



REVISTA MEXICANA DE TRASTORNOS ALIMENTARIOS

MEXICAN JOURNAL OF EATING DISORDERS

<http://journals.iztacala.unam.mx/index.php/amta/>



REVISIÓN

Food during the night is a factor leading to obesity



Carolina Escobar^{a,*}, Manuel Ángeles-Castellanos^a, Estefanía Noemí Espitia Bautista^a
y Rudolf Marinus Buijs^b

^a Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina UNAM, México D.F., México

^b Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, México D.F., México

Recibido el 27 de julio de 2015; aceptado el 22 de enero de 2016

Disponible en Internet el 24 de abril de 2016

KEYWORDS

Circadian rhythms;
Metabolism;
Food entrainment;
Shift-work

Abstract The present review aims to present evidence obtained in clinical surveys and experimental studies that point out the relevance of meal schedules on metabolism and body weight. Recent findings indicate that in spite of ingesting equivalent amounts, food ingestion during the day or during the night can have completely different effects on metabolism determining bodyweight gain and propensity to obesity. Such findings find support in studies of the circadian rhythms, driven by a biological clock located in the anterior hypothalamus, which transmits temporal signals to the body including functions for energy balance. Circadian cycles are normally driven by the alternation of the day- night luminosity cycles, however metabolic changes resulting from food have proven to be powerful temporal signals capable of modifying de temporal order in tissues and cells. Considering the power of food elicited signals, the feeding schedule must coincide with the timing signals driven by the biological clock. Thus eating during the hours normally assigned for sleep and rest leads to a loss of coordination between metabolic rhythms and the biological clock. This circadian disruption occurs at different levels, among cells in a specific tissue as well as in the molecular processes in cells. The aim of this review is to emphasize the adverse effects that meals during the night can exert on metabolism, we provide evidence about circadian and metabolic alterations at different regulatory levels. All Rights Reserved © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

PALABRAS CLAVE

Ritmos circadianos;
Metabolismo;
Sincronización por
alimento;
Trabajo nocturno

La comida por la noche como factor inductor de obesidad

Resumen Esta revisión tiene como objetivo presentar evidencias obtenidas mediante observaciones clínicas y modelos animales que señalan la relevancia que tiene el horario de alimentación sobre el metabolismo y el mantenimiento del peso corporal. Hallazgos recientes han puesto en evidencia que la misma cantidad de alimento ingerida durante el día o la noche afecta diferencialmente el metabolismo, lo que determina una diferencia significativa

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: escocarolina@gmail.com (C. Escobar).

La revisión por pares es responsabilidad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmta.2016.01.001>

2007-1523/Derechos Reservados © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0.

en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad. Este conocimiento se fundamenta en el estudio del sistema circadiano, regido por el reloj biológico del hipotálamo anterior, que le transmite tiempos a todas las funciones del cuerpo, incluyendo aquellas para el gasto y el ahorro de energía. A pesar de que estos ciclos circadianos están normalmente regulados por los cambios de iluminación resultantes de la alternancia del día y la noche, los cambios metabólicos que resultan de una comida han mostrado también ser señales de tiempo que modifican el orden temporal de algunos sistemas y grupos celulares. De ello se desprende que para que el sistema circadiano funcione sincronizado, las horas de alimentación deben coincidir con los ciclos dictados por el reloj biológico. De tal manera, comer durante las horas normalmente asignadas al reposo lleva a la pérdida de coordinación de los ritmos circadianos metabólicos con respecto al reloj biológico. Esta desincronización sucede a diferentes niveles, tanto entre las células de los tejidos como en una misma célula a nivel molecular. En esta revisión se enfatizarán los efectos adversos de las comidas por la noche sobre el metabolismo energético, además se presentarán resultados recientes que describen los cambios circadianos y metabólicos a diversos niveles de regulación.

Derechos Reservados © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0.

Poblaciones que comen predominantemente de noche tienen mayor propensión a desarrollar obesidad

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (Organización Mundial de la Salud, OMS, 2014). Hoy en día la obesidad es considerada una epidemia global, en donde México ocupa los primeros lugares a nivel mundial con un 75% de su población con sobrepeso u obesidad (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, ENSANUT, Gutiérrez et al., 2012). Las repercusiones negativas de la obesidad sobre salud son muchas y, en la población mexicana, las que tienen la mayor incidencia incluyen a la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, hiperlipidemia, diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

Aunque la obesidad es una enfermedad de origen multifactorial, el consumo de alimentos altos en hidratos de carbono y/o grasas, el sedentarismo y la predisposición genética se encuentran entre las principales causas. Adicionalmente, existen otros factores del estilo de vida moderno, que no se han investigado lo suficiente y que son igualmente importantes; en este trabajo queremos resaltar la relevancia que tienen los horarios de alimentación como desencadenantes de sobrepeso y alteraciones metabólicas. Estudios con trabajadores en turnos rotatorios o de noche reportan consistentemente que a largo plazo una de las múltiples consecuencias es el sobrepeso y obesidad (Antunes, Levandovski, Dantas, Caumo e Hidalgo, 2010). Los trabajadores nocturnos también presentan una mayor propensión a desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares, además de otras afecciones a la salud (Haus y Smolensky, 2006). Una particularidad de estos trabajadores es que, debido a su actividad predominantemente nocturna, cambian sus hábitos de alimentación, mostrando una mayor ingestión de alimentos predominantemente por la noche. Se calcula que en un individuo con horarios de trabajo diurnos, el 75% de las kilocalorías ingeridas diariamente se consumen durante el día y solamente un 25% se consume por la

noche y, por el contrario, para el trabajador nocturno esta proporción se invierte (Garaulet, Ordovás y Madrid, 2010).

En estudios clínicos se ha explorado de manera más controlada el efecto que produce el comer de noche. El grupo de Morgan et al. en Inglaterra (Al-Naimi, Hampton, Richard, Tzung y Morgan, 2004) comparó en dos poblaciones de adultos jóvenes el efecto de una dieta consistente de 3 alimentos principales y un bocadillo administrados todos durante el día o todos durante la noche. Encontraron que, a pesar de que ambos grupos consumieron la misma dieta, los que se alimentaron exclusivamente de noche desarrollaron indicadores de resistencia a la insulina. En otro estudio en Corea, Qin et al. (2003) reportaron efectos muy similares. Trabajaron con un grupo de estudiantes universitarios a quienes se les impuso durante un mes, un estilo de vida predominantemente nocturno consistente en tener actividad y consumir todos sus alimentos de noche. Se les comparó con otro grupo que llevó un estilo de vida completamente diurno. Después de un mes bajo estos protocolos, los estudiantes que habían sido expuestos al estilo de vida nocturno mostraron niveles altos de glucosa, leptina e insulina, así como indicadores de un estado prediabético. Estas son algunas de las observaciones que han puesto en evidencia que el alimento durante las horas de reposo tiene un efecto perjudicial para el metabolismo, convirtiéndose en un factor promotor de sobrepeso y obesidad.

Modelos en roedores que han evidenciado el efecto de la alimentación en horas de reposo

Para entender mejor la relación entre la hora de alimentación y los efectos diferenciales sobre el peso corporal y el metabolismo, se han implementado modelos experimentales especialmente con roedores a los que se les manipula la hora de alimentación. Arble et al. compararon ratones que fueron alimentados con una dieta alta en grasa durante seis semanas proporcionada solamente durante el día (horas de descanso) o solamente durante la noche (horas de actividad) (Arble, Bass, Laposky, Vitaterna y Turek, 2009). Aquellos

ratones que se alimentaban durante su fase de descanso ganaron un 20% más de peso que los ratones que recibieron la dieta alta en grasa en su fase de actividad. Efectos similares fueron reportados por nuestro grupo con ratas alimentadas con una dieta regular Chow (Purina) solo de día o solo de noche (Salgado-Delgado, Angeles-Castellanos, Saderi, Buijs y Escobar, 2010). En las ratas alimentadas exclusivamente en su fase de reposo, encontramos después de 5 semanas una ganancia de peso del 10% mayor que ratas control alimentadas *ad libitum*. Interesantemente, en las ratas que únicamente tuvieron acceso al alimento durante la fase oscura del ciclo de luz, que es la fase normal de actividad, se previno el sobrepeso e inclusive se observó menor ganancia de peso que el grupo control *ad libitum*, lo que sugiere un efecto benéfico al consumir el alimento en la fase correcta. En concordancia con lo anterior, en otro estudio determinamos en ratas jóvenes que una dieta de cafetería administrada por la mañana durante 12 semanas, lleva a una ganancia de peso un 20% mayor que el grupo control, mientras que la misma dieta de cafetería consumida al inicio de la noche no resultó en aumento de peso y llevó a que este grupo de ratas pesaran inclusive menos que las ratas control (Espitia y Osnaya, 2013).

Para estudiar la condición del trabajador nocturno, en nuestro laboratorio implementamos un modelo experimental con roedores, donde las ratas fueron expuestas a ruedas giratorias en su fase de descanso, lo que las mantuvo despiertas y activas durante 8 horas diariamente (Salgado-Delgado, Angeles-Castellanos, Buijs y Escobar, 2008). Otros grupos han optado por mantener despiertas a las ratas por medio de manipulaciones continuas (Barclay et al., 2012) o bien por cambios frecuentes de su ciclo de luz (Tsai, Tsai, Hwang, Huang y Tzeng, 2005). El efecto principal de estos modelos es que los roedores, al igual que las personas, modifican sus hábitos de alimentación hacia el horario de «trabajo» confirmando con esto el fenómeno que se observa en el trabajador nocturno. Asociado a este cambio en los hábitos de alimentación, se observa sobrepeso y resistencia a la insulina.

De acuerdo con la evidencia presentada, podemos sugerir que los efectos que tiene el horario de la comida sobre el peso corporal y el metabolismo son la consecuencia de una contradicción que se presenta al comer por la noche cuando hay bajo nivel de actividad, baja temperatura corporal y baja eficiencia para la absorción de nutrientes a nivel del sistema gástrico, lo cual facilita la acumulación de energía, favoreciendo el aumento del peso corporal.

La relevancia del alimento como elemento del sistema circadiano

Los ritmos circadianos están regulados por el sistema circadiano, el mismo que está conformado por un conjunto de estructuras y vías que tienen la capacidad de conferir temporalidad a las diversas funciones del organismo. El sistema circadiano cuenta con un reloj biológico ubicado en el hipotálamo, el núcleo supraquiasmático. Este responde a señales de luz-oscuridad, que recibe de la retina a través de una vía directa conocida como haz retinohipotalámico. El núcleo supraquiasmático transmite ritmo a otras zonas del cerebro y al resto del organismo por medio del sistema

nervioso autónomo y por la secreción de diversas hormonas (Hastings, Reddy y Maywood, 2003), con lo cual convierte a todos los órganos y células en elementos oscilatorios con ciclos de 24 horas. Otras señales de tiempo complementan la información del ciclo luz-oscuridad, entre ellas el horario de acceso al alimento, que en la naturaleza resulta un evento primordial para la supervivencia. En estudios experimentales donde se restringe el acceso al alimento a horas fijas del día, se ha observado que el alimento puede ser un potente sincronizador para determinar las oscilaciones del sistema circadiano (Angeles-Castellanos, Amaya, Salgado-Delgado, Buijs y Escobar, 2011; Blum, Lamont y Abizaid, 2012). El alimento adquiere relevancia porque las señales metabólicas producidas por la ingestión son reconocidas por todas las células del cuerpo, especialmente por aquellos órganos involucrados con la digestión y metabolismo (Asher y Schibler, 2011).

En protocolos experimentales donde la hora de acceso al alimento es fija y restringida (dos horas cada 24 horas), el momento de la comida adquiere tal relevancia, que se convierte en el principal sincronizador, rebasando la influencia que pudiera tener el ciclo luz-oscuridad. La sincronización por alimento determina para el organismo ciclos de anabolismo-catabolismo con un periodo de 24 horas. Posterior a la comida, hay mayor energía disponible y conforme pasan las horas, el individuo entra en estado de baja energía, hambre y búsqueda del siguiente alimento. Esta alternancia diaria produce ciclos en el estado metabólico-energético, que se reflejan en la conducta, actividad cerebral y ciclos hormonales (Díaz-Muñoz, Vázquez-Martínez, Aguilar-Roblero y Escobar, 2000; Escobar et al., 2011; Escobar, Díaz-Muñoz, Encinas y Aguilar-Roblero, 1998). Los ciclos de alimentación regulan procesos endocrinos y del balance energético, estableciendo sus valores máximos de expresión (acrofases) en anticipación al alimento (por ejemplo de la corticosterona, grelina, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y glucagón) justo antes de la comida. Además, los ciclos de alimentación inducen cambios en otros procesos en respuesta al consumo de alimento, lo cual se observa en los niveles plasmáticos de triglicéridos, la glucosa, leptina e insulina. Todos estos cambios inciden sobre el balance energético de las células y tejidos, los mismos que responden sincronizando sus ciclos circadianos a las señales energéticas influenciadas por el consumo del alimento (Escobar, Cailotto, Angeles-Castellanos, Delgado y Buijs, 2009).

Aún en ausencia del núcleo supraquiasmático, marcapasos de los ritmos circadianos, se ha demostrado que el horario de alimentación programado diariamente a la misma hora restaura el ritmo de la corticosterona plasmática y le da un orden temporal a la conducta, presentando un pico asociado a la hora de la entrega del alimento (Angeles-Castellanos, Salgado-Delgado, Rodríguez, Buijs y Escobar, 2010). Estos hallazgos demuestran que el alimento es suficiente para regular los ritmos circadianos, aun en ausencia del reloj biológico.

El alimento también modifica la expresión de genes reloj (*per*, *cry*, *bmal1*, *npas2*), que le dictan tiempos de actividad a las células en un orden circadiano (Hastings et al., 2003). Esto adquiere relevancia en función de que estos genes específicos le dan tiempo a muchas funciones celulares, incluyendo el metabolismo. En consecuencia, cuando

la comida principal se programa al día, la máxima expresión de estos genes reloj se recorre hacia el día, mientras que cuando el alimento principal se administra durante la noche, los picos de máxima expresión se observan por la noche, afectando principalmente a tejidos involucrados con el metabolismo y la digestión (Hatori et al., 2012; Salgado-Delgado et al., 2013). Debido a la estrecha relación que existe entre la expresión de genes reloj y metabólicos, una alteración en la expresión de cualquiera de estos modifica el orden temporal de las células (Green, Takahashi y Bass, 2008).

Debido a que el alimento es un sincronizador de gran relevancia para la regulación de los ciclos circadianos, es necesario que guarde congruencia con el ciclo luz-oscuridad, señal que normalmente procesa el núcleo supraquiasmático. Normalmente las horas de alimentación coinciden con las señales del reloj biológico, determinando los momentos de actividad y reposo, permitiendo que las señales que transmiten tiempos al organismo estén en concordancia y circadianamente sincronizadas. Por el contrario, cuando las señales del ciclo luz-oscuridad no coinciden con las horas de alimentación surge un conflicto entre señales temporales, algunos sistemas responden principalmente a la luz, mientras otros responden al alimento, lo que produce desincronización interna. Como ya mencionamos antes, esta condición se presenta en los trabajadores nocturnos y también puede presentarse en individuos que preferentemente realizan actividades de noche y las acompañan con alimentos.

El alimento como sincronizador en modelos de desincronización circadiana

Teniendo en cuenta la fuerte influencia que tiene el alimento en los procesos de sincronización temporal, hemos propuesto que la programación del horario de alimentación puede utilizarse como estrategia para restaurar o prevenir la pérdida de sincronía en condiciones de trabajo nocturno o trabajo rotatorio, así como en individuos que sufren el síndrome de *jet lag* producido por viajes trasmeridionales. Probamos esta posibilidad en un modelo experimental de trabajador nocturno limitando el acceso al alimento a la hora en que normalmente los roedores están activos y comen. Al hacer coincidir la hora de alimentación con el tiempo normal de vigilia para la rata, pudimos prevenir la desincronización circadiana y con ello el aumento de peso y las alteraciones metabólicas (Salgado-Delgado et al., 2010). También con un modelo de desincronización circadiana por cambio súbito del ciclo luz-oscuridad (*jet-lag*), al restringir el alimento al inicio de la nueva noche, pudimos acelerar la resincronización de los ritmos circadianos de actividad locomotora y temperatura (Ángeles-Castellanos et al., 2011). Asimismo, observamos que manteniendo el alimento en horarios desincronizados del ciclo luz-oscuridad, se entorpece el reajuste de los ritmos circadianos del individuo a cambios del ciclo luz-oscuridad.

El desayuno como principal sincronizador

«Desayuna como rey, come como príncipe y cena como mendigo».

Los horarios de alimentación son importantes para organizar el orden temporal como se ha descrito anteriormente. Cuando se restringe la comida a la fase de actividad, se establece una señal de tiempo interna que mantiene las variables metabólicas en coordinación con el reloj biológico. Surge la pregunta de cómo debemos organizar nuestras comidas diarias para que los procesos circadianos y homeostáticos no se desincronicen. En un modelo experimental con ratas en el que se implementaron tres comidas en la fase de actividad, simulando el desayuno, la comida y la cena, se pudo observar que la primera comida diaria reinicia los ritmos circadianos de los relojes periféricos y los mantiene en fase con las señales del reloj biológico. Por el contrario, en ratas a las que se les omitió el desayuno se observó que la comida, al ser el primer alimento, iniciaba los ciclos metabólicos y circadianos de los animales con un retraso con respecto al grupo del desayuno. Este proceso resultó en pérdida de sincronía con las señales del inicio de la noche, resultando en la alteración de los ritmos circadianos en órganos digestivos así como de señales metabólicas asociadas a la absorción de lípidos y la acumulación de tejido adiposo (Wu et al., 2011). Resultados similares encontraron Fuse et al. (Fuse et al., 2012), quienes reportaron que la cantidad de alimento de la primera comida determina el inicio del ciclo diario de funciones metabólicas y circadianas en los órganos digestivos de los roedores. En nuestro laboratorio también comprobamos que un bocadillo rico en energía equivalente al 30% del consumo kilocalórico diario ingerido al inicio de la fase de actividad, como el desayuno, tiene un efecto benéfico para mantener los ciclos circadianos y metabólicos ajustados, evitando así la desincronización circadiana (Ángeles-Castellanos et al., 2011). Además, las ratas que recibían este bocadillo como desayuno, tuvieron una pérdida de 18% menos de su peso corporal en cinco semanas que las ratas control. En contraste, las ratas que recibían este mismo bolo de energía como cena, es decir al iniciarse su fase de descanso, aumentaron un 10% su peso corporal, comparadas con las de control. Resultados similares reportaron Sherman et al. con una dieta alta en grasas administrada y restringida a unas cuantas horas al inicio de la fase de actividad de las ratas, que condujo a un peso corporal del 18% más bajo, niveles de colesterol 30% menores y 3 veces mejor sensibilidad a la insulina, que aquellas ratas que consumían la dieta alta en grasa a cualquier hora del día y que posteriormente desarrollaron alteraciones metabólicas y aumento de peso (Sherman et al., 2012).

Conclusiones

La hora de alimentación ha sido motivo de cuidado en las costumbres sociales y de manera informal se ha transmitido por generaciones la relevancia de comer en las horas de vigilia y asociadas a la actividad. Como consecuencia de los cambios vertiginosos dictados por la sociedad moderna, los estilos de vida y las costumbres alimentarias han cambiado. Particularmente los jóvenes y niños están adoptando un estilo de vida nocturno que, de acuerdo con la evidencia experimental aquí mostrada, pone en riesgo su homeostasis energética y los hace propensos a la obesidad y a la enfermedad metabólica. En este escrito hemos puesto en perspectiva hallazgos experimentales y clínicos que apuntan

a la necesidad de cuidar estos horarios y proporcionar evidencias objetivas de las consecuencias que tiene el consumo de alimento en horarios que corresponden con el tiempo de descanso.

Conflicto de intereses.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó como parte de las actividades del proyecto «La desincronización circadiana y la privación de sueño como factores promotores de obesidad» presentado como actividad de la Cátedra «Alberto Guevara Rojas» otorgado a la Dra Carolina Escobar durante el periodo abril 2012-abril 2013. El grupo recibió apoyo para realizar algunos de los experimentos descritos por DGAPA-PAPIIT UNAM IG 200314 y CONACyT 239403.

Referencias

- Al-Naimi, S., Hampton, S. M., Richard, P., Tzung, C. y Morgan, L. M. (2004). Postprandial metabolic profiles following meals and snacks eaten during simulated night and day shift work. *Chronobiology International*, 21(6), 937–947. <http://dx.doi.org/10.1081/LCBI-200037171>
- Ángeles-Castellanos, M., Amaya, J. M., Salgado-Delgado, R., Buijs, R. M. y Escobar, C. (2011). Scheduled food hastens re-entrainment more than melatonin does after a 6-h phase advance of the light-dark cycle in rats. *Journal of Biological Rhythms*, 26(4), 324–334. <http://dx.doi.org/10.1177/0748730411409715>
- Angeles-Castellanos, M., Salgado-Delgado, R., Rodríguez, K., Buijs, R. M. y Escobar, C. (2010). The suprachiasmatic nucleus participates in food entrainment: a lesion study. *Neuroscience*, 165(4), 1115–1126. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.061>
- Antunes, L. C., Levandovski, R., Dantas, G., Caumo, W. y Hidalgo, M. P. (2010). Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutrition Research Reviews*, 23(1), 155–168. <http://dx.doi.org/10.1017/S0954422410000016>
- Arble, D. M., Bass, J., Laposky, A. D., Vitaterna, M. H. y Turek, F. W. (2009). Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 17(11), 2100–2102. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.264>
- Asher, G. y Schibler, U. (2011). Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. *Cell Metabolism*, 13(2), 125–137. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.006>
- Barclay, J. L., Husse, J., Bode, B., Naujokat, N., Meyer-Kovac, J., Schmid, S. M., et al. (2012). Circadian desynchrony promotes metabolic disruption in a mouse model of shiftwork. *PLoS ONE*, 7(5.) <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037150>
- Blum, I. D., Lamont, E. W. y Abizaid, A. (2012). Competing clocks: Metabolic status moderates signals from the master circadian pacemaker. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 254–270. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.06.003>
- Díaz-Muñoz, M., Vázquez-Martínez, O., Aguilar-Roblero, R. A. y Escobar, C. (2000). Anticipatory changes in liver metabolism and entrainment of insulin, glucagon, and corticosterone in food-restricted rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279(6), R2048–R2056.
- Escobar, C., Cailotto, C., Angeles-Castellanos, M., Delgado, R. S. y Buijs, R. M. (2009). Peripheral oscillators: The driving force for food-anticipatory activity. *European Journal of Neuroscience*, 30(9), 1665–1675. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06972.x>
- Escobar, C., Díaz-Muñoz, M., Encinas, F. y Aguilar-Roblero, R. A. (1998). Persistence of metabolic rhythmicity during fasting and its entrainment by restricted feeding schedules in rats. *The American Journal of Physiology*, 274(5 Pt 2), R1309–R1316.
- Escobar, C., Salgado, R., Rodríguez, K., Blancas Vázquez, A. S., Angeles-Castellanos, M. y Buijs, R. M. (2011). Scheduled meals and scheduled palatable snacks synchronize circadian rhythms: Consequences for ingestive behavior. *Physiology and Behavior*, 104(4), 555–561. <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.05.001>
- Espitia, E. y Osnaya, I. (2013). *Cambios en el sistema nervioso central de ratas jóvenes expuestas a una dieta de cafetería y a la alteración del ciclo sueño-vigilia*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Fuse, Y., Hirao, A., Kuroda, H., Otsuka, M., Tahara, Y. y Shibata, S. (2012). Differential roles of breakfast only (one meal per day) and a bigger breakfast with a small dinner (two meals per day) in mice fed a high-fat diet with regard to induced obesity and lipid metabolism. *Journal of Circadian Rhythms*, 10(1), 4. <http://dx.doi.org/10.1186/1740-3391-10-4>
- Garaulet, M., Ordoñez, J. M. y Madrid, J. A. (2010). The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *International Journal of Obesity* (2005), 34(12), 1667–1683. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2010.118>
- Green, C. B., Takahashi, J. S. y Bass, J. (2008). The meter of metabolism. *Cell*, 134(5), 728–742. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.022>
- Gutiérrez, J. P., Rivera-Dommarco, J., Shamah-Levy, T., Villalpando-Hernández, S., Franco, A., Cuevas-Nasu, L., et al. (2012). *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
- Hastings, M. H., Reddy, A. B. y Maywood, E. S. (2003). A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(8), 649–661. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn1177>
- Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., et al. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*, 15(6), 848–860. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>
- Haus, E. y Smolensky, M. (2006). Biological clocks and shift work: Circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes and Control*, 17(4), 489–500. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-005-9015-4>
- Organización Mundial de la Salud (OMS), 2014, Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Qin, L. Q., Li, J., Wang, Y., Wang, J., Xu, J. Y. y Kaneko, T. (2003). The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults. *Life Sciences*, 73(19), 2467–2475. [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(03\)00628-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(03)00628-3)
- Salgado-Delgado, R. C., Ángeles-Castellanos, M., Buijs, R. M. y Escobar, C. (2008). Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats. *Neuroscience*, 154(3), 922–931. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.066>
- Salgado-Delgado, R. C., Angeles-Castellanos, M., Saderi, N., Buijs, R. M. y Escobar, C. (2010). Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*, 151(3), 1019–1029. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-0864>
- Salgado-Delgado, R. C., Saderi, N., Basualdo, M. D. C., Guerrero-Vargas, N. N., Escobar, C. y Buijs, R. M. (2013). Shift work or

- food intake during the rest phase promotes metabolic disruption and desynchrony of liver genes in male rats. *PLoS ONE*, 8(4) <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060052>
- Sherman, H., Genzer, Y., Cohen, R., Chapnik, N., Madar, Z. y Froy, O. (2012). Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *The FASEB Journal*, 26(8), 3493–3502. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.12-208868>
- Tsai, L.-L., Tsai, Y.-C., Hwang, K., Huang, Y.-W. y Tzeng, J.-E. (2005). Repeated light-dark shifts speed up body weight gain in male F344 rats. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 289(2), E212–E217. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00603.2004>
- Wu, T., Sun, L., ZhuGe, F., Guo, X., Zhao, Z., Tang, R., et al. (2011). Differential roles of breakfast and supper in rats of a daily three-meal schedule upon circadian regulation and physiology. *Chronobiology International*, 28(10), 890–903. <http://dx.doi.org/10.3109/07420528.2011.622599>