

Efecto del Trabajo Nocturno en la Presión Arterial y Frecuencia Cardíaca en Jóvenes Clínicamente Normales de la Universidad Privada San Pedro

Por: Mg. Manuel Quispe Villanueva (*)

RESUMEN

La función de la fisiología circadiana en enlazar los ritmos ambientales y fisiológicos; permitiendo a los seres vivos anticipar las periodicidades diarias o estacionales. El objetivo del presente trabajo fue: "determinar qué efecto produce el trabajo nocturno en la fisiología circadiana del sodio y potasio urinario, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal en jóvenes normales de la Universidad Privada San Pedro". El estudio se realizó en personas jóvenes sanas de la población estudiantil de la Facultad de Medicina Humana de la UPSP, con consentimiento individual expresado en documentos firmados entre los meses de setiembre y diciembre de 2004. La muestra poblacional, estuvo conformada de jóvenes aparentemente sanos clínicamente. Se empleó el diseño de una sola casilla. El estímulo se aplicó durante una semana. Para la evaluación del efecto del trabajo nocturno, se tomaron los datos como la presión arterial sistólica, diastólica, frecuencia cardíaca y temperatura cada dos horas, excepto las de orina que fueron por voluntad fisiológica. El tratamiento estadístico consistió en: determinar la diferencia circadiana, entre los valores normales y los experimentales. Se usaron las medias, cuartiles, error estándar, desviaciones estándar en datos pareados y se aplicó la prueba *t* de student.

La Fisiología circadiana de la temperatura se hace polimodal, al final de la experiencia. La hora más estable de la fisiología circadiana de la PAS, PAD y frecuencia cardíaca son las 10:00 horas del día. La PAS, PAD y *fc*, mantiene la tendencia de su curva normal de la FC durante los cinco primeros días pero aumentan sus valores promedios.

ABSTRACT

The function of the circadian physiology is bind to the physiological and environmental rhythms; permitting the a live beings to anticipate changing daily or you station them. The objective of the present work was: "Determine that effect produces the nocturnal work in the circadian physiology of the

sodium and urinary potassium, arterial pressure, cardiac frequency and corporal temperature in normal youths of the private university San Pedro".

*The study I am carried out in healthy young people student population of the Faculty of Human Medicine of the Private University San Pedro, with aforesaid individual consent in documents signed between the months of September and December of the 2003. The sample population was conformed of apparently healthy youths clinically. It employment the design of a single booth. The stimulus I apply itself during a week. For the evaluation of the effect of the nocturnal work the data were taken like the arterial pressure systolic, diastolic, cardiac frequency and temperature each two hours except those of urine that were by physiological will. The statistical processing consisted of: to determine the circadian difference between the normal values and the experimental. Being used the averages, quartiles, standard error; standard deviations in data matched and applied the test *t* of student.*

*The circadian Physiology of the temperature is done polytonal al final of the experience. The most stable hour of the circadian physiology of the SAP, DAP and cardiac frequency they are the 10:00 hours of the day. The SAP; DAP and *cf* maintains the tendency of their normal curve of the FC during the five first days but they enlarge their values averages.*

INTRODUCCIÓN

Los ritmos circadianos tienen componentes genéticos, expresados en procesos fisiológicos por el cual los organismos se mantienen en sincronía con su ambiente, existiendo de esta forma dos periodos diarios, un externo de 24 horas y el ritmo interno circadiano de aproximadamente 24 horas (32). El valor promedio del período de los ritmos en humanos, es menor de 25 horas, sincronizados en un ciclo luz/oscuridad de 24 horas (11). Muy recientemente, se ha propuesto que en realidad el período endógeno del ciclo circadiano humano es muy cercano a las 24

horas (37). Definimos entonces fisiología circadiana como un sistema metabólico o de comportamiento, con un ciclo de 24 horas aproximadamente, siguiendo los criterios de Smith 2001; Turek et al 2000 y los de Czeisler et al 1999. La luz comúnmente es el zeitgeber (sincronizador externo) más efectivo (33). Este hecho nos preocupa, por que el ser humano presenta un sistema circadiano de un animal diurno, que al desarrollar actividades nocturnas, probablemente están afectándose alguno o algunos de sus valores bioquímicos o ritmicidad cardiaca, expresados en su fisiología circadiana.

Nuestros jóvenes son los que se están involucrando en trabajos nocturnos, que se dan en lugares como las salas de juego; las fábricas agroindustriales, estudios nocturnos o de amanecidas y otras tradicionales como la pesca y la minería, que se desarrollan en nuestro medio, esto nos llevó a formularnos el siguiente problema científico: "¿Cómo afecta el trabajo nocturno en la fisiología circadiana de la presión arterial y la frecuencia cardiaca en personas jóvenes normales de la Universidad Privada San Pedro?" La presión arterial (PA) y la frecuencia cardiaca (fc), presentan una fisiología circadiana que está estrechamente asociado al ciclo de sueño-vigilia. Por la noche, durante el reposo, se produce una disminución importante de la PA y la FC y por la mañana se produce un aumento acusado de la presión arterial, coincidente con el despertar y el inicio de la actividad, y durante las horas de vigilia diurnas, se observan amplias oscilaciones tanto de la PA como de la fc, que podrían estar asociadas a las condiciones ambientales (28). El sueño como sucesión diaria y su presencia dentro de determinadas horas del día, puede formar por selección natural los diferentes nichos ecológicos, nosotros poseemos sueños diurnos y nocturnos, sin embargo somos diurnos por que nuestras actividades son diurnas (22).

Los cronobiólogos disponen de tres categorías o cronotipos, para estudiar y manejar la variabilidad entre los individuos: (a) individuo tipo alondra: Es el que muestra una tendencia a levantarse y acostarse temprano, prefiere desarrollar sus tareas en horas de la mañana, y la acrofase del ritmo de temperatura central, ocurre paralelamente al pico de desempeño físico y mental, en horas tempranas de la mañana. (b) individuo tipo búho: lo opuesto al anterior: se levanta y acuesta más tarde, elige horarios vespertinos para su trabajo, la acrofase de temperatura ocurre durante la tarde. (c) individuo neutro: es un intermedio entre los dos anteriores. Cabe aclarar que sólo el 10% de la

población, corresponde estrictamente a los tipos búho y alondra, siendo la gran mayoría individuos neutros (3, 9, 10).

La teleología de lo circadiano, es enlazar los ritmos ambientales y fisiológicos; permitiendo al organismos anticipar las periodicidades diarias, estacionales y otras en materia de luz y temperatura. Según lo expuesto anteriormente, podemos proponer el siguiente objetivo: "determinar que efecto produce el trabajo nocturno en la fisiología circadiana de la presión arterial y la frecuencia cardiaca en jóvenes normales de la Universidad Privada San Pedro".

El conocimiento de la variación circadiana que produce el trabajo nocturno, puede constituir un indicador significativo para prevenir problemas de salud ocupacional y familiar en nuestro medio y dado que en nuestro país no existen especialistas en fisiología circadiana de humanos, consideramos necesario iniciarse en dicha tarea.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Nuestra población estuvo conformada de jóvenes aparentemente sanos clínicamente de la UPSP. La edad fluctuó entre los 18 y 20 años. Al carecer de curvas de valores normales de presión arterial y frecuencia cardiaca de esta población, nos obligó a realizar un estudio piloto para tener nuestros valores promedios y desviaciones estándar, que nos permitieron estimar el tamaño de muestra adecuada utilizando la siguiente fórmula:

$$M = \frac{Z^2 \cdot x \cdot S^2}{E^2}$$

Donde:

Z= Coeficiente de confiabilidad (Confianza 95%)= 1.96

S²= Desviación estándar, se obtuvo en el estudio piloto.

E = Error absoluto o de precisión.

La prueba piloto indica que los datos de la muestra, tienen un Coeficiente de Variación de 9,6; lo cual nos informa que la muestra es homogénea, además da un S=0.29 y un n=10; determinándose finalmente un tamaño de muestra de 4,06, conociéndose que la población estudiantil es de aproximadamente 500, la muestra queda ajustada a

4,02. Nosotros consideramos en base a esto, un tamaño de muestra de 06 alumnos representados por 03 hombres y 03 mujeres.

Para la investigación se utilizó el diseño de una sola casilla. Donde al grupo experimental se le tomaron los datos normales a evaluar antes de recibir el estímulo (24 horas antes) y durante el trabajo nocturno que duró el estímulo (seis días). Se evaluó la temperatura, frecuencia cardíaca y presión arterial, esta última como presión diastólica y sistólica. En cada periodo de muestreo, establecido cada dos (02) horas, se tomaron los valores de presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura, establecidos los datos se registraron en la bitácora de cada alumno muestra elegido.

La variable independiente, fue representada por el trabajo nocturno, el cual tuvo una duración de 10 horas, iniciándose a las 8 pm. y terminando a las 6 am. La variable dependiente estuvo conformada por la temperatura, presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca.

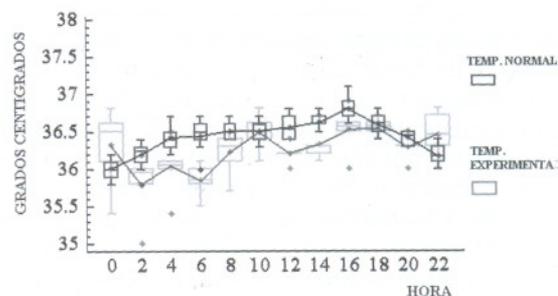
Para determinar la presión arterial diastólica y sistólica y la frecuencia cardíaca, se utilizará un tensiómetro digital marca Sony, para la determinación de la temperatura de núcleo se midió en la boca y se utilizaron termómetros de uso clínicos.

El tratamiento estadístico consistió en:

- Para determinar la diferencia, se empleó las mediciones (normales) tomadas antes del estímulo (trabajo nocturno) y las mediciones tomadas durante toda la semana que duró el estímulo (trabajo nocturno).
- Se comprobaron la diferencia de los valores normales por día y sus variaciones durante el estímulo usando las medias, cuartiles, error estándar y desviaciones estándar en datos pareados, aplicándose la prueba t de student.
- Para determinar si hay diferencia significativa entre los valores experimentales, se ha empleado la prueba estadística de ANOVA.
- La significancia estadística, se realizó considerando la probabilidad del 5%.

RESULTADOS

El estudio de la fisiología circadiana (FC) de los resultados experimentales se han obtenido durante las veinte y cuatro horas de cada día, por los seis días



que duró el experimento y se comparó con los valores normales predeterminados y entre ellos.

Los resultados de la temperatura estar expresados en la figura N° 1 y 2. El análisis de ANOVA realizado para los datos experimentales de la temperatura indican que hay diferencias significativas entre los valores promedios por día obtenidos durante los seis días que duró el experimento, habiéndose obtenido un $p=0.0209$, los días que muestran diferencia significativa son el 2° con el 4°, 5° y 6° día del experimento.

$$T=1.5470 \quad p=0.1361$$

FIGURA N° 01: Comparación de la curva de temperatura normal y experimental del primer día.

$$t=2.15 \quad p=0.0424$$

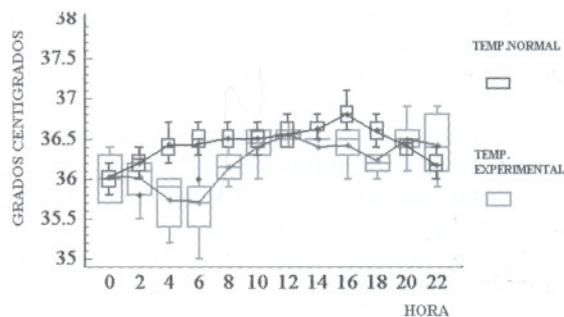


FIGURA N° 02: Comparación de la curva de temperatura normal y experimental del sexto día.

Los resultados de la presión arterial sistólica (PAS), están expresados en la figura N° 3 y 4. El análisis de ANOVA, realizado para los datos experimentales de la PAS, indican que no hay diferencias significativas entre los valores promedios por día, obtenidos durante los seis días que duró el experimento, habiéndose obtenido un $p=0.0655$.

$$T=2.1287 \quad p=0.0447$$

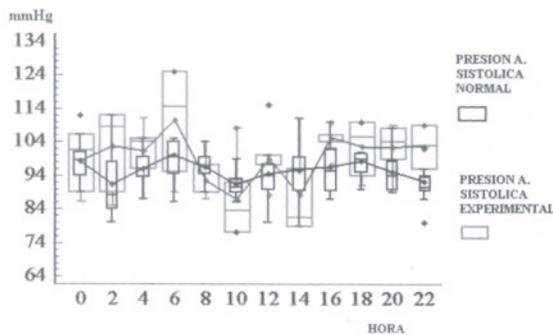


FIGURA N° 03: Comparación de la curva de presión arterial sistólica normal y experimental del primer día.

T = 6.8804 p = 0.000065

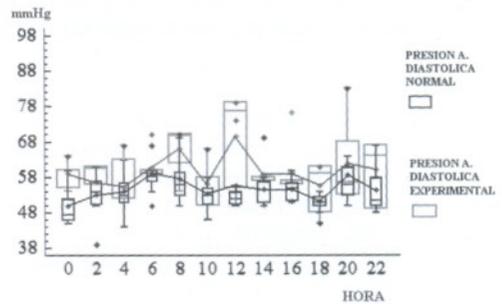


FIGURA N° 05: Comparación de la curva de presión arterial diastólica normal y experimental del primer día

T = 4.1448 p = 0.000423

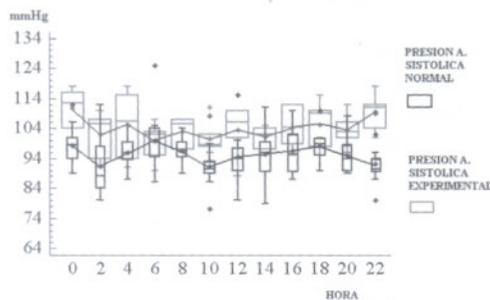
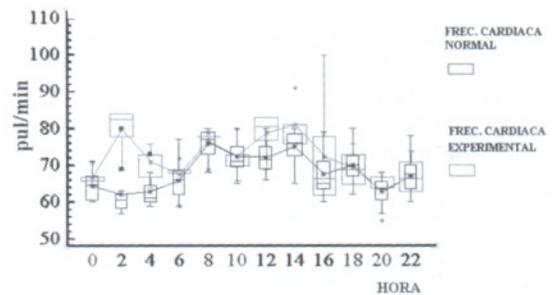


FIGURA N° 04: Comparación de la curva de presión arterial sistólica normal y experimental del sexto día.

Los resultados de la presión arterial diastólica (PAD), están expresados en la figura N° 5 y 6. La prueba estadística *t* aplicada, indica que hay diferencia significativa entre los promedios de las PAD experimental y la normal variando estas desde $p=0.0532$ hasta $p=0.00042$.

t = 3.3256 p = 0.00306



Los valores de la fisiología circadiana de la frecuencia cardíaca (fc), se muestran en la figura 7 y 8. El ANOVA realizado para evaluar los valores promedios de la frecuencia cardíaca experimental comparados entre sí, indican que hay diferencia significativa $p=0.011$; el primer día varía con los días cuarto, quinto y sexto experimental, y que los valores presentan homogeneidad los tres primeros días, así como también los tres últimos días. Finalmente, estos dos grupos son heterogéneos entre sí.

t = 1.9345 p = 0.06631

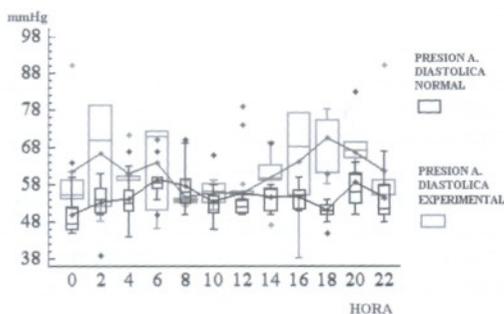
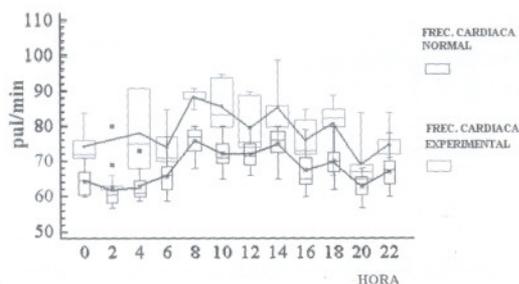


FIGURA N° 07: Comparación de la curva de frecuencia cardíaca normal y experimental del primer día.

T = 3.7227 p = 0.001183

FIGURA N° 08: Comparación de la curva de frecuencia cardiaca normal y experimental del sexto día.



DISCUSIÓN

Se ha demostrado claramente como los ritmos circadianos persisten aun en la ausencia del NSQ y se han establecido los ritmos circadianos ahora en una base molecular, identificándose así mismo los genes involucrados, así como también la flexibilidad de la organización temporal del ritmo circadiano de cada individuo y la estación del año (3; 20).

La muestra de estudio presentó una edad entre los 18 y 20 años, expresando homogeneidad en sus valores normales estudiados, dando la posibilidad de analizar la presencia o no de afectación de la fisiología circadiana en los parámetros propuestos. Esta homogeneidad esta dada por la expresión de sus valores normales clínicamente, los cuales tienen poca dispersión de sus valores en relación a la media y un estrecho error estándar.

El reloj biológico de los organismos prepara y predice los cambios en la fisiología asociado con el día y la noche. En mamíferos, el reloj circadiano central está en el hipotálamo, es responsable de la coordinación y generación de la organización circadiana del animal, el cual tiene para el alrededor de 24 horas. Así tenemos por ejemplo, que la temperatura corporal varía con las personas pero, en promedio es 37°C, durante las 24 horas del día va desde 36.7 hasta 37.7; el ritmo de la temperatura en endotermos en un mecanismo homeostático, la oscilación de la temperatura corporal es generado por el sistema circadiano, la homeostasis y el control circadiano de la temperatura del cuerpo no están coordinados y son independientes(29).

Las temperaturas corporales fluctúan hasta 1° C durante el día, alcanzando normalmente su máximo hacia las 4:00 de la tarde y su mínimo hacia las 4:00 de la madrugada (25). Nuestros resultados no

coinciden totalmente con lo reportado por estos dos últimos autor, quizás debido a que nosotros hemos tomado la temperatura de núcleo oral, durante el experimento las grandes variaciones de la FC de la temperatura se dan entre las 00:00 horas y la 08:00 horas, probablemente sea por el cambio de horario del sueño, pero al final del experimento se puede notar un desorden, expresado con la presencia de una curva cuya fisiología circadiana presenta varios picos; estas diferencias mencionadas se corroboran con las Anova, las cuales indican presencia de diferencia significativa durante los días 4°, 5° y 6° del experimento. La actividad rítmica del sueño, depende del tipo de trabajo, mientras el ritmo circadiano de la melatonina en el plasma y la temperatura rectal, están sustancialmente influenciada por el fotoperíodo (15; 36).

Esto quizás pueda explicar, por qué la temperatura cambia significativamente en el tercer día, a partir de este día el cansancio es mayor y, por lo tanto, el sueño también, haciendo que los jóvenes duerman más tiempo y más profundamente, lo cual les impide tener menos contacto con la luz solar, es decir, se afecta su fotoperiodo y de esta manera la fisiología circadiana de la temperatura.

La hora más estable de la fisiología circadiana de la presión arterial diastólica; sistólica y frecuencia cardiaca, durante el experimento corresponde a las 10:00 de la mañana (ver figuras N° 03 al 08), es muy probable que se deba al descanso de las personas (reajuste del reloj biológico para estos valores) y que el sueño estuvo en fase RAM, es decir, ha dejado de estar sometido a estrés, respecto al cual se indica que la respuesta al estrés se produce por la activación de la secreción hipotalámica de CRH, ADH y otras hormonas que estimulan la secreción hipofisiaria de ACTH y ésta de cortisol, la cual finalmente está asociada con el aumento de la presión arterial (14; 17; 19; 22)

A partir de la 14:00 hasta las 00:00 horas la PAS; PAD y fc la curva de la fisiología circadiana trata de mantenerse constante su tendencia, manifestado por una similitud del comportamiento de la curva y su expresión que indica sus cajas y bigotes. Probablemente, porque a esta hora las personas experimentales se despiertan y hacen su vida normal, en lo referente a horario y su reloj circadiano, se ha reajustado en parte con el descanso. Desde las 00:00 a las 08:00 horas, se puede observar que las curvas que describen los datos experimentales muestran el mayor desorden de la fisiología circadiana, quizás se

debe al esfuerzo que hacen las personas para mantenerse despiertas. La presión arterial y la frecuencia cardiaca, presentan una fisiología circadiana que está estrechamente asociado al ciclo de sueño-vigilia; Por la noche, durante el reposo se produce una disminución importante de la PA y la fc, y por la mañana se produce un aumento acusado de la presión arterial, coincidente con el despertar y el inicio de la actividad, y durante las horas de vigilia diurnas se observan amplias oscilaciones tanto de la PA como de la fc, que podrían estar asociadas a las condiciones ambientales (4;7; 28). Por lo tanto, podríamos decir que nuestros resultados coinciden con lo indicado por otros investigadores.

Los datos correspondientes a la presión arterial sistólica; diastólica y frecuencia cardiaca normal, muestran un mismo comportamiento bimodal con el experimental que en nuestro caso, esos picos se producen a las 06:00 y las 18:00 horas y que se debe probablemente a lo que algunos investigadores afirman que la generación de fluctuaciones periódicas endógenas, es un proceso dependiente de claves de tiempo externas que ejercen efectos sobre mecanismos activos del reloj, el cual proporciona la fase de oscilación a otros osciladores secundarios (6; 8; 9; 36).

El ajuste de la FC de algunos valores fisiológicos frente a los cambios ambientales o cambio de hábitos del periodo sueño/vigilia no es inmediato. Al respecto, nosotros hemos encontrado diferencia significativa a partir del primer día en lo que corresponde al valor promedio de la PAS, PAD y fc comparado con sus valores normales, tal como se puede comprobar con un $p < 0.05$, pero esta diferencia si se da para la FC, que al final del experimento termina con una curva tendiente a ser polimodal para los tres casos.

En los dos últimos días de la prueba la FC de las PAS; PAD y fc, padecen la mayor inestabilidad, quizás debido al cansancio de las personas, que al ingresar a la fase final podemos observar una curva polimodal, probablemente sea la expresión de fluctuaciones circadianas. Esto quizá debido al esfuerzo de mantenerse despierto durante el tiempo que el organismo debería estar descansando, avisando que el organismo necesita descansar para reajustar el cronómetro de su fisiología circadiana, lo cual coincide con lo reportado por otros investigadores (7).

En los individuos que cambian de turno de

trabajo, diurno a nocturno o viceversa, o en aquellos que se trasladan a zonas geográficas con distinto huso horario, se produce un cambio total de los periodos de sueño y vigilia que se acompaña de una modificación paralela de la fisiología circadiana del eje hipotálamo-hipofiso-corticoadrenal. La adaptación de dicho perfil de secreción al nuevo horario se produce lentamente, necesitándose un periodo de entre 5 y 10 días para restablecerse totalmente (14; 28; 31).

Las distintas variables circadianas comprometidas en el proceso de sincronización exhiben respuestas de fases diferentes; por ejemplo: los ritmos de frecuencia cardiaca, presión arterial, actividad locomotora, catecolaminas plasmáticas, entre otros, se sincronizarán más rápidamente que los ritmos de temperatura central, 6-sulfatoximetatonina urinaria y cortisol plasmático de acuerdo a las predicciones del modelo de osciladores (1; 2; 13; 15; 26). Son quizás ocasionar problemas futuros de salud en los jóvenes que hacen trabajo nocturno. Valores experimentales de la PAS y PAD. Esto mismo no podemos decir para la frecuencia cardiaca que sí muestra diferencia significativa entre el primer con el cuarto quinto y sexto día.

Los resultados indican, variación de la presión arterial, está dado en el aumento de sus valores y no en su fisiología circadiana, es decir, mantiene la tendencia de las fluctuaciones en relación a las 24 horas establecidas por sus valores normales y los cambios más significativos, es después del quinto día de haber iniciado el experimento, coincidiendo en parte en este último aspecto con otros investigadores, quienes indican que dos días consecutivos de cambio en la hora de sueño, son suficiente para afectar el cronómetro de la fisiología circadiana (1; 18; 35). Además, podemos indicar que el ciclo de dormir debe ser considerado según nuestras observaciones, como un Zeitgeber para el cronómetro circadiano de la PAS, PAD y fc.

La desaparición de la variabilidad de la presión arterial en pacientes en estado vegetativo, parece estar relacionado en parte al bloqueo de respuestas de estímulos externos, sugiriendo que la variación circadiana de la presión arterial depende de factores ambientales (2; 12). Lo indicado anteriormente, explica en parte la diferencia significativa encontrada durante los primeros días del experimento, este factor bien podría ser, el estrés ocasionado por el sometimiento a la prueba y la variación del horario de sueño durante el experimento.

Las oscilaciones circadianas se originan probablemente, dentro de los mismos organismos y pueden modificarse por causas externas. La secreción hormonal, el ritmo cardiaco, la presión sanguínea y la excreción urinaria de potasio, sodio y calcio en el hombre varían de acuerdo con un ritmo circadiano (25), se considera que según los resultados encontrados, el trabajo nocturno afecta la fisiología circadiana de la presión arterial y frecuencia cardiaca a partir del único día y en su valor promedio a partir de primer día.

CONCLUSIONES

La curva más estable de la fisiología circadiana de la PAS, PAD y frecuencia cardiaca, sucede a las 10:00 horas del día. Durante las 00:00 horas y las 08:00 horas, se observó que las curvas que describen la FC de la PAS, PAD y fc, mostraron la mayor inestabilidad. La PAS; PAD y fc, mantiene la tendencia de su curva normal de la FC, durante los cinco primeros días pero aumentan sus valores promedios para cada caso. Durante el sexto día, podemos observar que la curva de la FC de la PAS, PAD y fc, se hacen multimodales, expresando ciclos ultradianos y sus valores promedios se mantienen altos.

RECOMENDACIÓN

Se recomienda a los empleadores, que los trabajos nocturnos deben tener una duración máxima de cinco (05) días continuados, lo óptimo serían tres (03) días, fundamentado por el aumento en los valores de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca durante todo el tiempo que duró el experimento, ocasionando hipertensión en relación a los valores normales y que podría ocasionar problemas futuros de salud, en los jóvenes que hacen trabajo nocturno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- ASCHOFF, J., HOFFMAN, K., POHL, H., WEVER, R. (1975) Re-entrainment of circadian rhythms after phase-shifts of the zeitgeber. *Chronobiologia* 2: 23-78.
- ASCHOFF, J., WEVER, R. (1976) Human circadian rhythms: A multioscillatory system. *Chronobiologia*. 35: 2326-2332.
- ASHKENAZI, Y., REINBERG, A., MOTOHASHI, Y. (1997) Interindividual differences in the flexibility of human temporal organization: pertinence to jet-lag and shiftwork. *Chronobiol Int* 14: 99-113.
- BAEHR, E.; CHARMANE I. EASTMAN, W; OLSON, H; WOLFE, F AND ZEE, P 2003 circadian phase-shifting effects of nocturnal exercise in older compared with young adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284: R1542-R1550, Vol. 284, Issue 6, R1542-R1550, June 2003
- BAZZANO, L. A., HE, J., OGDEN, L. G., LORIA, C., VUPPUTURI, S., MYERS, L., WHELTON, P. K., JOHNSTON, S. C. 2001. Dietary Potassium Intake and Risk of Stroke in US Men and Women : National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-Up Study Editorial Comment: National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-Up Study Potassium, Stroke, and the Bounds of Epidemiological Studies: National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-Up Study. *Stroke* 32: 1473-1480
- BISHOP, B; SILVA, G; KRASNEY, J; SALLLOUM, A; ROBERTS, A; NAKANO, H; SHUCARD, D; KIFKIN, D and FARKAS, G. 2000. Circadian rhythms of body temperature and activity levels during 63 h of hypoxia in the rat. *The American Physiological Society*. Vol 123 pp 1345-1350
- BREUS T; PIMENOV KY; CORNELISSEN G; HALBERG E; SYUTKINA EV; BAEVSKY RM; PETROV VM; ORTH-GOMER K; AKERSTEDT T; OTSUKA K; WATANABE and CHIBISOV S. 2002. The biological effects of solar activity. *Biomed pharmacother*. Vol 56 Suppl 2:273s-283s.
- CARTER J; RAY C, DOWNS E AND COOKE W . 2003 Strength training reduces arterial blood pressure but not sympathetic neural activity in young normotensive subjects Vol. 94, Issue 6, 2212-2216, June 2003 *J Appl Physiol* 94: 2212-2216, 2003. First published January 31,
- CHIESA J. GOLOMBEK, D. 1999. Fisiología de la Desincronización por Vuelos Transmeridianos de Larga Duración (Jet-Lag Actas de Fisiología, 5: 21-38, 1999) Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes. Provincia de Buenos Aires, Argentina
- COLQUHOUN, W.P. (1984) Effects of personality on body temperature and mental efficiency following transmeridian flights. *Aviat Space Environ Med*. 55: 493-496.
- DIJK DERK-JAN; DAVID F. NERI D; WYATT J; RONDA J; EYMARD RIEL; RITZ-DE CECCO A; HUGHES R; ELLIOTT A; PRISK K; WEST J; CZEISLER C. 2001. Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights. *American Physiological Society* V68:1084-1090
- FUKUDOME I; ABE Y; SAKU K; MATSUMURA S; SADOSHIMA H; UTUNOMIYA and FUKUSHIMA M. 1996. Circadian blood pressure in patients in a persistent vegetative state. *Am J Physiol regul integr comp physiol* Vol 270: 1109-1114
- GANDER P.H., KRONAUER R.E., GRAEBER R.C. (1985) Phase shifting two coupled circadian pacemakers: implications for jet lag. *American Journal of Physiology*. 249: R704-719.
- GALAGHER, T. F., YOSHIDA, K., ROFFWARG, H. D., FUKUSHIMA, D. K., WEITZMAN, E. D., and HELLMAN, L. 1973.: ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J. Clin. Endocrinol Metab.* v36:1058-1073.
- GRAEBER, R.C. (1989) Jet lag and sleep disruption. En Kryger, M.H., Roth, T., Dement, W.C. (Eds.). *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders. pp. 324-331.
- GRAEBER, R.C., GATTY, R., HALBERG, F., LEVINE, H. (1978) Human Eating Behavior: Preferences, Consumption Patterns and Biorhythms. Food Sciences Laboratory, Technical Report Natick TR-78/022, U.S. Army Natick Research and Development Command, Natick Command, Mass.
- GRIFFIN K; ABU-AMARAH I; PICKEN M and BIDANI A 2003 Renoprotection by ACE Inhibition or Aldosterone Blockade Is Blood Pressure Dependent Hypertension. *Vol 41:201. American Heart Association, Inc.*
- GOICHOT B; WEIBEL L; CHAPOTOT F; GRONFIER G; PIQUARD F AND BRANDENBERGER G. 1998. Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock *Am J Physiol Endocrinol Metab*. August Vol. 275, Issue 2, 243-248
- GORDON R D. WOLFE, L.K. ISLAND D. P. and LILDDLE, G. W. 1996. A diurnal rhythm in plasma renin activity in man. *The American Journal of physiology* August. V124:1587-1592.
- HALBERG F, CORNELISSEN G, BAKKENE E. 1992. Chronome initiative emerging from the catacombs: merits of long-overdue chronobiologic medicine and cost of ignoring it. In: Cornelissen G., Halberg E., Bakken E., Delmore P., Halberg F., eds. *Towards phase zero preclinical and clinical trials: Chronobiological design and illustrative applications*. University of Minnesota Medtronic Chronobiology Seminar Series #6, 1-21.
- HALBERG F, BAKKENE E. CORNELISSEN G, HALBERG J., HALBERG E., DELMORE P. 1989. Blood pressure assessment with a cardiovascular summary, the sphygmocromon, in broad chronobiologic perspective. In: Refsum.
- HELLER H; EDGAR D; GRAHN D; GLOTACH S. 2000. Seep, hermeregulation and circadian rhythms. Vol II. Ed. Melvin J. Fregly and Clard Blatteis. *Handbook of physiology*. Vol II: 1361-1372
- IHAB M; CLARENCE E.; VARGHESE G; THEODORE K. 2001. Impact of Diet on Blood Pressure and Age-Related Changes in Blood Pressure in the US Population. *Arch Intern Med*. 2001;161:589-593. Vol. 161 No. 4, February 26
- KRISHNA G; MILLAR E. AND KAPOOR E. 1989. Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *The New England journal of medicine*. Vol. 320:1177-1182 May. 4 Number 18
- OSBORN J, ARIZA-NIETO P, COLLISTER J, SOUCHERAY S, ZIMMERMAN B, ANDKATZ S. 2003 Responsiveness vs. basal activity of plasma ang II as a determinant of arterial pressure salt sensitivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H2142-H2149.
- PORTALUPPI F, CORTELLI P, PROVINI F, PLAZZI G, MANFREDINI R, LUGARES I. 1997 Alterations of sleep and circadian blood pressure profile. *Blood Pressure Monitoring*. *The American Journal of physiology*. Vol II:301-313.
- REFINETTI, R. 1997. Homeostasis and circadian rhythmicity in the control of body temperature. Editor Clark M. Blatteis *termoregulation* New York. Vol 813: 790-798
- SACKS F; WILLETT W; SMITH A; BROWN L; ROSNER B; MOORE J. 1998. Effect On Blood Pressure Of Potassium, Calcium, And Magnesium In Women With Low Habitual Intake. *American Heart Association, Inc. Hypertension*. 31:131
- SIMON C; WEIBEL L. AND BRANDENBERGER G. 2003. twenty-four-hour rhythms of plasma glucose and insulin secretion rate in regular night workers *Am J Physiology Endocrinology Metab* Vol 278: E413-E420
- STEPHENSON, L.A. 1997. Circadian timekeeping. Few basic mechanisms and management. second ed. Edit. by Mackowiak Lippincott-raven Publishers. Philadelphia.
- TUREK, F AND REETH, O. 2000. Circadian rhythms. Ed. Melvi J Fregly and Clark M. Blatteis *termoregulation*. New York Vol 132:356-366
- VAN R, MACOR F, LIJNEN P, STAESSEN J, THIJS L, VANHEES L, FAGARD R. 1996. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. Department of molecular and cardiovascular research, katholieke universiteit teleuven, belgium. *Int J Sports Med*. 1996 aug; 17(6): 415-22.
- YONEYAMA, S; HASHIMOTO, S AND HONNAK H. 1999. Seasonal changes of human circadian rhythms in Antarctica. *The American Journal of Physiology*. V277:1091-1097
- CZEISLER C.A., DUFFY J.F., SHANAHAN T.L., BROWN E.N., MITCHELL J.F., RIMMER D.W., RONDA J.M., SILVA E.J., ALLAN J.S., EMENS J.S., DIJK D.J., KRONAUER R.E. (1999) Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Rev. Science* 284: 2177-2181.