino por recorrer para sensibilizar a los profesionales de la salud y a la sociedad de la importancia de cuidar nuestra ritmicidad circadiana como elemento fundamental de preservación de la salud.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por el proyecto del Ministerio de Economía y Competitividad PSI2015-65026 (MINECO/FEDER/UE). Esta institución no ha influido en la redacción o la decisión de presentar el trabajo para su publicación.

REFERENCIAS

- Adan A. (2013). A chronobiological approach to addiction. *J Subs Use*, 18:171-183.
- Adan A, Almirall H. (1991). Horne and Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. *Pers Individ Diff*, 12:241-253.
- Adan A, Archer SN, Hidalgo MP, Di Milia L, Natale V, Randler C. (2012). Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiol Int*, 29:1153-1175.
- Adan A, Caci H, Prat G. (2005). Reliability of the Spanish version of the Composite Scale of Morningness. *Eur Psychiatr*, 20:503-509.

Adan A, Natale V. (2002). Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiol Int*, 19:709-720.

Allebrandt KV, Teder-Laving M, Kantermann T, Peters A, Campbell H, Rudan I, Wilson JF, Metspalu A, Roenneberg T. (2014). Chronotype and sleep duration: the influence of season of assessment. *Chronobiol Int*, 31:731-740.

Antúnez JM, Navarro-Humanes JF, Adan A. (2014). Tipología circadiana y problemas de salud mental. *An Psicol-Spain*, 30:971-984.

Antúnez JM, Capella MM, Navarro JF, Adan A. (2016). Circadian rhythmicity in substance use disorder male patients with and without comorbid depression under ambulatory and therapeutic community treatment. *Chronobiol Int*, 33:1410-1421.

Arns M, Swanson JM, Arnold LE. (2015). ADHD prevalence: altitude or sunlight? Better understanding the interrelations of dopamine and the circadian system. *J Atten Dis*, 1-4.

Barclay NL, Eley TC, Buysse DJ, Archer SN, Gregory AM. (2010). Diurnal preference and sleep quality: same genes? A study of young adult twins. *Chronobiol Int*, 27:278-296.

Bullock B, Corlass-Brown J, Murray G. (2014). Eveningness and seasonality are associated with the bipolar disorder vulnerability trait. *J Psychopathol Behav Assess*, 36:443-451.

Carissimi A, Dresch F, Castro-Martins A, Levandovski RM, Adan A, Natale V, Martoni M, Hidalgo MP. (2016). The influence of school-time on sleep patterns of children and adolescents. *Sleep Med*, 19:33-39.

Carvalho FG, Hidalgo MP, Levandovski R. (2014). Differences in circadian patterns between rural and urban populations: An epidemiological study in countryside. *Chronobiol Int*, 31:442-449.

Chandrakar P. (2017). Social jetlag in school students: evidence to suggest that sleep deprivation during work days is common. *Biol Rhythm Res*, 48:99-112.

Coogan AN, Baird AL, Popa-Wagner A, Thome J. (2016). Circadian rhythms and attention deficit hyperactivity disorder: The what, the when and the why. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatr*, 67:74-81.

Corruble E, Frank E, Gressier F, Courtet P, Bayle F, Llorca PM, Vaiva G, Gorwood P. (2014). Morningness-eveningness and

treatment response in major depressive disorder. *Chronobiol Int*, 31:283-289.

Di Milia L, Adan A, Natale V, Randler C. (2013). Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiol Int*, 30:1261-1271.

Escribano C, Díaz-Morales JF. (2016). Sleep habits and chronotype effects on academic and cognitive performance in Spanish adolescents: A review. *Int Online J Educat Sci*, 8:17-29.

Fabbian F, Zucchi B, De Giorgi A, Tiseo R, Boari B, Salmi R, Cappadona R, Giancesini G, Bassi E, Signani F, Raparelli V, Basili S, Manfredini R. (2016). Chronotype, gender and general health. *Chronobiol Int*, 33:863-882.

Fisher D, Vetter C, Roenneberg T. (2017). A novel method to visualise and quantify circadian misalignment. *Sci Rep* 6. 38601 | DOI: 10.1038/srep38601

Hasler BP, Buysse DJ, Germain A. (2015a). Shifts toward morningness during behavioral sleep interventions are associated with improvements in depression, positive affect, and sleep quality. *Behav Sleep Med*, 14:624-635.

Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. (2015). Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol*, 49:377-387.

Horne JA, Östberg O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4:97-110.

Hsu CY, Gau SSF, Shang CY, Chiu YN, Lee MB. (2012). Associations between chronotypes, psychopathology, and personality among incoming college students. *Chronobiol Int*, 29:491-501.

Kanerva H, Kronholm E, Partonen T, Ovaskainen M-L, Kaartinen NE, Konttinen H, Broms U, Männistö S. (2012). Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobiol Int*, 29:920-927.

Konttinen H, Kronholm E, Partonen T, Kanerva N, Männistö S, Haukkala A. (2014). Morningness-eveningness, depressive symptoms, and emotional eating: A population-based study. *Chronobiol Int*, 31:554-563.

Landolt H-P, Dijk D-J. (2017). Genetics and genomics basis of sleep in healthy humans. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 6ª Edición. Philadelphia: Elsevier; 310-321.

- Lange L, Randler C. (2011). Morningness-eveningness and behavioral problems in adolescents. *Sleep Biol Rhythms*, 9:12-18.
- Malone SK, Zemel B, Compher C, Souders M, Chittmas J, Thompson AL, Lipman TH. (2016). Characteristics associated with sleep duration, chronotype, and social jet lag in adolescents. *J Sch Nurs*, 32:120-131.
- Martynhak BJ, Louzada FM, Pedrazzoli M, Araujo JF. (2010). Does the chronotype classification need to be updated? Preliminary findings. *Chronobiol Int*, 27:1329-1334.
- Maukonen M, Kanerva N, Partonen T, Kronholm E, Konttinen H, Wennman H, Männistö S. (2016). The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. *Chronobiol Int*, 33:972-981.
- Natale V, Ballardini D, Schumann R, Mencarelli C, Magelli V. (2008) Morningness-eveningness preference and eating disorders. *Pers Individ Diff*, 45:549-553.
- Natale V, Adan A. (1999). Season of birth modulates the morningness-eveningness preference. *Neurosci Lett*, 274:139-141.
- Ogłodek EA, Just MJ, Szromek AR, Araszkiwicz A. (2016). Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. *Pharmacol Rep*, 68: 945-951.
- Prat G, Adan A. (2011). Influence of circadian typology on drug consume, hazardous alcohol use and hangover symptoms. *Chronobiol Int*, 28:248-257.
- Prat G, Adan A. (2013). Relationships among circadian typology, psychological symptoms and sensation seeking. *Chronobiol Int*, 30:942-949.
- Putilov A. (2017). Owls, larks, swifts, woodcocks and they are not alone: A historical review of methodology for multidimensional self-assessment of individual differences in sleep-wake pattern. *Chronobiol Int*, 34:426-437.
- Randler C, Rahafar A. (2017). Latitude affects morningness-eveningness: Evidence for the environment hypothesis based on a systematic review. *Sci Rep*, 7. 39976: doi:10.1038/srep39976.
- Randler C. (2007). Gender differences in morningness-eveningness assessed by self-report questionnaires: A meta-analysis. *Pers Individ Diff*, 43:1667-1675.
- Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, Mellow M. (2007a). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*, 11:429-438.
- Roenneberg T, Kumar CJ, Mellow M. (2007b). The human circadian clock entrains to sun time. *Curr Biol*, 17:R44-R45.
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mellow M. (2003). Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*, 18:80-90.
- Tonetti L, Adan A, Di Milia L, Randler C, Natale V. (2015). Measures of circadian typology in childhood and adolescence: A review. *Eur Psychiatr*, 30:576-582.
- Tonetti L, Natale V, Randler C. (2015). Association between circadian preference and academic achievement: A systematic review and meta-analysis. *Chronobiol Int*, 32:792-801.
- Voinescu BI, Szentagotai A, David D. (2012). Sleep disturbance, circadian preference and symptoms of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *J Neural Transm*, 119:1195-1204.
- Vollmer C, Jankowski KS, Díaz-Morales JF, Itzek-Greulich H, Würstly-Ackermann P, Randler C. (2017). Morningness-eveningness correlates with sleep time, quality and hygiene in secondary school students: A multilevel analysis. *Sleep Med*, 30:151-159.
- Wennman H, Kronholm E, Partonen T, Peltonen M, Vasankari T, Borodulin K. (2015). Evening typology and morning tiredness associates with low leisure time physical activity and high sitting. *Chronobiol Int*, 33:1090-1100.