



UNIVERSIDAD
**SAN IGNACIO
DE LOYOLA**

**ESCUELA DE POSTGRADO DE LA UNIVERSIDAD
SAN IGNACIO DE LOYOLA**

Doctorado en Nutrición

**EFFECTO DEL HORARIO DE ALIMENTACIÓN
EN EL RITMO CIRCADIANO, OBESIDAD Y
ALTERACIONES METABÓLICAS
RELACIONADAS. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Tesis para optar por el grado de:
Doctor en Nutrición**

ANDREA LISBET BOHÓRQUEZ MEDINA

**Asesor:
Dr. Felipe Ignacio Cconchoy**

**Lima – Perú
2017**

ÍNDICE

RESUMEN	8
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	12
1.1. Situación problemática.....	12
1.2. Formulación del Problema.....	14
1.3. Justificación de la Investigación.	15
1.4. Objetivos de la investigación.....	16
II. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1. Antecedentes del problema de Investigación.	17
2.2. Base teóricas.....	19
2.2.1. Obesidad y trastornos relacionados.....	19
Obesidad	19
<i>Definición</i>	19
<i>Epidemiología</i>	19
<i>Clasificación</i>	21
<i>Aspectos Genéticos</i>	21
<i>Aspectos nutricionales</i>	22
<i>Impacto Económico</i>	23
<i>Fisiopatología y Tratamiento</i>	23
<i>Tratamientos</i>	24
<i>Desórdenes metabólicos</i>	25
2.2.2. Ritmo Circadiano	27
Ritmo Circadiano	27

	<i>Definición</i>	27
	<i>Origen e historia del Ritmo Circadiano</i>	27
	<i>Componentes del Ritmo Circadiano</i>	29
	<i>Funcionamiento del Ritmo Circadiano</i>	30
	<i>Comunicación</i>	31
	<i>Causas de las alteraciones del Ritmo Circadiano</i>	35
	<i>Trabajo por turnos</i>	38
	<i>Aspectos nutricionales y Alimentación Nocturna</i>	40
2.2.3.	Obesidad y alteraciones relacionadas en el ritmo circadiano.....	40
	Alteraciones del Ritmo circadiano	40
	<i>Horario de alimentación y Ritmo Circadiano</i>	40
	<i>Alteraciones en el metabolismo de lípidos relacionados al horario de alimentación</i>	44
	<i>Alteraciones en el metabolismo de glucosa relacionada al horario de alimentación</i>	44
	<i>Otras alteraciones en el metabolismo relacionados al horario de alimentación</i>	47
	<i>Horarios de alimentación y restricción horaria</i>	50
III.	HIPÓTESIS	53
	3.1. Hipótesis general de investigación	53
	3.2. Hipótesis general nula.....	53
	3.3. Hipótesis específicas.....	53
IV.	METODOLOGÍA	55
	4.1. Tipo y diseño de investigación.....	55
	<i>Metodología PRISMA</i>	55
	<i>Búsqueda de evidencias:</i>	56
	<i>Bases de datos consultadas:</i>	56

<i>Palabras clave utilizadas:</i>	56
<i>Período de cobertura:</i>	58
4.2. Selección de la muestra. Población, muestra y muestreo.	58
4.3. Variables de estudio.....	60
<i>Indicadores</i>	60
4.4. Operacionalización de variables.....	61
4.5. Recolección de Datos	62
4.6. Procedimientos	63
4.7. Análisis de datos	63
V. RESULTADOS.....	64
VI. DISCUSIÓN.....	74
VII. CONCLUSIONES.....	87
VIII. RECOMENDACIONES.....	90
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	92
X. ANEXOS.....	121
Anexo 1. Matriz de consistencia.	121
Anexo 2. GLOSARIO.....	122
Anexo 3. Instrumento de investigación- Ficha de recolección de datos.....	127
Anexo 4. Instrumento de Investigación – Tabla de riesgo de BIAS.	128

TABLAS:

Tabla 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	62
Tabla 2. Características de las poblaciones de estudio 1.....	70
Tabla 3. Características de la población de estudio 2.	71
Tabla 4-a. Efectos del horario de alimentación en la obesidad y desórdenes metabólicos relacionados de la población 1.	72
Tabla 4-b. Efectos del horario de alimentación en la obesidad y desórdenes metabólicos relacionados de la población 1.	73
Tabla 5. Efectos del horario de alimentación sobre la glicemia postprandial y tolerancia a la glucosa de la población 2.	74

ILUSTRACIONES:

Ilustración 1. Obesidad en adultos, 2012 (o el año más reciente).....	20
Ilustración 2. Funcionamiento del Reloj Biológico.....	33
Ilustración 3. Integración del ciclo luz/oscuridad con los cambios fisiológicos a lo largo del día.....	34
Ilustración 4 .Implicancias de la obesidad inducida por la dieta en los genes implicados en la regulación circadiana.....	49
Ilustración 5. Diagrama de flujo de la Revisión sistemática.....	59

DEDICATORIA

A Dios y de manera muy especial a mis padres, que sin su aliento constante, dedicación y paciencia no hubiera logrado culminar este ansiado proyecto.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a la Universidad San Ignacio de Loyola y los excelentes profesores de este programa que nos brindaron los conocimientos necesarios para lograr con satisfacción nuestras metas y de manera muy especial a los doctores Carlos Alvarado-Ortiz y Teresa Blanco de Alvarado-Ortiz, quiénes hicieron posible este Doctorado.

RESUMEN

Introducción: La obesidad y otros desórdenes metabólicos relacionados vienen incrementándose a lo largo de los años. Debido a que aún no se observan programas exitosos a largo plazo. Se ha puesto gran interés en una nueva perspectiva de tratamiento, que sería incluir los estudios en cronobiología y cómo las alteraciones en el ritmo circadiano conllevarían al desarrollo de resistencia a la insulina, y con ello la obesidad y alteraciones relacionadas. Pues todos los seres vivos contamos con un reloj biológico que se sincroniza con las señales del medioambiente.

Objetivo: Evaluar el efecto que tiene el horario de alimentación en el ritmo circadiano, obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas.

Materiales y métodos: La estructura metodológica se articula en base a las recomendaciones de la Declaración PRISMA, desarrollada en base a QUOROM (Quality of reporting of meta-analysis) y Cochrane que establece unas normas, las que valoran la calidad de las revisiones sistemáticas con meta-análisis. CDR PROSPERO código: CRD42015032455 “Systematic review: food timing and hormonal circadian rhythm in obesity related metabolic disorders”. Descriptores MeSH, DecS: “Food Timing”, “Meal Timing”, “Meal Scheduled”, “Scheduled Feeding”, “Time-restricted feeding” AND “Obesity” “Metabolic disorders” “Lipid disorders” “Circadian disruption” y sus variantes en Español y Portugués.

Resultados: Se observó, en los ensayos clínicos incluidos para el análisis con distintos niveles de significancia (0,05), (0,01), (0,001), una relación entre el horario de alimentación y el ritmo circadiano, que influye en nuestros procesos metabólicos. Asimismo, el consumo de alimentos en la fase de descanso/oscuridad reduce la amplitud de los ritmos de las hormonas relacionadas al metabolismo energético, lo que genera la pérdida de sincronización, alterando su regulación y homeostasis.

Conclusiones: Se obtuvo que efectivamente el horario de alimentación durante la fase de vigilia/activa favorece la pérdida de peso y evita las alteraciones metabólicas relacionadas a la obesidad. Los que estarían mediados por la modificación de las expresiones genéticas de las hormonas, como respuesta a la pérdida de sincronización. Por ello, se ve con gran potencial la aplicación de terapias nutricionales que incluyan la aplicación de horarios de alimentación, o restricciones horarias, en el tratamiento de la obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas.

ABSTRACT

Introduction: Obesity and other related metabolic disorders have been increasing over the years. Because long-term successful programs have not yet been observed. There has been great interest in a new approach to treatment, which would include studies in chronobiology and how alterations in the circadian rhythm would lead to the development of insulin resistance, and thus obesity and related disorders. For all living things we have a biological clock that synchronizes with the signals of the environment.

Objective: To evaluate the effect of feeding schedule on the circadian rhythm, obesity and related metabolic alterations.

Materials and methods: The methodological structure is based on the recommendations of the PRISMA Declaration, developed on the basis of QUOROM (Quality of reporting of meta-analysis) and Cochrane establishing standards, which value the quality of systematic reviews with meta-analysis. CDR PROSPERO code: CRD42015032455 "Systematic review: food timing and hormonal circadian rhythm in obesity related metabolic disorders". Descriptors MeSH, DecS: "Food Timing", "Meal Timing", "Meal Scheduled", "Scheduled Feeding", "Time-restricted feeding" AND "Obesity" Metabolic disorders Lipid disorders Circadian disruption and its variants in Spanish and Portuguese.

Results: A relationship between feeding schedule and circadian rhythm, which influences our metabolic processes, was observed in the clinical trials included for the analysis with different levels of significance (0.05), (0.01), (0.001)). Likewise, the consumption of food in the rest / dark phase reduces the amplitude of the rhythms of the hormones related to the energy metabolism, which causes the loss of synchronization, altering its regulation and homeostasis.

Conclusions: The feeding schedule during the waking / active phase favors the weight loss and prevents the metabolic alterations related to obesity. Those would be mediated by the modification of the genetic expressions of the hormones, in response to the loss of synchronization. For this reason, the application of nutritional therapies that include the feeding schedules programs, or time restrictions, in the treatment of obesity and related metabolic alterations is seen with great potential.

INTRODUCCIÓN

Los índices de sobrepeso y obesidad han ido incrementándose de manera alarmante, en el mundo, al menos 2,6 millones de personas mueren como consecuencia de la obesidad. Por ello, este se considera uno de los problemas de salud pública más importante en este siglo. La OMS señala que el sobrepeso y obesidad se encontraban principalmente en países de altos ingresos, sin embargo la actualidad es distinta pues es prevalente en países de mediano y bajos recursos.

La obesidad, es multifactorial, tiene un factor genético importante, así como el índice de masa corporal con una capacidad hereditaria de 45% a 60%. A pesar de ello, se ha observado en el tiempo que los factores medioambientales pueden interactuar o exacerbar la predisposición genética, entre ellos, un elevado consumo de alimentos altamente energéticos, sin un incremento equivalente en actividad física, cómo la restricción y apnea del sueño, y los turnos de trabajo rotatorios. Estos últimos con una fuerte asociación al incremento en el riesgo de obesidad, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer. Estos conceptos relacionados al ritmo circadiano, factor que se viene estudiando recientemente, debido a los cambios en el estilo de vida que se han ido generando desde la revolución industrial.

Contamos con un reloj biológico, que se encuentra ubicado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y que controla a nivel central y periférico nuestras respuestas metabólicas, incluyendo la secreción de hormonas durante el día.

Este gen reloj, es resultado de una respuesta adaptativa a la rotación de 24 horas de la tierra, y es guiado principalmente por un ciclo Luz-Oscuridad, que es captada por un receptor a nivel de la retina. Sin embargo, se ha dilucidado debido a la secreción horaria de hormonas, que también se rige por un ciclo Alimentación – Ayuno, que actúan sobre tejidos periféricos comprometidos en la regulación del metabolismo energético, de glucosa y lípidos principalmente.

El reloj biológico perdería su sincronía, si se consumen alimentos en horas destinadas al descanso o reposo, así como la actividad y exposición a luz

intensa durante la noche también interrumpiría el ciclo normal del gen reloj, pues la fase de sueño se ve alterada al disminuir la producción de melatonina.

Estas investigaciones han llevado al desarrollo de nuevas disciplinas, como la crono farmacoterapia, y recientemente la crono nutrición. Debido a que aún no se conocen estrategias exitosas para reducir la prevalencia de sobrepeso y obesidad en el mundo. La aplicación de la nutrición basada en el ritmo circadiano se muestra como una gran oportunidad para el tratamiento de la obesidad y las enfermedades metabólicas relacionadas.

Debido a que el tema de crono-nutrición es bastante reciente, aún no se tienen guías para su aplicación en la práctica profesional. Por ello, esta investigación se basa en una revisión sistemática de todos aquellos estudios que evaluaran el efecto del horario de alimentación sobre el ritmo circadiano, y como la desincronización hormonal está directamente relacionada al desarrollo de obesidad y desórdenes metabólicos relacionados a la misma.

Debido a los conceptos iniciales de establecer tiempos de consumo de alimentos, conocidos también como períodos restringidos de alimentación o ayuno intermitente, este estudio presenta las posibles estrategias para el manejo de la obesidad aplicando horarios para atenuar las complicaciones que los trabajos rotativos y síndrome de alimentación nocturna ejercen principalmente en la población, con el fin de prevenir, reducir y tratar la obesidad y sus complicaciones.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1.1. Situación problemática.

Es conocido que a nivel global, la obesidad se ha extendido, incrementando a su vez las disrupciones metabólicas relacionadas con la misma. Estas son también conocidas como enfermedades crónicas no transmisibles, entre las que encontramos el tipo más común de diabetes, la del tipo 2, que ha dejado de ser una enfermedad prioritariamente presente en el adulto, para encontrarse hoy en día, hasta en niños.

Es por ello, y otras comorbilidades, como aterosclerosis, resistencia a la insulina, que derivan en enfermedades cardíacas¹ y síndrome metabólico² respectivamente. Pese a las cifras, y la tendencia al aumento de estas enfermedades en el mundo, ninguna estrategia, en los últimos treinta y tres años, ha sido exitosa³.

Cabe recalcar, que la obesidad, se relaciona directamente con la mortalidad, especialmente si aparece en grados dos y tres⁽⁴⁾, entre los 18 y 35 años, lo que incrementa entre 40 y 90 % la posibilidad de muerte⁽⁵⁾. Así como al desarrollo de diabetes tipo 2 y muerte por enfermedad cardíaca para aquellos con un índice de masa corporal mayor o igual a 30⁽⁶⁾.

Entre los múltiples tratamientos que se han ido desarrollando en el tiempo, se considera que el más efectivo sería la intervención en estilos de vida que incluya dieta y actividad física⁽⁷⁾, a fin de mejorar no sólo el peso sino otros indicadores de riesgo cardiometabólico⁽⁸⁾. A pesar de haberse obtenido resultados positivos, incluso en la prevención de la diabetes tipo dos, aún se recomienda mejorar la efectividad de dichas intervenciones⁽⁹⁾, y la duración del seguimiento a largo plazo, ya que en su mayoría es menor o igual a dos años⁽¹⁰⁾.

Ello podría deberse a la intervención de otros factores, la falta o privación del sueño, se encuentra estrechamente relacionado al incremento de peso y riesgo de diabetes tipo 2⁽¹¹⁾. Se calcula que

menos de seis horas de sueño diario, o más de nueve horas, son suficientes para el inicio de resistencia a la insulina⁽¹²⁾.

Entre otros efectos, se tiene el incremento de producción de ghrelina al día siguiente, lo que genera un aumento de la sensación de hambre, y por consiguiente, mayor consumo de alimentos, especialmente carbohidratos refinados⁽¹³⁾. Asimismo, el trabajo por turnos, o trabajo rotatorio, también tiene implicancias en el desarrollo de sobrepeso, alteraciones en el metabolismo de los lípidos, riesgo de enfermedades cardíacas y diabetes⁽¹⁴⁾.

Al analizar estos factores, se observó que el incremento exponencial de los casos de sobrepeso y enfermedades crónicas no transmisibles, se habría iniciado desde la revolución industrial ⁽¹⁵⁾.

Dado que todos estos factores tienen algo en común, el horario, se volvió a analizar este concepto en el ser humano. Con ello, desde los últimos diez años se reabrieron las investigaciones sobre el ritmo circadiano, su regulación y como éste es influenciado también por el consumo y composición de alimentos. El presente estudio analizó la información científica correspondiente al horario de alimentación, y cómo influye en la obesidad y enfermedades metabólicas relacionadas. Además, desarrolla una serie de recomendaciones para la toma de decisiones en la práctica profesional de nutricionistas, y otros profesionales de la salud para el manejo y prevención de la obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas.

1.2. Formulación del Problema

Problema general:

¿Qué efecto tiene el horario de alimentación en el ritmo circadiano, en la obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas?

Problemas específicos:

1. ¿Cuál es el efecto de la alimentación en el peso y circunferencia de cintura durante la fase de vigilia/activa del ser humano?
2. ¿Cuál es el efecto de la alimentación en los niveles de triglicéridos en sangre durante la fase de vigilia/activa del ser humano?
3. ¿Cuál es el efecto de la alimentación en los niveles de colesterol total y LDL en sangre durante la fase de vigilia/activa del ser humano?
4. ¿Cuál es el efecto de la alimentación en los niveles de colesterol HDL en sangre durante la fase de vigilia/activa del ser humano?
5. ¿Cuál es el efecto de la alimentación en los niveles de glucosa, insulina e índice Homa-IR en ayunas y postprandial, durante la fase de vigilia/activa del ser humano?

1.3. Justificación de la Investigación.

Respecto a la utilidad, establecer horarios de alimentación dentro de los tiempos o fases favorables, puede corregir y reducir las alteraciones metabólicas que inducen a enfermedades crónicas no transmisibles como la obesidad.

Asimismo, se pueden establecer recomendaciones de horarios óptimos para el consumo de alimentos basados en los ritmos hormonales diarios.

En cuanto a su relevancia social, el impacto de los resultados permitirá realizar protocolos de manejo para los trabajadores por turnos, a fin de poder restablecer sus ritmos circadianos y prevenir alteraciones metabólicas. Además se podrá establecer un tratamiento basado en el ritmo circadiano, de crono-nutrición en el sobrepeso y obesidad. Así como prevenir enfermedades como la diabetes, y otras alteraciones del metabolismo asociadas..

En tanto a sus implicancias prácticas, se justifica porque contribuirá como estrategia para combatir la obesidad, que es una pandemia del siglo XXI, y que se encuentra estrechamente ligada a los horarios de alimentación. Incluso, de dislipidemias, también controladas a nivel circadiano.

Respecto a su relevancia teórica, la presente investigación llenará un vacío en el conocimiento, ya que al ser un tema tan reciente aún no se ha analizado toda la bibliografía, además al ser estudios en humanos, los resultados obtenidos podrían utilizarse como recomendaciones en la prevención y el tratamiento de la obesidad. La revisión de los ensayos clínicos, prueban que el horario de alimentación es capaz de producir una disrupción del ritmo circadiano, ello altera las secreciones de hormonas que desencadenan en sobrepeso, obesidad y enfermedades metabólicas relacionadas.

Además, por su aportación para la enseñanza, se reforzará los conocimientos del profesional de nutrición para la toma de decisiones en la terapia nutricional.

1.4. Objetivos de la investigación.

Objetivo Principal:

Evaluar el efecto que tiene el horario de alimentación en el ritmo circadiano, obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas.

Objetivos Específicos:

1. Determinar el efecto de la alimentación en el peso y circunferencia de cintura. Durante la fase de vigilia/activa del ser humano.
2. Analizar el efecto de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano los niveles de triglicéridos en sangre.
3. Explicar el efecto de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en los niveles de colesterol total y LDL en sangre.
4. Explicar el efecto de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en los niveles de colesterol HDL en sangre.
5. Determinar el efecto de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en los niveles de glucosa, insulina e índice Homa en ayunas y postprandial

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes del problema de Investigación.

El estudio presentado por Garaulet y colaboradores en el 2013⁽¹⁶⁾, señala que el horario de alimentación puede predecir la efectividad en la pérdida de peso en hombres y mujeres con un promedio de IMC de $31,4 \pm 5,4$. Además, se observó que el horario de almuerzo anterior a las tres de la tarde, estaba asociado a una pérdida de peso significativa, a diferencia del grupo de horario posterior a las tres de la tarde, especialmente a partir de la quinta semana de intervención. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en los horarios de desayuno y cena.

Asimismo, en un estudio prospectivo de cohorte de 18 a 20 años de seguimiento, en mujeres que trabajaban por turnos rotativos, realizado por Pan An y Scherhammer E., en el 2011⁽¹⁴⁾, encontró que el tiempo de trabajo por turnos está asociado con un incremento del riesgo de diabetes mellitus 2, que constituye el 90% de los casos de diabetes⁽¹⁷⁾. Esto fue observado tanto en mujeres, mediado por la ganancia de peso, como en hombres cuyos horarios nocturnos eran rotativos⁽¹⁸⁾.

Esto podría deberse, a que existe un mayor consumo de alimentos en la noche, que corresponde la fase de descanso en humanos, considerada dentro de las 24 horas del ritmo circadiano⁽¹⁹⁾, y que no pueden ser metabolizados de manera correcta, como sucede en la fase activa. Un estudio relacionado al consumo de alimentos en la noche, de Hibi y colaboradores en el 2013, encontró que el consumo de un snack de menos de 200 calorías en la noche durante dos semanas, incrementa significativamente el colesterol LDL. Además se redujo significativamente la oxidación de las grasas en el grupo del snack nocturno en sólo 24 horas, a diferencia del consumo del mismo snack durante el día⁽²⁰⁾.

Años antes, se investigó la respuesta metabólica a la alimentación nocturna en hombres, realizado por Holmback y colaboradores en el 2002. Donde se observó que el consumo de alimentos durante el turno nocturno, incrementaba la concentración de triglicéridos en ayunas, lo que es un indicador de riesgo coronario⁽²¹⁾. Ello podría deberse a que el efecto térmico de los alimentos es mucho menor durante la noche en

comparación con el día, y que el calor generado durante la noche impide que se alcance la temperatura más baja durante el sueño. Con ello una disminución de la calidad y duración del descanso⁽²²⁾.

Por otro lado, un estudio realizado por Jakubowicz en el año 2012, observó que el horario y composición de la dieta, influyen los niveles de ghrelina, apetito e incluso el mantenimiento de la pérdida de peso en adultos con sobrepeso y obesidad. Durante 32 semanas, se sometieron 193 participantes a dietas isocalóricas con distinta distribución especialmente en el desayuno. El primer grupo recibió un desayuno bajo en contenido de carbohidratos, mientras que el segundo alto en carbohidratos y proteínas con el doble del contenido calórico para el desayuno, siendo éste de 600 kcal y 60 gramos de carbohidratos, con una ingesta total diaria de 1400 kcal. Adicionalmente, se midieron indicadores de síndrome metabólico, índice HOMA, circunferencia de cintura, glucosa e insulina en ayunas, colesterol, triglicéridos y ghrelina. En la semana 16 de la intervención se observó que el segundo grupo tuvo una pérdida de peso y reducción de circunferencia de cintura significativamente mayor. Así mismo, en el seguimiento posterior a la intervención, se observó que, un mayor consumo de alimentos en la mañana, con un alto contenido de carbohidratos y proteínas podría contrarrestar el mecanismo compensatorio que incrementa la ganancia de peso luego de la reducción del mismo ⁽²³⁾.

2.2. Base teóricas

2.2.1. Obesidad y trastornos relacionados

Obesidad

Definición

La OMS, define el sobrepeso y la obesidad como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede generar daños a la salud. Uno de los indicadores poblacionales más utilizados y útiles es el índice de masa corporal (IMC) y se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2) ⁽²⁴⁾.

Epidemiología

Desde 1980, la prevalencia de obesidad global prácticamente se duplicó de 6,4% en 1980 a 12,0% en el 2008, siendo la mitad del incremento entre los años 2000 y 2008. Asimismo, entre los años 1976 y 1980 la prevalencia de obesidad en los estados unidos registró un incremento de 8%, lo que provocó que se le denominara “epidemia”, realidad que hasta la actualidad no se ha podido modificar⁽²⁵⁾. Además el incremento de adultos con un índice de masa corporal (IMC) mayor a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ pasó de 28,8% a 36,9% en hombre y de 29,8% a 38% en mujeres al 2013. Sin embargo, no se ha reportado ninguna historia de éxito nacional en los últimos 33 años para el manejo de esta epidemia ^{(3) (26)}.

En México, la prevalencia de sobrepeso y obesidad no difiere mucho de esta realidad, alcanzando un 32,4% en la población adulta, y la obesidad abdominal se presentó en un 74% de la población⁽²⁷⁾.

En la *ilustración 1*, se observa que entre los países que conforman la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OECD), al 2014, el 18% de la población era obesa, y más de uno de cada 3 adultos en México, Nueva Zelanda y los Estados Unidos, y más de uno de cada cuatro en Australia, Canadá, Chile y Hungría son obesos ^(28,29).

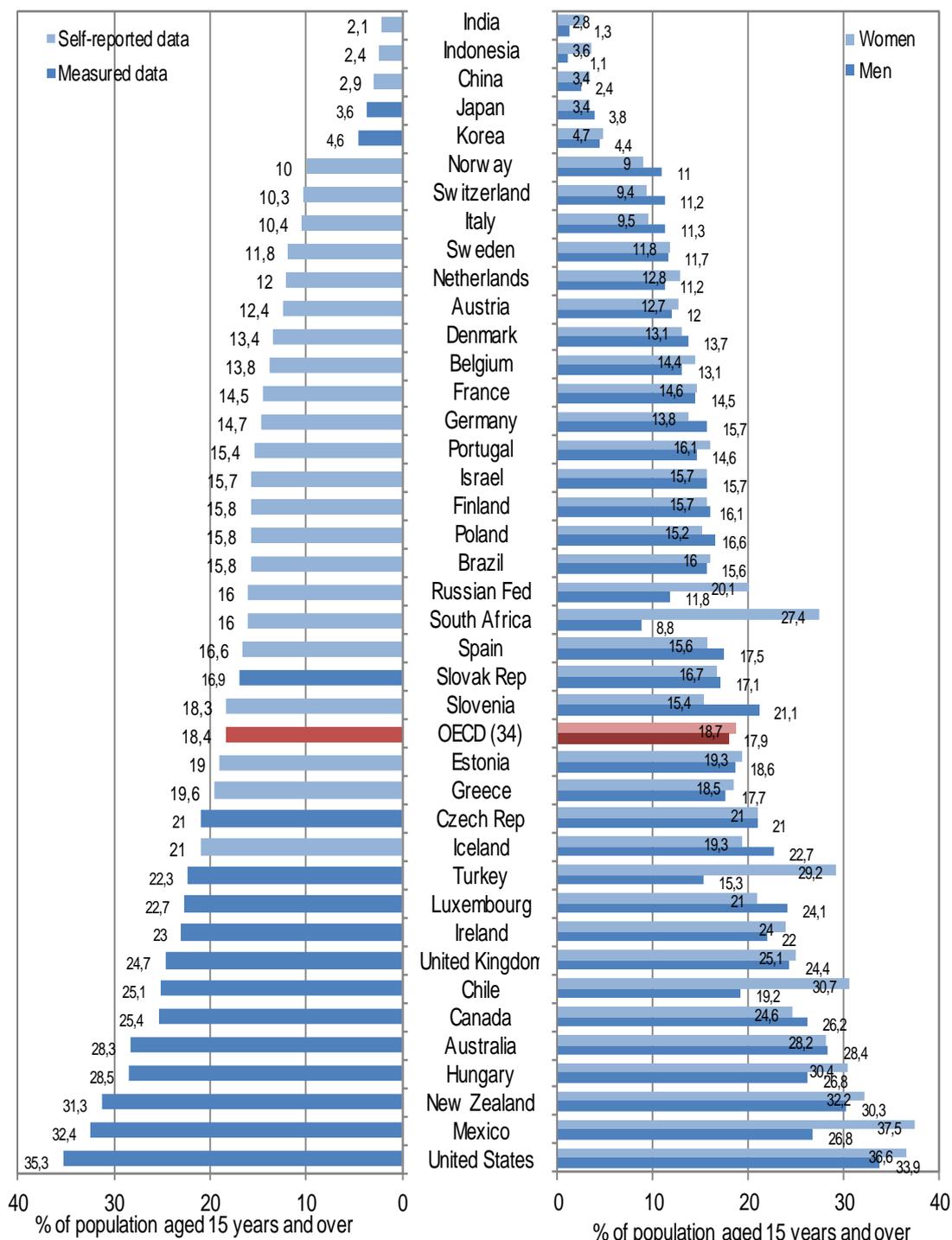


Ilustración 1. Obesidad en adultos, 2012 (o el año más reciente).
 Ilustración de OECD (2014), OECD Health Statistics 2014, forthcoming⁽³⁰⁾.

En el Perú, para el año 2008, el 40,6% de las mujeres entre los 30 y 34 años presentó sobrepeso, y alrededor de 15% obesidad, mientras que en las mujeres de 35 a 49 años, las cifras correspondieron a 40% y 21% respectivamente. En cuanto a la población adulta al 2010, el sobrepeso y

obesidad alcanzaron el 42,5% y 19,8% respectivamente para aquellos entre los 30 y 59 años. Asimismo, se encontró que el sobrepeso se encuentra mayoritariamente en hombres, mientras que en las mujeres predomina la obesidad⁽³¹⁾. Esta tendencia al incremento en el sobrepeso y obesidad también se observa en los niños menores de 5 años, siendo mayor en el sexo masculino para los niños menores de 10 años, y en niñas mayores de 10 años, así como en la población urbana más que en la rural⁽³²⁾.

Es así que, a través de los años se ha venido analizando cómo se da inicio y cómo se puede prevenir la obesidad, ello debido a su asociación con múltiples condiciones de salud. Hasta el momento se conoce que es de origen multifactorial y que incluso la salud psicológica presenta un rol importante en la obesidad. Sin embargo, no es hasta 1948 en el que la Asociación Americana de Medicina, reconoce esta condición como enfermedad⁽³³⁾.

Clasificación

El sobrepeso y obesidad puede ser clasificado a través del Índice de Masa Corporal (IMC), que suele utilizarse para estudios poblacionales, principalmente como tamizaje, pues no se puede considerar infalible. Entre otros indicadores también se considera la Circunferencia de cintura, generalmente para la evaluación de riesgo cardiovascular. Asimismo, se podrían dividir según su distribución, considerando a la obesidad no específica en locación como periférica, y la abdominal visceral como central⁽³⁴⁾.

Aspectos Genéticos

Estudios indican que la obesidad presenta un factor genético, que estaría comprometido en el 30 a 40% de los casos de obesidad. Asimismo, la etnia ejerce influencia en la progresión de la obesidad, siendo los grupos más susceptibles el Africano-Americano y el hispano⁽³⁵⁾. Esta misma condición genética influye sobre la diferenciación y distribución de los adipocitos, estrechamente relacionados al exceso de peso y como consecuencia al síndrome metabólico y otras comorbilidades, por lo que depende de este factor genético la velocidad en el desarrollo de obesidad⁽³⁶⁾.

Es así que alrededor del 40% y 70% de la variación del peso corporal podría responder a este factor. Existirían más de 20 genes relacionados con la obesidad ⁽³⁷⁾. Asimismo, se ha tratado de establecer algunos factores étnicos o raciales para el desarrollo de dislipidemias, aunque aún no es concluyente, sería pequeños grupos como los Indo-Asiáticos, Filipinos, Hispanos y Afroamericanos los que tendrías riesgos más altos de enfermedad cardiovascular ⁽³⁸⁾.

Sin embargo, la obesidad resulta principalmente de un desbalance energético y el sedentarismo. Además, los resultados actuales son desalentadores porque existen pocas estrategias de prevención, pobre adherencia al tratamiento y a los cambios en el estilo de vida ⁽³⁹⁾. Por otro lado, también se ha observado hiperleptinemia en la obesidad e incluso una reducción de la secreción de la hormona de la saciedad intestinal GLP-1⁽⁴⁰⁾.

Aspectos nutricionales

La manera en que comemos, el desbalance energético, el sobrepeso, la obesidad y la gran variedad de desórdenes cardio-metabólicos relacionados a la nutrición, han cambiado en gran medida desde el último siglo. Mucho de estos cambios acelerados no son percibidos como dañinos. Tal es el caso, del incremento del contenido graso, del azúcar y sal, las bebidas novedosas y de grandes sabores, que además de ser de fácil acceso resultan para muchos convenientes. Tratar de volver los alimentos a sus formas más saludables, en muchos casos, menos procesadas y con mayor contenido en nutrientes es crítico ⁽⁴¹⁾. Asimismo, un informe del ministerio de salud, menciona que la composición de los productos refinados afecta la calidad de la dieta y el bajo contenido de frutas y verdura en la alimentación, pueden ser considerados factores de riesgo que incrementan la probabilidad de padecer enfermedades crónicas⁽⁴²⁾.

Entre el posible manejo de la obesidad, se recomienda una visión global, que favorezca la adopción de estilos de vida cada vez más saludables. Entre los que se considera el incremento del tiempo dedicado a la actividad física, mejorando los espacios públicos para deportes, así como facilitar la lectura y entendimiento del etiquetado nutricional. Se espera que la nueva

ley de alimentos represente un avance importante en tales aspectos⁽⁴³⁾. Es por ello que, el manejo de la obesidad debería ser considerado por distintas disciplinas, tanto nutricionistas, como médicos y psicólogos para un tratamiento integral que considere la dieta, actividad física, modificación de hábitos y en algunos casos el uso de fármacos⁽⁴⁴⁾. Además, fortalecer las recomendaciones sobre la cantidad y calidad del sueño y su influencia en el desarrollo de resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas⁽⁴⁵⁾. Así como, con la presente investigación establecer nuevas terapias en el control del horario de alimentación.

Impacto Económico

Existe un incremento entre 50 y 100% en el riesgo de mortalidad entre las personas con obesidad. Además, alrededor del 80% de padecer diabetes, desórdenes lipídicos, presión arterial alta o enfermedad cardíaca. Los costos indirectos se enfocan principalmente en mortalidad prematura, alto seguro por discapacidad, y baja productividad laboral, e incluso muerte prematura⁽⁴⁶⁾.

Los costos directos de la obesidad en los EE.UU., es inmenso. Las personas obesas pagan, en promedio, 42% más por los costos generales de salud y gastan 80% más en medicamentos con receta⁽⁴⁷⁾.

Incluso en Suiza, se encontró que los costos médicos del tratamiento de pacientes con sobrepeso y obesidad son mucho más altos que en aquellos con un peso normal, lo que indicaría que un manejo efectivo y seguro para la pérdida de peso favorecería el ahorro en costos, especialmente indirectos ocasionados por el sobrepeso y obesidad⁽⁴⁸⁾.

Fisiopatología y Tratamiento

El exceso de tejido adiposo visceral podría estar relacionado con anomalías cardiovasculares, metabólicas aterogénicas y relacionadas a la diabetes. Por ello, se diseñan nuevos programas para ayudar a individuos remodelar sus hábitos nutricionales y de actividad física de una manera rentable combinada con el posible desarrollo de nuevos enfoques

farmacológicos seguros para orientar el exceso de grasa visceral. En este sentido, la medida de la circunferencia de la cintura se ha demostrado que añadir a la IMC, la mejora de la evaluación de riesgos en cualquier nivel de IMC, en especial cuando se acompaña por la elevación de un simple marcador sanguíneo: triglicéridos⁽⁴⁹⁾.

Sea cual sea la etiología de la obesidad, el camino para su desarrollo es el mismo, un aumento de la ingestión y/o una disminución del gasto energético. Los lípidos procedentes de la dieta o sintetizados a partir de un exceso de carbohidratos de la dieta, son transportados al tejido adiposo como quilomicrones o lipoproteínas de muy baja densidad⁽⁵⁰⁾.

La transición de enfermedades infecciosas a las enfermedades crónicas, se considerada como la principal causa de muerte en los países en desarrollo. Alrededor del 44% de la diabetes y el 23% de los casos de cardiopatía isquémica se han atribuido al exceso de peso, según la OMS. Además, se considera que las enfermedades relacionadas a la obesidad serían responsables de hasta un 20% de los costos totales de atención en la salud^(51,52).

Tratamientos

Entre las principales estrategias de manejo en obesidad, se recomiendan modificaciones en el estilo de vida, intervención que también se aplica en el manejo de la diabetes tipo 2⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾, los que incluyen el incremento de la actividad física de forma continua, la ingesta de una dieta balanceada, en las terapias no quirúrgicas ni farmacológicas⁽⁵⁵⁾. Es por ello que, se ha propuesto hace un gran tiempo, el incremento de la frecuencia de consumo para la pérdida y control del peso⁽⁵⁶⁾, incluso para aumentar la oxidación de las grasas. Para lo que aún no existe evidencia suficiente⁽⁵⁷⁾, más aún, algunas investigaciones han encontrado una asociación inversa⁽⁵⁸⁾. Por lo que, hasta el momento el uso de terapias incrementando la frecuencia de consumo de alimentos, no es concluyente.

Sin embargo, el objetivo de todo tratamiento es la pérdida de peso y reducción de las alteraciones metabólicas relacionadas a la obesidad. Es así que, con un alto nivel de evidencia se puede afirmar que la pérdida de

peso de entre 5 y 8 kilos, promueve una reducción de aproximadamente 5 mg/dl en el colesterol LDL, y un incremento de entre 2 y 3 mg/dl en colesterol HDL ⁽⁵⁹⁾.

Cabe resaltar que incluso, el peso presenta variaciones circadianas, que servirían como una herramienta para evitar la ansiedad en el paciente. En jóvenes especialmente aquellos que han perdido o están manteniendo su peso, se observa que el peso tiene un patrón cíclico por el que se incrementa de peso significativamente los sábados y disminuye nuevamente a partir del martes. Por lo que la variación del peso durante los fines de semana es un mecanismo compensatorio que debería considerarse normal, es más quienes presentan esta compensación es más probable que se pueda perder o mantener el peso en el tiempo ⁽⁶⁰⁾.

Desórdenes metabólicos

Como se ha descrito anteriormente, la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de otras alteraciones, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, respiratoria, algunos tipos de cáncer, entre otros. Debido a que es una acumulación excesiva de grasa, debemos recordar que el tejido adiposo actúa como un órgano endocrino, y produce moléculas que se denominan adipocinas, encargadas de regular el metabolismo energético. Sin embargo, en la obesidad, la alteración en la producción de adipocinas contribuye en gran parte al inicio de los desórdenes metabólicos relacionados a la obesidad ⁽⁶¹⁾.

Además, recordemos que el metabolismo, proceso por el que podemos obtener energía a partir de los alimentos que ingerimos, debe mantener la homeostasis. Sin embargo, cuando se altera, o se presenta un desorden metabólico, este proceso se interrumpe. Es más, si algún órgano no funciona con normalidad, también conlleva al desarrollo de un desorden metabólico, como en la diabetes, a través de una disfunción en el hígado o páncreas. ⁽⁶²⁾

Por otro lado, la obesidad se presenta como un factor de riesgo para algunos desórdenes metabólicos como el hígado graso no alcohólico, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, estado protrombótico,

dislipidemias y diabetes tipo 2, que estaría mediadas por la disfunción del tejido adiposo. Pues aún con un peso correcto, un elevado porcentaje de grasa corporal es indicador de riesgo⁽⁶³⁾.

Es así que, el desbalance energético que genera la obesidad, incrementa el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo, y por ende, inflamación, y resistencia a la insulina. Debido a que actuaría como un órgano endocrino, produciendo adipocitoquinas, que interactúan con otros órganos, lo que lleva a la inflamación hacia un proceso crónico⁽⁶⁴⁾. Este proceso, tendría un efecto sobre la microbiota intestinal, a la que también contribuyen trastornos psicológicos y circadianos, lo que mantiene el estrés oxidativo y por lo tanto el proceso inflamatorio⁽⁶⁵⁾. Por ello, la importancia de entender desde otras perspectivas la posible solución a la obesidad, tanto desde la prevención como tratamiento.

2.2.2. Ritmo Circadiano

Ritmo Circadiano

Definición

Los ritmos circadianos se consideran cambios físicos y en el comportamiento que siguen un ciclo cercano a 24 horas⁽⁶⁶⁾. De ahí el término “Circa diem”, del latín que significa “cerca de un día”. Son producidos naturalmente dentro del cuerpo y pueden persistir en ausencia de señales externas, aunque responde principalmente a la luz / oscuridad del medio ambiente. Puede ser encontrado en casi todos los organismos vivos⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾.

Por otro lado, los relojes biológicos controlan el ritmo circadiano. Se consideran grupos de genes que por ciclos de transcripción traducción, interactúan en todo el cuerpo y regulan numerosos procesos fisiológicos^(69,70).

Asimismo, el reloj central se ubica en el cerebro y coordina los relojes periféricos a fin de que estén sincronizados⁽⁷¹⁾. Es en los años setenta que se conoce la ubicación del reloj principal, conformado por un grupo de células nerviosas en el denominado núcleo supraquiasmático del hipotálamo⁽⁷²⁾.

Los relojes endógenos sirven para anticipar los cambios diarios en el medioambiente. Las manifestaciones abiertas de estos relojes son ritmos circadianos. Ellos son definidos por su periodicidad en la ausencia de señales exógenas. El ritmo circadiano es dirigido no sólo por el entorno sino que surgen de los relojes biológicos internos^(73,74).

Origen e historia del Ritmo Circadiano

Existen varios ritmos geofísicos. El más importante probablemente la sucesión de día y noche. La rotación de la tierra sobre su propio eje ha promovido el desarrollo de “Time Keepers” endógenos que le permiten al organismo predecir la hora del día y ajustar su comportamiento y fisiología a este.

El primer registro de la existencia de un ritmo circadiano data de 1729, teniendo como objeto de estudio, la planta *Mimosa pudica*, el astrónomo francés Jean-Jacques Dortous de Mairan, señaló sus hojas se movían con una periodicidad de 24 h, incluso sin la exposición a la luz, ubicándola en un sótano. Ello indicaría la presencia de un reloj endógeno, que a pesar de la ausencia de un estímulo la oscilación persiste^(75,76). Posteriormente, en los años cincuenta, los estudios sobre el ritmo circadiano de Colin Pittendrigh en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster* y Jürgen Aschoff en mamíferos, son considerados como la base en esta área de la investigación^(77,78).

Investigaciones previas han identificado el núcleo supraquiasmático (SCN) en el hipotálamo de mamíferos como el sitio de control de la ritmicidad circadiana de comportamiento^(79,80). Este compromete alrededor de 50 000 neuronas en humanos y cerca de 20 000 en roedores. Además, se ha descubierto que cuando se presentan lesiones en el SCN, se pierden los ritmos locomotores. Cuando este es trasplantado, se restablecen el comportamiento rítmico con las propiedades circadianas del animal donante^{(81) (80)}.

Este reloj maestro organiza los ritmos de los osciladores periféricos que residen dentro de muchas otras células en toda la anatomía del mamífero. Componentes del reloj se han estudiado y sus funciones individuales se han agrupado con respecto a la forma en que dotan a una célula con la capacidad de tener un horario^(82,83), los relojes circadianos son fundamentales en la fisiología de casi todos los organismos.

Mantener un sistema de cronometraje en el organismo, le permite anticiparse y prepararse para los cambios en el entorno fisiológico. Como se ha observado en la sensibilidad a la insulina, de especial manera en diabéticos tipo 1⁽⁸⁴⁾. Asimismo, la ausencia de sincronía con el medio interno, puede conllevar a problemas de salud, entre los que se considera el deterioro de la función cognitiva, alteración de la función hormonal y molestias gastrointestinales^(77,85).

Una característica básica del ritmo circadiano es la habilidad para que el trabajo del reloj pueda ser reiniciado por la luz, siendo el tracto retino

hipotalámico el principal camino por el que la información para la sincronización alcanza el núcleo supraquiasmático ^(76,78,86).

Es el SCN, quien genera la información del ritmo circadiano en animales, lo que le confiere su naturaleza autónoma y auto sostenible. Entre otras características, se conoce que la duración del ritmo circadiano no es exactamente de 24 horas, por lo que la existencia de esta desviación le permite sincronizarse continuamente y alinearse con el medio luz/oscuridad. Por último, aunque el ritmo continúa en ausencia de señales del medio, ante estos estímulos, se alinean a ellos, como se observa en casos de viajes a otras zonas horarias, el ritmo se alineará a estas nuevas señales⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾.

Componentes del Ritmo Circadiano

El reloj biológico central, considerado el principal y más importante, se encuentra en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Todos los demás relojes normalmente se sincronizan a su señal^(90,91).

La mayor salida del SCN es a la zona subparaventricular, que retransmite las señales de temporización al núcleo dorsomedial que controla los ciclos circadiano^(79,92).

Se puede indicar entonces que los principales componentes son: Ingreso de la señal del medio ambiente vía tracto Retino-Hipotalámico (Input), un reloj oscilador en el SCN, y los caminos de salida hacia diversas áreas objetivo en las regiones cercanas al Hipotálamo^(74,76,93).

Estos ritmos circadianos influyen los ciclos de sueño/descanso y vigilia/actividad, de liberación hormonal durante el día, temperatura corporal, entre otras funciones importantes como ciclos reproductivos⁽⁹⁴⁾.

El control de tejidos periféricos, ciclos diarios de temperatura corporal y de alimentación es autónomo y endocrino, este provee de señales importantes para mantener los demás relojes en sincronía con el central^(95,96). Además, casos de alteraciones en el ritmo circadiano están relacionadas con desórdenes de bipolaridad, y desorden afectivo estacional, obesidad, diabetes mellitus, depresión y trastornos de la función cognitiva^(18,97-99).

El primer gen reloj descubierto, *Per*, se encontró tanto en moscas de la fruta como en humanos⁽⁸¹⁾. En este sistema de retroalimentación, también participan los genes BMAL1, *Per*1, 2; *Cry* 1, 2, CLOCK. Incluso investigaciones reciente han mostrado la existencia de una expresión análoga a *Bmal*1 que lo reemplazaría en el ritmo circadiano de la actividad locomotora, que se conoce como *Bmal*2⁽¹⁰⁰⁾⁽¹⁰¹⁾.

Funcionamiento del Ritmo Circadiano

El sistema principal por el que se generan los ritmos circadianos es a través de circuitos de transcripción y translación (TTLs), acoplados a diversos mecanismos auxiliares que refuerzan la estabilidad y robustez de este ciclo, que requiere las oscilaciones diarias⁽¹⁰²⁾. Este mecanismo se da en presencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo⁽¹⁰³⁾.

El complejo CLOCK – BMAL1 activa la transcripción de los genes *Per* y *Cry* durante un día, esta actividad de transcripción *Per* – *cry* es detenida durante la noche⁽¹⁰⁴⁾. La degradación progresiva de los complejos *Per* / *Cry* durante la noche hasta la mañana libera la inhibición de la actividad de transcripción y por tanto completa el ciclo de retroalimentación negativa del reloj circadiano^{(105) (106)}.

Algunos factores adicionales a este ciclo TTLs mejoran la estabilidad del centro del reloj y traduce la información del tiempo del día en señales fisiológicas a través del control transcripcional de los genes objetivo de reloj. Como es el caso de REV-ERB alfa y beta, ROR alfa, que regulan la expresión de BMAL1 a través de los elementos que responden al receptor huérfano retinoide^(94,107).

La función molecular del reloj existe no sólo en el SCN sino que en casi todas las células del cerebro y en la periferia siendo capaz de oscilar en un manera circadiana⁽¹⁰⁸⁾. Los ritmos circadianos moleculares se han mostrado incluso en células cultivadas con la aplicación de agentes que sincronizan⁽¹⁰⁹⁾.

Asimismo, el SCN tendría la facultad de secretar señales paracrinas que regulan neuronas cercanas. Aunque no está claro hasta qué punto se trata

de una señalización paracrina en lugar de sináptica. Es así que el SCN, conecta los lugares objetivos entre el hipotálamo y tálamo^{(110) (111)}.

El mecanismo central del reloj está muy relacionado con las vías metabólicas: El receptor alfa del proliferador de peroxisomas (PPAR α), en el metabolismo de lípidos y lipoproteínas, se une directamente al promotor de Bmal1, y viceversa, el heterodímero CLOCK:BMAL1, regula la expresión de PPAR^(112,113).

En este ciclo de retroalimentación, la luz del entorno es un sincronizador del comportamiento circadiano, conocido también como “zeitgeber” (o dador de tiempo)⁽¹¹⁴⁾.

Además del horario de alimentación, algunos nutrientes, como la vitamina A y la cafeína, como las dietas altas en grasa, o medicamentos como metformina, afectan el ritmo circadiano⁽¹¹⁵⁾. Las dietas altas en grasas llevan a un retraso de la fase tanto en la expresión del gen reloj como una reducción de la amplitud de genes metabólicos como AMPK, si se compara ratones con una dieta alta en grasa, en condiciones de alimentación ad libitum versus en acceso restringido^(116–118).

Se mostró una asociación entre la amplitud de la expresión circadiana y el cambio de fase en diversos tejidos periféricos. Bajo una alimentación restringida, genes metabólicos presentaron un incremento en la amplitud, así como en los niveles diarios de genes reloj⁽¹¹⁹⁾.

Por otro lado, en estados de oscuridad constante el ritmo circadiano presenta un funcionamiento libre, que también puede ser observado en mamíferos durante la hibernación⁽¹²⁰⁾. Esta condición en ratones, resultó en una disminución de la ingesta de agua y alimentos, como la activación del catabolismo de la grasas. Además, la fuente de energía primaria de órganos periféricos cambió de glucosa a el uso de ácidos grasos^(116,121).

Comunicación

El núcleo supraquiasmático, como se ha descrito anteriormente recibe información fótica, a través de foto-receptores clásicos (células de conos y varillas) y el tracto retino-hipotalámico. (células retino-ganglionares que

contienen melanopsina)⁽¹²²⁾. Además, el SCN es capaz de conectarse a otras regiones del cerebro, como el Núcleo Paraventricular Hipotalámico (PVN), considerado uno de los espacios más relevantes de información circadiana del núcleo para el resto del cuerpo. A su vez, es capaz de proyectarse a la región del núcleo dorsomedial del hipotálamo^(74,83,96,123).

El PVN inerva al sistema nervioso autónomo y simpático, es así que regula el control simpático del todo corporal a lo largo del día. Incluso, sería el centro de integración de la homeostasis energética⁽¹²⁴⁾, controlando la liberación de Adrenocorticotropina (ACTH), y Hormona estimulante de hormona tiroidea (TSH) en la pituitaria anterior^(105,125,126). Asimismo, los niveles de calcitonina también tendrían un ritmo circadiano, y es influenciado por otro sincronizador o zeitgeber, el horario de alimentación⁽¹²⁷⁾.

Por tanto, se conoce que la existencia de una interacción entre el sistema endocrino y circadiano, sería a través de un mecanismo de retroalimentación^(121,128). Es así que se ha observado que los niveles circulantes de múltiples hormonas, varían en un ciclo de 24 horas. Estos ritmos de hormonas o metabolitos, pueden ser directa o indirectamente respuestas al ritmo medioambiental como el de luz/oscuridad^(93,129).

Entre estas hormonas se encuentran los glucocorticoides y la melatonina, que están directamente controlados por el reloj circadiano⁽¹³⁰⁾. Los primeros presentan patrones diurnos robustos, y es antifásica, mientras que la melatonina es liberada únicamente en la fase nocturna, independientemente de si se trata de animales diurnos o nocturnos^(131,132).

Por otro lado, la glándula pineal, ubicada entre los dos hemisferios, también participa del correcto funcionamiento del gen reloj en la sincronización y oscilación de las diversas hormonas que guían nuestras respuestas fisiológicas durante el día. Es más, aún en estados de aislamiento, esta glándula, muestra un ritmo circadiano robusto en el metabolismo y secreción de esteroides^(125,133).

Tanto desde el núcleo supraquiasmático como de la glándula pineal se recibe información para la síntesis y secreción de melatonina. Que sería el marcador biológico por excelencia para el establecimiento del período circadiano y la fase del mismo⁽¹³⁴⁾. Además de su influencia en el metabolismo energético, la melatonina también regula los procesos

epigenéticos neuronales relacionadas al envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas⁽¹³⁵⁾. Incluso, en estudios clínicos, se ha mostrado que la melatonina, también tendría un efecto protector de la mucosa gastrointestinal y hepática, así como que la desincronización conllevaría a la obesidad por la modificación del horario en el que se consumen alimentos⁽¹³⁶⁾.

Cabe destacar que los ritmos circadianos son positivos siempre que se encuentren sincronizados con los ciclos de luz y oscuridad. En *Drosophila*, la exposición a la luz en el inicio de la fase oscura, resulta en un retraso de la fase, mientras que si se produce muy avanzada la noche, produce un adelanto de fase⁽¹³⁷⁾.

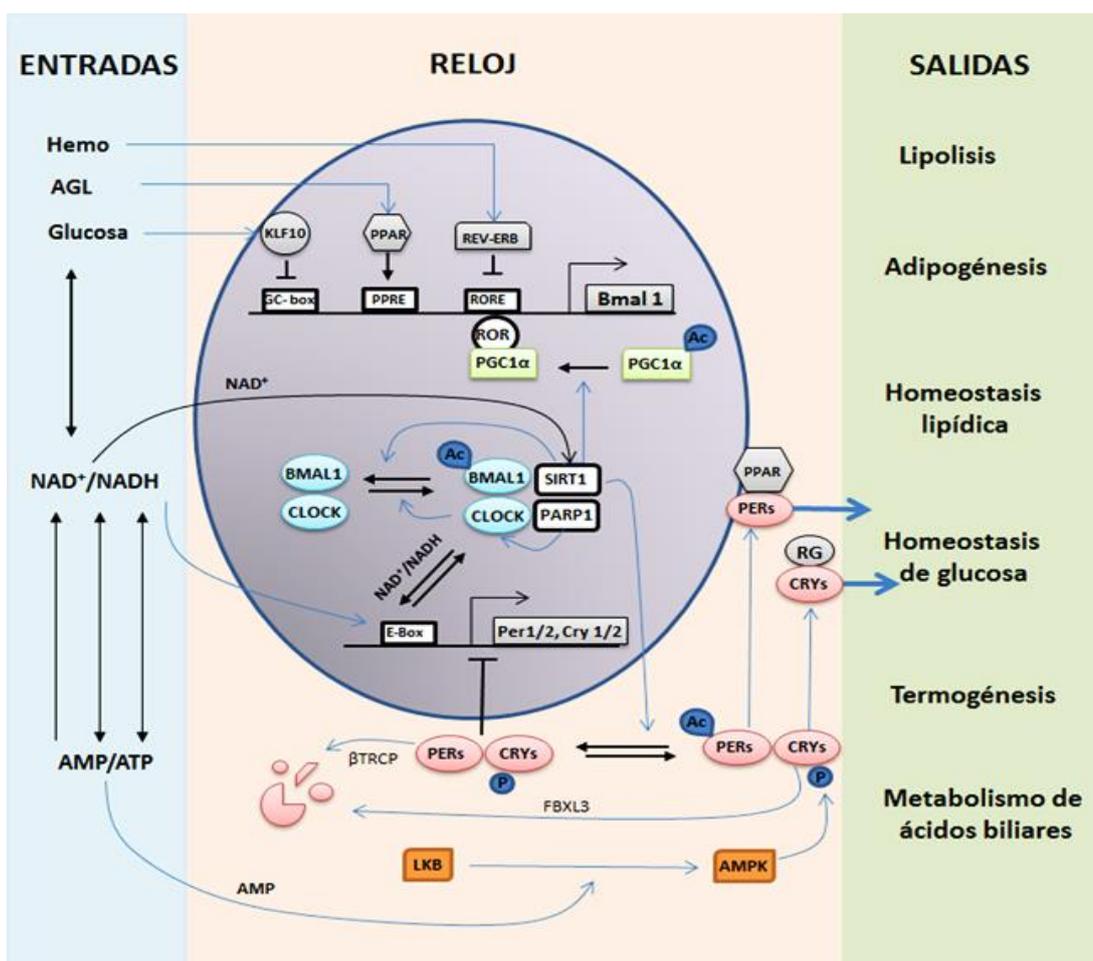


Ilustración 2. Funcionamiento del Reloj Biológico.

Ilustración⁽¹³⁸⁾ de Saderi N, Escobar C, Salgado-Delgado R. La alteración de los ritmos biológicos causa enfermedades metabólicas y obesidad. *Rev Neurol*. 2013;57(2):71–8

En la *ilustración 2*, recopilado por Salgado y colaboradores, , los componentes básicos del reloj biológico en el ciclo de retroalimentación y que resulta en diversos procesos metabólicos, de especial importancia pues estas alteraciones sobre la lipólisis, lipogénesis, homeostasis de glucosa y lipídica, termogénesis y metabolismo de ácidos biliares son frecuentes en pacientes con obesidad,. Por ello, de presentarse disrupciones en la sincronía de los relojes periféricos con el central, el efecto es directo sobre diversos procesos metabólicos. Al igual que lo observado en ratones, diversos estudios han podido demostrar que las disrupciones circadianas impactan directamente sobre el metabolismo. Y que estas alteraciones en los ciclos: luz/oscuridad, vigilia/descanso y alimentación/ayuno, presentes en la restricción del sueño, trabajos rotativos y modificación del horario de alimentación, explicarían la prevalencia de resistencia a la insulina, predisposición a la diabetes en dichas condiciones^(138,139).

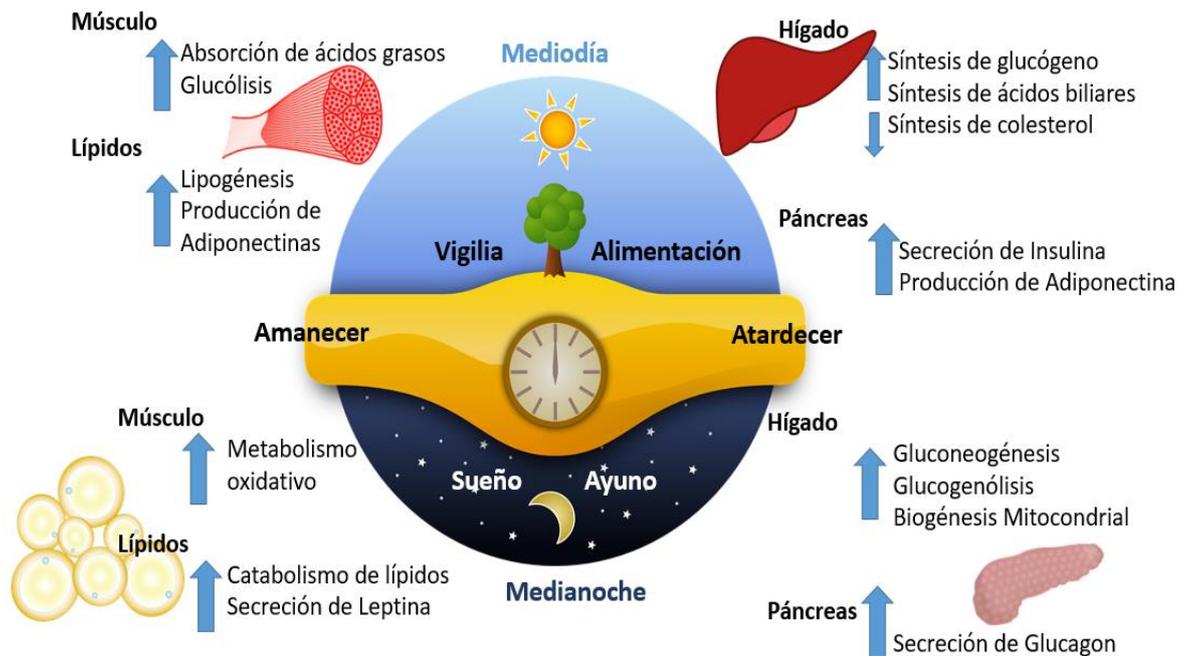


Ilustración 3. Integración del ciclo luz/oscuridad con los cambios fisiológicos a lo largo del día⁽¹⁴⁰⁾.

Adaptado de Sunderram J, Sofou S, Kamisoglu K, Karantza V, Androulakis IP. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. J Transl Med. 2014 Mar 28;12:79.

En la *ilustración 3*, adaptado de Sunderram, , los ritmos biológicos actúan bajo la influencia del gen reloj en dos fases: luz/oscuridad y responden a las señales medioambientales. Tal es así que los relojes periféricos reaccionan a la presencia de nutrientes, a través de la alimentación, lo que conlleva a una serie de respuestas a lo largo del día. Como se puede apreciar, en la fase activa, desde el amanecer se incrementa la producción de adiponectinas y la lipogénesis por parte del tejido adiposo. A nivel muscular, existe un metabolismo glicolítico y de incremento en la absorción de ácidos grasos. Por otro lado, en el hígado hay mayor síntesis de glucógeno y de ácidos biliares, mientras que la síntesis de colesterol es disminuida. Lo que favorece la formación de reservas para lo que será la segunda fase del día.

En contraste, durante la fase de descanso, hay un incremento de la gluconeogénesis, glucogenólisis y biogénesis mitocondrial, así mismo, el páncreas incrementa la secreción de glucagón. A nivel muscular hay mayor metabolismo oxidativo y el tejido adiposo aumenta el catabolismo de lípidos y la secreción de leptina. Cabe recalcar que todas las respuestas señaladas son alteradas si se modifican los sincronizadores o zeitgebers. Entre los que se consideran además de las señales fóticas, las dietas altas en grasa, cafeína, saltarse el desayuno, y la alimentación nocturna como señales relacionadas a la nutrición⁽¹⁴¹⁾.

Causas de las alteraciones del Ritmo Circadiano

Debido a que la función básica del gen reloj a través del ritmo circadiano tiene como principal sincronizador el ciclo luz/oscuridad. Cualquier alteración, en la fase o exposición a la luz durante la noche⁽¹⁴²⁾, desencadena una disrupción en este sistema y a nivel metabólico⁽¹⁴³⁾ y se observa un incremento del índice de masa corporal⁽¹⁴⁴⁾. Entre las principales causas conocidas, se encuentran el jet lag, la privación del sueño y los horarios de trabajo por turnos o rotativos, las que además incrementan la adiposidad y la prevalencia de síndrome metabólico⁽¹⁴⁵⁾ ⁽¹⁴⁶⁾ ⁽¹⁴⁷⁾, hiperleptinemia, hiperlipidemias, hígado graso e hipoinsulinemia⁽¹⁴⁸⁾.

Si analizamos el factor común de estas tres variables, es que se altera el tiempo en el que se duerme, o se prolonga la exposición a la luz, ambos a su vez alteran la secreción de melatonina, cuya alteración, como se ha mencionado anteriormente tiene efectos sobre el metabolismo e incluso en

el envejecimiento. Esta hormona se encuentra independiente e inversamente relacionada con la resistencia a la insulina, especialmente la liberación nocturna de melatonina⁽¹³²⁾⁽¹⁴⁹⁾. Sin embargo, algunas personas usan melatonina, para tratar problemas de sueño, pero se han observado respuestas contradictorias, en mujeres sanas reduce la tolerancia a la glucosa, e incrementa el peso en ratones⁽¹⁵⁰⁾, mientras que mejora el sueño en diabéticos tipo 2 sin alterar el metabolismo de glucosa y lípidos⁽¹⁵¹⁾.

Los animales nocturnos, usualmente tienen que trabajar por su alimento y lo consumen en la noche, si se modifica este acceso se modifica de gran manera los comportamientos como una respuesta adaptativa⁽¹⁵²⁾.

Es por ello, que la desincronización del balance regulatorio a través de la expresión diurna de los genes, pueden resultar además en la alteración de la ingesta de alimentos⁽¹⁵³⁾. Cabe recordar que la fase central del marcapasos circadiano en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo puede ser ajustado por estímulos externos como el ciclo diario de luz, y por estímulos internos que se reflejan en el comportamiento y fisiología del organismo, resumido como estímulos no fóticos⁽¹⁵⁴⁾.

En años recientes, se ha propuesto, que la disrupción circadiana podría estar inducido por dietas obesogénica, que alteran el metabolismo. A partir de esa asociación, se desarrolla la hipótesis del horario de alimentación, y la importancia de la separación de metabolismo anabólico y catabólico a lo largo del día, lo que es un componente dominante en el equilibrio metabólico^{(155) (156)}.

Otras investigaciones recientes acerca del ritmo circadiano, señalan que podría verse afectado no sólo por el horario sino composición de la dieta, incluso desde el embarazo, ensayos en ratones concluyeron que, si la dieta de la madre es alta en grasas, puede alterar el ritmo circadiano del bebé, a través de la programación metabólica^{(157) (158)}.

Privación del sueño

La modificación del tiempo de descanso o sueño, altera la exposición a la luz, si el horario del sueño se produce entre las dos de la tarde y las diez de la noche antes de un turno nocturno, la fase circadiana se adelanta cerca de

una hora, mientras que posterior a un trabajo de noche se duerme entre las ocho de la mañana y dos de la tarde, la fase circadiana se atrasa ⁽¹⁵⁹⁾.

En personas obesas que se someten a restricciones del sueño, el cronotipo nocturno, se encuentra altamente asociado a niveles alterados de hormonas del estrés⁽¹⁶⁰⁾. Incluso, frecuencias cardíacas en reposo más altas, mayor presencia de apnea del sueño y bajos niveles de HDL, así como una tendencia hacia índices de masa corporal más altos⁽¹⁶¹⁾.

Entre otras consecuencias, se ha encontrado que la alteración en los ciclos de sueño afecta negativamente la salud metabólica⁽¹⁶²⁾ y sobre los factores hormonales de regulación en glucosa e insulina⁽¹⁶³⁾ e incluso la temperatura corporal⁽¹⁶⁴⁾, lo que provoca cambios fisiológicos y comportamentales que promueven un balance energético positivo, entre ellos, la disminución de la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa ⁽¹⁶⁵⁾, e incluso altera la regulación del transcriptoma, a través de la modificación del tiempo de translación y transcripción, por lo que también afectaría los procesos moleculares circadianos ⁽¹⁶⁶⁾. Sin embargo, a diferencia de los múltiples estudios epidemiológicos sólo un estudio en ratones, se observó que la restricción del sueño resultaba en una disminución del peso corporal⁽¹⁶⁷⁾.

Por otro lado, en sólo 5 días, cuatro horas de sueño, resultó en un incremento de peso, así como una mayor ingesta de calorías, relacionada a un incremento de la frecuencia de consumo. Si se analiza el tipo de caloría consumida, el aporte de grasa fue mayor durante la noche en el grupo experimental ⁽¹⁶⁸⁾. Este incremento en el consumo energético se debería a una mecanismo de adaptación fisiológica para mantenernos despiertos⁽¹⁶⁹⁾, no solo en adultos sino que en adolescentes, se observa las mismas modificaciones en la ingesta⁽¹⁷⁰⁾.

Debido a que la falta de sueño, se encuentra relacionada a un incremento en la ingesta y al desarrollo de desórdenes metabólicos⁽¹⁷¹⁾ ⁽¹⁷²⁾, como disrupciones en la tolerancia a la glucosa, y diabetes⁽¹⁷³⁾ e incluso en la microbiota intestinal⁽¹⁷⁴⁾, hormonas como la melatonina, cortisol, de crecimiento, Leptina y ghrelina, están altamente relacionadas con la ritmicidad circadiana, el sueño⁽¹⁷⁵⁾, así como el equilibrio en el metabolismo de glucosa⁽¹⁷⁶⁾. Cabe resaltar que tanto la Leptina y ghrelina, son importantes en el control del apetito y saciedad ⁽¹⁷⁷⁾, sin olvidar que en estos procesos

son regulados de forma cognitiva y fisiológica, generando anticipación a la alimentación cuanto más restringido sea el aporte⁽¹⁷⁸⁾.

Asimismo, La ingesta energética, así como el metabolismo tienen un ritmo diurno. Aunque los mecanismos por los que el gen reloj genera los ritmos metabólicos, aún no es completamente claro. Sin embargo, se ha observado en ratones que los genes *mPer2* influyen los ritmos de glucocorticoides, así como el control del apetito, especialmente en la fase de descanso⁽¹⁷⁹⁾. Por tanto, la alteración de los ritmos circadianos, sea por avance o retraso de las fases, resulta siempre en una alteración del metabolismo de la glucosa e insulina y de la oxidación de sustratos⁽¹⁸⁰⁾.

Además, mejorar la calidad del sueño, favorece el control de la Leptina en el embarazo, especialmente en mujeres con sobrepeso y obesidad⁽¹⁸¹⁾. Hasta el momento, la evidencia demuestra entonces que debemos considerar como profesionales de la salud las horas de sueño y calidad en las intervenciones en salud para la prevención y tratamiento de obesidad y otras alteraciones relacionadas a la misma⁽¹⁸²⁾⁽¹⁸³⁾. Ello, dentro de la estrategia de modificación de los estilos de vida, que incluya el manejo del estrés y la actividad física, a fin de mantener la homeostasis endocrina, como la regulación del cortisol y melatonina⁽¹⁸⁴⁾⁽¹⁸⁵⁾.

Trabajo por turnos

Entre los primeros estudios en trabajadores por turnos, se encuentra el realizado en marinos en los estados unidos, en los que se midió las modificaciones en el cortisol salival. Después del turno noche, 38% de los colaboradores, alguna modificación en la melatonina, después del trabajo, o alteraciones en la fase y oscilaciones diarias⁽⁶⁹⁾. También se ha observado hiperinsulinemia y resistencia a la insulina selectiva en el hígado y músculo en un modelo experimental simulando el trabajo por turnos⁽¹⁸⁶⁾.

A través de los años, se ha observado en datos epidemiológicos la creciente incidencia de enfermedades crónicas, entre ellas, obesidad, diabetes, algunos tipos de cáncer y otras patologías inflamatorias en trabajadores por turnos⁽¹⁸⁷⁾⁽¹⁸⁸⁾. En estudios en ratones la desincronización altera la

homeostasis metabólica, por lo que existiría una relación entre el estado nutricional y el equilibrio circadiano⁽¹⁸⁹⁾.

Ello se debe a que la alteración provocada por el trabajo nocturno y rotativo se da a nivel molecular, desincronizando los relojes periféricos de los centrales⁽¹⁹⁰⁾. Que además, provoca una alteración de las hormonas del apetito, leptina y ghrelina⁽¹⁹¹⁾.

Estudios en trabajadores japoneses, observaron la diferencia entre las condiciones para el diagnóstico de síndrome metabólico entre trabajadores diurnos y rotativos. En los que se observó que el trabajo por turnos es un factor individual para el desarrollo de síndrome metabólico⁽¹⁹²⁾. Además en estos trabajadores, la reducción del sueño dificulta la práctica de actividad física, y más aún el mantenimiento de un programa de ejercicio a largo plazo⁽¹⁹³⁾.

Las principales razones por las que se ha observado esta relación entre los desórdenes metabólicos y los trabajos rotativos, serían la disminución del tiempo del sueño, la desincronización de los ritmos circadianos y modificaciones de los factores ambientales⁽¹⁹⁴⁾. Este modelo de trabajo es bastante frecuente en empresas de servicios e industriales, por lo que se ha observado que son esos trabajadores los que presentan mayor ganancia de peso, a diferencia de aquellos que trabajan durante el día⁽¹⁹⁵⁾.

El principal factor de alteraciones en el trabajo por turno, es la reducción de la producción de melatonina, debida a la exposición a la luz durante la noche⁽¹⁹⁶⁾, lo que modifica el ciclo descanso actividad y con ello su efecto sobre el metabolismo energético⁽¹⁹⁷⁾. Incluso en modelos en roedores sometidos a una simulación de trabajo por turnos⁽¹⁹⁸⁾.

Se considera entonces, que adicionalmente a la construcción de horarios de alimentación, consumo de una dieta equilibrada, la práctica de actividad física, se debe mejorar la calidad del sueño y evitar la exposición a estresores⁽¹⁹⁹⁾. Es más, la exposición a la luz durante el día se observa asociado a una reducción del peso en adultos, independientemente del tiempo y duración del sueño. Es por tanto, la luz una gran señal biológica en el mantenimiento del ritmo circadiano, que podría ser modificada en la prevención y tratamiento de la obesidad⁽²⁰⁰⁾.

Aspectos nutricionales y Alimentación Nocturna

Alimentación nocturna, podría ser un hábito no adecuado en algunas personas. Sin embargo, este podría ser también un diagnóstico, cuando la ingesta calórica después de la cena es mayor de 25% del promedio de consumo por día o al menos dos episodios de alimentación nocturna a la semana⁽²⁰¹⁾, y podrías estar también relacionado a la edad especialmente entre los 30 y 60 años⁽²⁰²⁾. Incluso esta ingesta sería tres veces mayor que en una persona sin el diagnóstico⁽²⁰³⁾, ello estaría también asociado a una adicción a la comida⁽²⁰⁴⁾. Se puede indicar entonces que la ingesta durante la noche es un factor de riesgo para obesidad⁽²⁰⁵⁾, en los que participan procesos circadianos y homeostáticos alterados⁽²⁰⁶⁾.

Es más al parecer, este síndrome estaría relacionado con el desarrollo de diabetes tipo 2⁽²⁰⁷⁾, ya que se ha observado que adultos con diabetes presentan en mayor frecuencia desórdenes alimenticios como el síndrome de alimentación nocturna⁽²⁰⁸⁾. Este síndrome fue identificado por primera vez en 1955, sus características son bastante frecuentes en obesidad⁽²⁰⁹⁾ y obesidad severa⁽²¹⁰⁾. Se puede identificar esta alteración a través de un cuestionario, pero los estudios resaltan la importancia de un diagnóstico correcto, ya que podrían estar asociado a otros trastornos psiquiátricos⁽²¹¹⁾. Por lo que, se proponen intervenciones para regular el ritmo circadiano de la ingesta de alimentos⁽²¹²⁾.

2.2.3. Obesidad y alteraciones relacionadas en el ritmo circadiano.

Alteraciones del Ritmo circadiano

Horario de alimentación y Ritmo Circadiano

Desde las primeras investigaciones, se ha conocido que la ritmicidad es una propiedad fundamental en todas las especies vivas⁽²¹³⁾. Como se ha ido revisando a lo largo de la presente investigación, el sistema circadiano se encarga de la organización fisiológica en las 24 horas que dura la rotación de la tierra⁽²¹⁴⁾. Es por ello, que su alteración contribuye con el desarrollo de enfermedades, entre las que se encuentran la obesidad,

diabetes y algunas patologías cardiovasculares, pues está estrechamente relacionado con el equilibrio metabólico^{(215) (216)}.

La alimentación es una forma de sincronizar o “entrain” los relojes periféricos⁽²¹⁷⁾. Entre ellos el reloj en el hígado que involucra la señalización de glucocorticoides^{(218) (219)}. Es así que algunas variantes de mutación genética en este proceso molecular, se relacionada con enfermedades como diabetes mellitus tipo 2, obesidad y complicaciones cardiometabólicas, entre ellas algunas relacionadas a la función de las células beta pancreáticas⁽¹³⁸⁾, incluso sobre la sincronización de la glucosa, lípidos, ácidos biliares^{(220) (221)}.

A nivel molecular, este sistema basado en el eje Hipotálamo – Pituitario – Adrenal juega un rol clave en la regulación de la ingesta de alimentos y el balance energético⁽²²²⁾, este mismo eje se relaciona con la obesidad en mujeres expuestas de forma crónica a estrés medioambiental⁽²²³⁾. Es así que la Leptina, que es secretada de la grasa en correlación con la masa corporal grasa, regula la expresión de AgRP (Agouti Related-peptide) y NPY (neuropéptido Y)⁽²²⁴⁾.

Además de la existencia de un reloj central, también se han identificado relojes circadianos periféricos, entre ellos AgRP junto a la leptina, que presentan una alta correlación con la ingesta diaria de alimentos. Normalmente la ingesta de alimentos en ratones de laboratorio ocurre durante el ciclo de oscuridad por naturaleza. En las que la red de genes que codifican neuro péptidos orexigénicos y anoréxicos, junto con estímulos hormonales son responsables de la inicio, duración, término y frecuencia de las comidas⁽²²⁵⁾.

El mecanismo por el que la luz se comporta como un sincronizador, ha sido investigado, y explicado ampliamente, a través del tiempo. Sin embargo, la sincronización inducida por los relojes periféricos sigue siendo estudiada. En estudios in vivo la insulina estaría involucrada en el cambio de la fase de los relojes periféricos pendiente del tejido, lo que refuerza las hipótesis de que existe una interacción entre el reloj circadiano y a señalización de insulina⁽²²⁶⁾.

Los regímenes alimentarios, adicionalmente a la luz proveen una señal de tiempo para el reloj circadiano. La alimentación diaria en animales

nocturnos cambia la fase múltiples actividades fisiológicas en tejidos periféricos, normalmente dirigidos por el SCN, ocasionando un desacople del marcapaso central en el SCN⁽²²⁷⁾.

Restricciones en la alimentación a sólo horario diurno por una semana puede alterar por completo la fase de expresión circadiana del reloj y genes controlados por él a nivel periférico, mientras que el reloj central no se ve afectado. En períodos de ayuno se produce la adaptación metabólica al ayuno, mediado por el glucagón⁽²²⁸⁾. Por otro lado, el hígado puede adaptarse a nuevos horarios de alimentación en alrededor de 3 días, mientras que riñón, corazón, páncreas, y pulmón se adaptarían en más tiempo. Tanto en humanos como en ratones la restricción horaria es una fuerte señal para la sincronización de la expresión de los genes reloj en el hígado sin la participación de la función del reloj central^{(229) (230) (231)}.

Sin embargo, en ausencia de SCN, restringir el horario de alimentación puede regular el reloj genético ubicado en el núcleo dorsomedial, y de esta forma puede reconstituir los demás ritmos circadianos como de temperatura corporal, locomotora⁽²³²⁾.

Se puede decir que, la restricción horaria de la ingesta afecta la fisiología de los animales, no a través del SCN sino que activa el oscilador “Food Entrainment Oscillator” (FEO)⁽²³³⁾, y este podría ser inducido por la glucosa o un snack agradable^{(234) (235)}, lo que en algunos estudios se conoce como un mecanismo de recompensa⁽²³⁶⁾. Además, existiría un factor de anticipación a la alimentación (FAA), que se adapta al horario o tiempo de la alimentación⁽²³⁷⁾, tanto en ratones con lesiones o sin en el NSC. Por lo que se planteó la existencia de un reloj distinto al central, al que se denominó FEC (Food entrainable clock)⁽²³⁸⁾. FAA es un comportamiento respuesta de FEO en mamíferos, cuando la alimentación se da en una hora en específico, y además sería inhibido por la actividad de la serotonina mediada por el núcleo supraquiasmático^{(239) (240)}. Esta aplicación de horarios de alimentación, mejoraría marcadores de salud⁽²⁴¹⁾. Por otro lado, se necesita alrededor de uno a dos días para que se muestre la actividad anticipatoria a los alimentos, en la que se observa un incremento de la actividad motriz entre dos a tres horas antes de la comida^(242,243).

El horario de alimentación, también tendría efectos sobre el metabolismo durante el ejercicio, la ingesta de carbohidratos, sustrato esencial para el ejercicio, si es consumido cerca al momento de la actividad, podría incrementar la elevación de insulina y por lo tanto disminuir la oxidación de las grasas. Este efecto sería evitado si el consumo se diera cuatro horas antes de la actividad física⁽²⁴⁴⁾.

Además, los ciclos de sueño/vigilia, la temperatura corporal y secreción de corticoesteroides, cambian rápidamente al nuevo horario de alimentos. Los ritmos de actividad anticipatoria de alimentos, surgen incluso cuando se lesiona el SCN, lo que indica que este oscilador no depende del SCN⁽¹²⁵⁾.

Se ha observado que incluso en ausencia de reloj SCN, un reloj genético en el núcleo dorsomedial puede ser dramáticamente regulado por la alimentación restringida, ya que modula la actividad anticipatoria a la alimentación⁽²⁴⁵⁾, y este reloj puede reconstituir los ritmos circadianos de temperatura corporal y actividad locomotora⁽²⁴⁶⁾.

Es por ello que, la alimentación restringida sincronizaría (*entrain*), rápidamente al hígado, cambiando su ritmo de 10 horas a 2 días. Los ciclos de alimentación serían capaces de sincronizar al hígado de forma independiente del SCN⁽²⁴⁷⁾. Los osciladores circadianos periféricos, como los que están en el hígado pueden estarían acoplados al SCN principalmente a través del comportamiento rítmico, como la alimentación⁽²⁴⁸⁾. Asimismo, un comportamiento particular ha sido observado en niños obesos, pues la mayor parte de su ingesta energética se daba al final del día ⁽²⁴⁹⁾.

Por otro lado, otras aplicaciones para el horario de la alimentación servirían para maximizar o potenciar un compuesto. Es así que el consumo de vitamina E y C para prevenir el estrés oxidativo producido por una dieta alta en grasas en la diabetes podría tener mejor efecto de administrarse en el día, con lo que se puede prevenir el incremento de marcadores inflamatorios⁽²⁵⁰⁾ inducidos por una alimentación alta en grasas⁽²⁵¹⁾. Ello se ha visto reforzado en los estudios de fármaco nutrición, que se aplicaría actualmente también en nutraceúticos ⁽²⁵²⁾.

Alteraciones en el metabolismo de lípidos relacionados al horario de alimentación.

El Sistema circadiano es de suma importancia en el metabolismo de lípidos, este garantiza los ritmos diarios de absorción, almacenamiento y transporte de lípidos se encuentren en sincronía con los ciclos de alimentación y cambios fisiológicos a lo largo del día ⁽²⁵³⁾, los que regulan tanto el metabolismo de glucosa y lípidos en animales diurnos y nocturnos ⁽²⁵⁴⁾.

Evidencias en estudios epidemiológicos y animales sugieren que la desincronización del ritmo circadiano, a través de efectos sobre el medio y la genética, puede conllevar al desarrollo de desórdenes metabólicos, como hiperlipidemia, hígado graso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 ^(85,120,225,255–257) ⁽²⁵⁸⁾, y algunos tipos de cáncer ⁽²⁵⁹⁾ ⁽¹³⁹⁾. Incluso en disrupciones provocadas en modelos experimentales, como las mutaciones en el gen CLOCK terminan produciendo también alteraciones en el metabolismo energético ⁽²⁶⁰⁾. Adicionalmente, se observa un incremento de la insulina dependiente de la glucosa, cuando la lesión en ratones es al nivel del núcleo supraquiasmático. Por lo que el núcleo supraquiasmático sería el encargado de los incrementos en la sensibilidad a la insulina ⁽²⁶¹⁾.

Por otro lado, existen variaciones individuales en el tiempo y oscilación de los ritmos en lípidos. Lo que conlleva a considerar que existen diferentes fenotipos circadiano – metabólicos, que podrían ser responsables de la susceptibilidad a las disrupciones o desincronizaciones circadianas ⁽²⁶²⁾. Por tanto los lípidos serían parte importante en el control circadiano, incluso, avances recientes sobre proteomas, metabolomas, especialmente lipidomas y su aplicación en los estudios de la cronobiología, han mostrado la relación directa entre los relojes circadianos y el equilibrio lipídico ⁽²⁶³⁾.

Alteraciones en el metabolismo de glucosa relacionada al horario de alimentación.

Las alteraciones circadianas y del sueño incrementan a probabilidad de enfermedad, que de acuerdo a los estudios tanto clínicos como

experimentales genéticos, incrementan el riesgo de diabetes mellitus ⁽²⁶⁴⁾, obesidad⁽²⁶⁵⁾ ⁽²⁶⁶⁾, enfermedades cardiovasculares, trombosis e inflamación⁽²⁶⁷⁾.

En cuanto a su influencia sobre el metabolismo de glucosa, existe una gran evidencia en humanos que demuestra variaciones rítmicas en la acción de la insulina y la tolerancia a la glucosa a lo largo del día. Uno de los ejemplos más claros, es que la tolerancia a la glucosa es menor en la noche a diferencia del día, esto por una combinación entre una disminución de la secreción de insulina y de sensibilidad a la insulina en este período ^(12,104,267) ⁽²⁶⁸⁾ ⁽²⁶⁹⁾ ⁽²⁷⁰⁾. Ya que la melatonina, como se ha mencionado, una de las principales hormonas regidas por el reloj biológico, influencia el metabolismo de glucosa y de las células beta del páncreas⁽²⁷¹⁾. Es así que la extirpación del receptor de melatonina tipo 1 es suficiente para producir resistencia a la insulina y por lo tanto incrementar el riesgo de diabetes⁽²⁷²⁾.

Cuando la comida es accesible todos los días a la misma hora, los animales adaptan su fisiología y comportamiento para que estén de acuerdo con el momento de la ingesta. Es así que tanto corticosteroides, melatonina, Leptina, ghrelina, insulina, glucagón, orexinas y hormonas tiroideas muestran perfiles rítmicos y son sensibles al incremento o disminución de fuentes energéticas⁽²⁷³⁾.

La alteración de los ritmos circadianos puede darse entre tejidos o entre el cuerpo y los ciclos medioambientales. En condiciones normales, la alimentación durante la fase activa asegura una coordinación óptima en la sincronización con el ciclo luz/oscuridad y alimentación/ayuno. Sin embargo, la ingesta en la fase de sueño/oscuridad, produce respuestas diferentes de los órganos, similares al efecto jet lag. Además, el aumento de la frecuencia en el consumo de alimentos provoca alteraciones en el cerebro⁽²⁷⁴⁾ ⁽²⁷⁵⁾.

La adecuada coordinación entre el reloj central y periférica es vital para el equilibrio energético⁽²⁷⁶⁾. Así como se ha observado a nivel farmacológico, con la cronofarmacología, se espera que la alimentación como sincronizador pueda ser aplicado en el tratamiento de patologías como la obesidad y las relacionadas a ella⁽²⁷⁷⁾.

Favorecer o mantener la estabilidad del Sistema del reloj circadiano, podría beneficiar el tratamiento de personas con resistencia a la insulina o diabetes⁽²⁷⁸⁾. Algunos estudios han mostrado que la insulina actúa como un sincronizador molecular para el sistema circadiano hepático asociado al comportamiento alimentario. Por ello, alteraciones en el núcleo supraquiasmático resultan en resistencia a la insulina. Incluso existe una disminución de la sensibilidad a la luz en la retina en diabetes crónica⁽²⁷⁹⁾.

Mientras que el consumo de una dieta alta en grasa ad libitum altera el reloj circadiano en el hígado, lo que también altera los componentes en la señalización de la adiponectina ⁽²⁸⁰⁾, promueve la ganancia de peso si el consumo se diera en la fase activa se revierte el efecto negativo en el metabolismo y reloj circadiano^{(281)(282) (283) (284)}.

En mamíferos, este proceso estaría mediado por la actividad de ciertas enzimas metabólicas y mecanismo, que interactúan con activadores de transcripción y afectan directamente al mecanismo central. Por ello si se incrementa el período de luz resulta en un incremento de la lipogénesis, independientemente del estado nutricional, por ello el reloj biológico tendría un rol fundamental en la determinación del peso corporal influenciando la expresión y secreción de hormonas ⁽²⁸⁵⁾.

Existen respuestas metabólicas a la ingesta, como la sincronización de diversas enzimas, concentraciones hormonales y otras actividades metabólicas y fisiológicas. De acuerdo a las investigaciones publicadas estos cambios sería respuestas bioquímicas a los nutrientes, por lo que la alimentación puede servir como un sincronizador del ritmo circadiano en el día ⁽²⁸⁶⁾.

Los estudios en cronobiología, han mostrado que la fisiología humana se adapta a los cambios cíclicos del ambiente, debido a que el reloj biológico regula la expresión y actividad hormonal y enzimática. Por ello, estilos de vida que promueven mayor actividad en la fase de descanso y menor actividad en la fase activa, acortan el período de sueño, generan alteraciones metabólicas, incluso incrementar la probabilidad de cáncer⁽²⁸⁷⁾. Por lo que el establecimiento de horarios de alimentación y la educación para una alimentación consciente, permitirían el éxito en los diversos programas de nutrición para optimizar la salud⁽²⁸⁸⁾.

Otras alteraciones en el metabolismo relacionados al horario de alimentación.

En adultos sanos, se ha observado que existen grandes ritmos circadianos en los niveles de hambre, que estarían presentes a las ocho de la mañana y a las 8 de la noche, independientemente de la ingesta y otros comportamientos. El ritmo circadiano que incrementa el hambre en la noche biológica, habría sido una ventaja evolutiva, ya que a mayor consumo de alimentos, más energía será almacenada en la noche durante el sueño⁽²⁸⁹⁾.

Sin embargo, existe evidencia de estudios en ratones que la ingesta de una alimentación alta en grasa, no sólo incrementa el aporte calórico, sino que afecta la correcta función neuronal. Que podría incluso provocar un daño cerebral. El área encargada de regular el balance energético es alterada por una dieta alta en grasa ⁽²⁹⁰⁾, interrumpiendo la señalización de Leptina e Insulina⁽²⁹¹⁾, también observados en modelos de privación del sueño, por lo que se alteraría el balance energético y el apetito⁽²⁹²⁾. Sin embargo se ha descubierto en modelos animales, que la expresión rítmica de la Leptina, cuando la alimentación es desincronizada, o variable, conlleva a una ganancia de peso⁽²⁹³⁾.

Aunque el ciclo luz/oscuridad es el principal Zeitgeber del ritmo circadiano central, los ciclos de alimentación/ayuno regulan los relojes periféricos⁽²⁹⁴⁾. Además, los nutrientes serían capaces de reiniciar los relojes periféricos en el proceso metabólico ⁽²⁹⁵⁾ ⁽²⁹⁶⁾, incluso a nivel intestinal, puesto que puede modificar la expresión de los genes reloj y del co-transportador de sodio y glucosa (SGLT1) ⁽²⁹⁷⁾. Por ello, la restricción a la alimentación sólo a la fase activa, también significaría una amplificación de las oscilaciones circadianas de los relojes⁽²⁹⁸⁾ y mejoraría desórdenes metabólicos producidos por dietas desequilibradas, aún sin reducción calórica⁽¹⁴¹⁾ ⁽²⁹⁹⁾.

La crononutrición tendría estos efectos, e incluso sobre el estrés oxidativo. Algunos compuestos bioactivos en los alimentos presentan actividades biológicas que influyen los ritmos circadianos⁽³⁰⁰⁾. Es así que componentes antioxidantes presentan oscilaciones prioritariamente diurnas. Por lo que no sólo el contenido sino el momento en el que se

consume podrían ser de gran ayuda en las intervenciones dietéticas, a fin de amplificar sus efectos benéficos^(301,302).

Tanto una alimentación de alta densidad energética durante la noche, como el ayuno en la mañana, han sido asociados a con el desarrollo de obesidad. Saltarse el desayuno ha mostrado alterar la insulina postprandial y los niveles de lípidos en humanos y asociarse a la obesidad⁽³⁰³⁾. Incluso en ratones, mamíferos naturalmente nocturnos, incrementan su actividad en el día cuando consumen una dieta alta en grasa⁽³⁰⁴⁾.

Un reforzamiento de las señales del núcleo supraquiasmático, podría aliviar patologías como resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión⁽³⁰⁵⁾. Incluso, tendría implicancias en la función cognitiva en adultos mayores⁽³⁰⁶⁾, alteraciones gastrointestinales relacionadas al sistema inmunológico⁽³⁰⁷⁾. Es por ello, que algunas terapias de luz durante la mañana en adultos mayores ha mostrado mejorar la función cognitiva en síntomas de demencia⁽³⁰⁸⁾. Asimismo, el establecimiento de horarios, ha mostrado en ratones mejorar el sobrevivencia de neuronas y el envejecimiento⁽³⁰⁹⁾.

Por otro lado, además de las alteraciones en el metabolismo de glucosa y lípidos, la disrupción circadiana estaría también asociada a un incremento de las enfermedades cardiovasculares⁽⁸⁶⁾ y a la disbiosis intestinal. Sin embargo, el microbioma no es alterado en ratones con dieta estándar, sino que en aquellos con dietas altas en grasa y azúcar. Esta disbiosis, está presente en múltiples condiciones, como en el trabajo por turnos, y el jet lag⁽³¹⁰⁾. Cabe resaltar que la microbiota a su vez tiene efectos sobre enfermedades inflamatorias⁽³¹¹⁾, como se puede observar en la siguiente imagen.

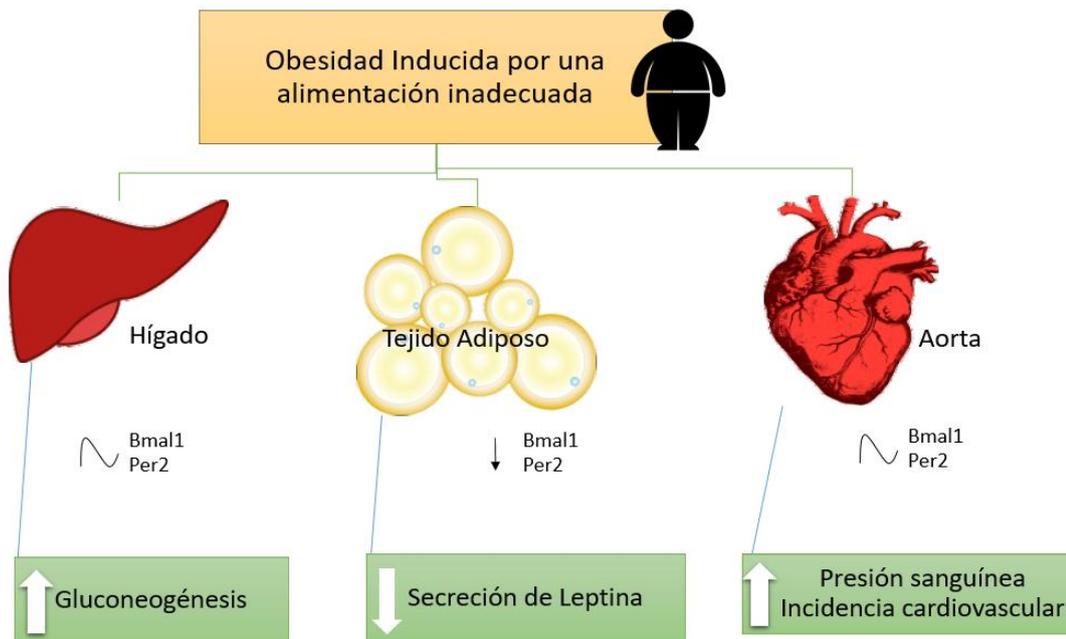


Ilustración 4 .Implicancias de la obesidad inducida por la dieta en los genes implicados en la regulación circadiana⁽¹⁷¹⁾.

Adaptado de Wu L, Reddy AB. Disrupting rhythms: diet-induced obesity impairs diurnal rhythms in metabolic tissues. Diabetes. 2013 Jun;62(6):1829–30.

En la ilustración 4, se presentan los cambios fisiológicos que se conocen en la obesidad, estos se darían por modificación de la expresión de genes en relojes periféricos de gran importancia para la homeostasis metabólica. Se ha observado que entre esos tejidos el adiposo y el hígado, en obesidad inducida por la dieta, presentan alteraciones en su ritmo circadiano. Lo que explicaría además la inflamación y resistencia a la insulina observada también por Wu, Lisa.

Esta hipótesis, podría explicarse, a través del modelo elaborado por Tsang, Barclay y Oster en el 2014. Ya que señalan que las hormonas endocrinas afecta directa o indirectamente la función del ciclo de retroalimentación del reloj. Un ejemplo establecido por ello, es el de la insulina, pues es sincronizada por la alimentación. La secreción pancreática es regulada por el reloj y de presentarse alguna alteración en los reguladores positivos CLOCK y BMAL1, resulta en hipoglicemia. Mientras que, si la disrupción se diera en los reguladores negativos PERs y CRYs, este se asocia a una hiperinsulinemia⁽²⁷⁴⁾. Esto reforzaría lo observado en trabajadores por turnos, en los que se ve reducida la tolerancia a la glucosa.

Ello muestra que el sistema endocrino presenta oscilaciones circadianas que le permiten estar en sincronía con el reloj central y las señales medioambientales. Por ello, cuando el desequilibrio en la dieta provoca obesidad, esta condición afecta a los componentes genéticos del sistema de retroalimentación circadiana, Bmal1, y Per2 en los relojes periféricos del hígado, tejido adiposo y cardíaco. Resultando en un incremento de la gluconeogénesis, una disminución de la secreción de Leptina y un aumento de la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardíaca.

Horarios de alimentación y restricción horaria

Hasta el momento, en ratones se ha observado que si se restringe el acceso a la alimentación a la fase de día, resultan en un cambio de comportamiento, pasando de ser primordialmente nocturnos a incrementar su actividad durante el día. Incluso, estos cambios fueron mucho más claros y definidos en los ratones maduros, es decir aquellos que alcanzaron los dos años, quienes incrementaron de peso, probablemente debido a una disminución de Leptina, y un incremento en la ingesta. Por lo que se consideraría importante la existencia de un oscilador regido por la alimentación, que actuaría separado de la luz^(312,313).

Es así que en algunos estudios se han aplicado ventanas de consumo de alimentos que van desde las 3 horas hasta las 12 horas, que aunque no se cuentan con grandes ensayos clínicos en humanos, han mostrado favorecer la pérdida de peso y mejorar los perfiles de glucosa y lípidos⁽³¹⁴⁾⁽¹⁴⁰⁾. Es por eso, que actuaría como un sincronizador, que incrementaría la actividad anticipatoria a la alimentación durante períodos de restricción horaria⁽³¹⁵⁾⁽³¹⁶⁾. No solo se afectaría la organización temporal, sino que la restricción calórica y horaria altera las respuestas fóticas del sistema circadiano. Se puede afirmar que el metabolismo energético modularía el ritmo circadiano⁽¹⁵⁴⁾.

En la restricción horaria en mamíferos, se observa que después del ayuno, se libera oxintomodulina después de la ingesta, lo que actuaría como una señal para el reloj hepático. Cuando el consumo se da en un horario fuera de los momentos usuales, la oxintomodulina ayudaría a la adaptación del reloj a los nuevos patrones de alimentación⁽³¹⁷⁾.

El reloj periférico en ratones se encuentra sincronizado no sólo por los ciclos de luz/oscuridad, sino que las restricciones horarias en la alimentación ejercen un efecto sincronizador y mejoran el metabolismo de glucosa y lípidos⁽³¹⁸⁾. Experimentos en células sugieren que el incremento en los niveles de glucosa actuarían como un Zeitgeber, tanto macronutrientes como micronutrientes pueden actuar como señales para la sincronización⁽³¹⁹⁾. Por ello, se recomienda que para la sincronización a través de la restricción horaria, la dieta debe ser balanceada en el aporte de carbohidratos y azúcares así como de proteínas. Este tipo de equilibrio y no únicamente azúcares es necesario, especialmente para la reducción de los síntomas en casos de jet lag o en trabajadores por turnos⁽³²⁰⁾.

Asimismo, en cuanto al horario, Se ha observado en humanos que la ingesta de alimentos posterior a las 20:00 h tiene una correlación directa con el IMC, independientemente del tiempo y duración del sueño, mientras más robusta la amplitud del ritmo circadiano, existe una mayor pérdida de peso. Por ello, el momento en el que se ingieren los alimentos sería un factor muy poco estudiado en las intervenciones para la pérdida y mantenimiento del peso⁽³²¹⁾.

Por otro lado, cuando además de establecer horarios de alimentación se reduce el aporte calórico, se modifican los ritmos circadianos fisiológicos, de comportamiento y la expresión genética en el núcleo supraquiasmático. Más aún, las señales de los alimentos presentan un efecto directo sobre el mecanismo del reloj en núcleo supraquiasmático o indirectamente a través centro periférico o sitio neural a través de osciladores denominados FEO (Food Entrained Oscillator)^{(322) (323)}. Que a su vez estaría relacionados a las expresiones rítmicas de Per y ghrelin, sincronizados antes de la ingesta, más que la exposición a la luz⁽³²⁴⁾.

La mayor parte de los estudios en humanos, referentes al horario de alimentación, partieron de las múltiples asociaciones entre desórdenes metabólicos, y enfermedades crónicas con el trabajo nocturno y rotativo. Entre los efectos sobre el sistema endocrino, se ha observado que existe una disminución en la respuesta del cortisol y el polipéptido pancreático a la alimentación durante la tarde / noche. Lo que refuerza la teoría de que el cuerpo no se encuentra preparado para recibir alimentos durante la noche, pues responde desfavorablemente⁽³²⁵⁾, así como los estudios en

ratones, han mostrado que si invirtieran su horario natural y su ingesta se diera en el día resultarían obesos⁽³²⁶⁾. Asimismo, existe gran literatura que respalda la inclusión del desayuno y que la mayor parte del consumo energético se dé durante el día para un mejor manejo del peso e ingesta⁽³²⁷⁾.

Además del horario se conoce que la composición de la dieta, también tiene implicancias sobre la regulación de relojes periféricos. Pues el consumo de únicamente carbohidratos no es suficiente para el entrainment (palabra para describir la singular característica del ritmo circadiano, que se podría conocer como una especie de sincronía) del reloj en el hígado, sino que requiere de aminoácidos para tales efectos⁽³²⁸⁾. Por lo que, se reafirmaría la posición de que la combinación de ambos sería la mejor opción para la alimentación durante la fase activa.

Se propone entonces que, una alimentación con tres o dos comidas al día durante la fase activa serían beneficiosas para la regulación circadiana inducida por la alimentación, sin observarse efectos adversos⁽³²⁹⁾. Por lo que las intervenciones futuras en obesidad y desórdenes metabólicos relacionados, podrían beneficiarse del enfoque terapéutico basado en el horario, a fin mejorar indicadores de salud, control del peso corporal, regulación del apetito, e incluso reducir las complicaciones producidas en la vejez^{(330) (331) (332)}.

III. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis general de investigación

La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano favorece la pérdida de peso y evita las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

3.2. Hipótesis general nula

La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no favorece la pérdida de peso y evita las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.

3.3. Hipótesis específicas

Hipótesis específica 1: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano favorece la reducción de peso y circunferencia de cintura.

Hipótesis nula 1: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no favorece la pérdida de peso y circunferencia de cintura.

Hipótesis específica 2: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano disminuye los niveles de triglicéridos en sangre.

Hipótesis nula 2: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no disminuye los niveles de triglicéridos en sangre.

Hipótesis específica 3: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano disminuye los niveles de colesterol total y colesterol LDL en sangre.

Hipótesis nula 3: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no disminuye los niveles de colesterol total y colesterol LDL en sangre.

Hipótesis específica 4: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano incrementa colesterol HDL en sangre.

Hipótesis nula 4: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no incrementa colesterol HDL en sangre.

Hipótesis específica 5: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano disminuye glucosa, insulina e índice Homa-IR en ayunas y postprandial.

Hipótesis nula 5: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no disminuye glucosa, insulina e índice Homa-IR en ayunas y postprandial.

IV. METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de investigación

La presente investigación es una revisión sistemática de la literatura científica, metodología que realiza una síntesis de las evidencias existentes para responder a una pregunta delimitada, que utiliza métodos específicos y sistemáticos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación original, así como para extraer y analizar los datos de los estudios que se incluyen en la revisión, es decir, la revisión sistemática viene a dotar de rigor tanto el proceso de selección de los trabajos como la posterior integración y análisis de los resultados.

Metodología PRISMA

La estructura metodológica se articula en base a las recomendaciones de la Declaración PRISMA, desarrollada en base a QUOROM (Quality of reporting of meta-analysis) y Cochrane que establece unas normas con las que valorar la calidad de las revisiones sistemáticas con meta-análisis.

Esta se compone de las seis secciones de un artículo científico (título, resumen, introducción, métodos, resultados y discusión), tres de ellas (resumen, métodos y resultados), a su vez, se subdividen en catorce subsecciones, hasta completar los dieciocho ítems de la lista.

Actualmente se considera como la estructura más adecuada para la realización de este tipo de estudios.

Debido a ello, se siguió las pautas establecidas en la metodología PRISMA para la elaboración de revisiones sistemáticas, y se registró el título y protocolo de la presente investigación en la página web del centro de diseminaciones y revisiones de la Universidad de York, CDR PROSPERO. El protocolo fue aceptado y publicado con el siguiente código: CRD42015032455 y el título en inglés como es solicitado por el centro, "Systematic review: food timing and hormonal circadian rhythm in obesity related metabolic disorders". Se incluyó el nombre de un profesional más y del asesor para la elección final de los artículos que se incluyeron, a fin de evitar sesgos al incluir artículos seleccionados por un solo investigador.

Búsqueda de evidencias:

Se realizó la búsqueda entre toda la producción científica relacionada, con los efectos del horario de alimentación en el ritmo circadiano hormonal en el sobrepeso y obesidad, a través de las bases de datos a las que se tuvo acceso total a través de instituciones. Se estableció descriptores en tres idiomas para reducir el sesgo por lenguaje. Adicionalmente se ha realizó una búsqueda inversa a partir de las referencias bibliográficas de los estudios seleccionados. Esto es especialmente importante a raíz de varios artículos que han puesto de manifiesto gran cantidad de literatura científica no recogida por las bases de datos bibliográficas analizadas.

Bases de datos consultadas:

Entre las bases a las que se accedieron se encuentran: HINARI, Pubmed, EBSCO, Proquest, EMBASE, Science Direct, Scopus A través de los buscadores brindados por la institución y del registro en el directorio nacional de investigadores e innovadores del Consejo nacional de ciencia, tecnología e innovación tecnológica (CONCYTEC).

Palabras clave utilizadas:

Para la realización de la búsqueda se obtuvieron los descriptores MeSH y DeCS, tanto para el uso de los términos en inglés, español y portugués, que se describen a continuación:

- “Food Timing”
- “Meal Timing”, “Meal Scheduled”
- “Scheduled Feeding”
- “Time-restricted feeding”
- AND “Obesity” “Metabolic disorders” “Lipid disorders” “Circadian disruption”
- Y sus variantes en español y portugués.

Estrategia de búsqueda electrónica:

- "meal timing"[All Fields] AND ("metabolic diseases"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "metabolic diseases"[All Fields] OR ("metabolic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "metabolic disorders"[All Fields].
- "meal timing"[All Fields] AND ("weight gain"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "gain"[All Fields]) OR "weight gain"[All Fields])
- "meal timing"[All Fields] AND ("weight loss"[MeSH Terms] OR ("weight"[All Fields] AND "loss"[All Fields]) OR "weight loss"[All Fields])
- "food timing"[All Fields] AND ("metabolic diseases"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "metabolic diseases"[All Fields] OR ("metabolic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "metabolic disorders"[All Fields])
- "time restricted feeding"[All Fields] AND ("metabolic diseases"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "metabolic diseases"[All Fields] OR ("metabolic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "metabolic disorders"[All Fields])
- "meal schedules"[All Fields] AND ("metabolic diseases"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "metabolic diseases"[All Fields] OR ("metabolic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "metabolic disorders"[All Fields])
- "circadian disruption"[All Fields] AND ("metabolic diseases"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "metabolic diseases"[All Fields] OR ("metabolic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "metabolic disorders"[All Fields])
- "schedule feeding"[All Fields] AND (circadian[All Fields] AND disruption[All Fields]) "food schedule"[All Fields] AND ("metabolic diseases"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR

"metabolic diseases"[All Fields] OR ("metabolic"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "metabolic disorders"[All Fields]).

Período de cobertura:

La búsqueda se realizó en ocho meses, período extendido debido a que se abarcó más bases de datos, y se tuvo que iniciar el registro como investigador para el acceso a bases proporcionadas por el estado. Los ocho meses se dividieron en 2 etapas: de junio a setiembre 2015 y setiembre-diciembre 2016.

Otros requisitos: revistas, idioma

Además de artículos en revistas científicas, también se incluyeron aquellos publicados en publicaciones periódicas de distintas universidades, resúmenes de congresos y comentarios de expertos.

Como se mencionó en la descripción de los términos de búsqueda, se utilizaron tres idiomas, a fin de reducir en lo posible sesgos o limitaciones por ello.

4.2. Selección de la muestra. Población, muestra y muestreo.

Población:

Debido al reducido número de publicaciones en humanos, la selección de artículos inicialmente incluyó estudios prospectivos, de cohorte, transversales, además de ensayos clínicos no aleatorizados. Luego de la búsqueda se alcanzó 550 artículos. Sin embargo, para priorizar el nivel de evidencia se analizó finalmente ensayos clínicos.

A continuación se presenta el diagrama de flujo del modelo prisma del tratamiento que se tuvo a los artículos.

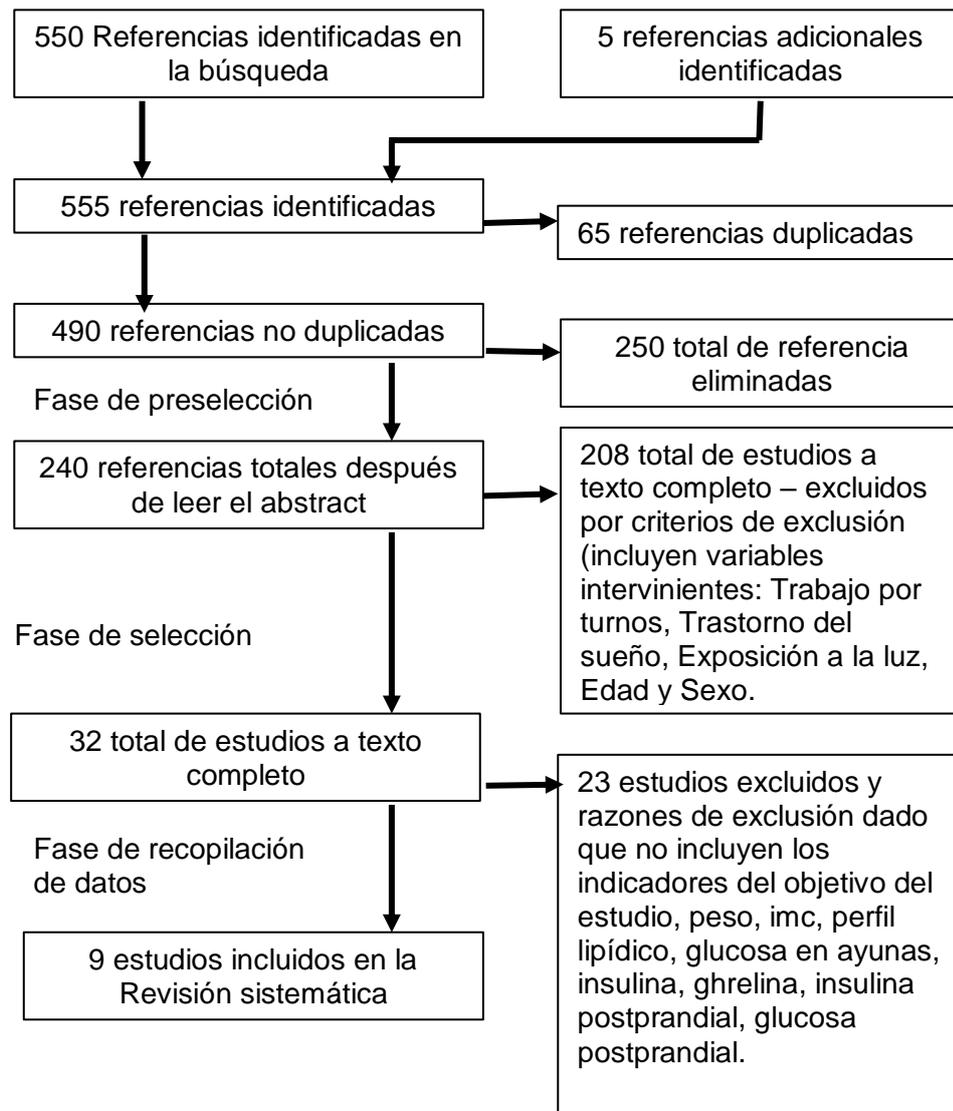


Ilustración 5. Diagrama de flujo de la Revisión sistemática.

Instrumentos:

Para la realización de esta revisión, se aplicó una estrategia de búsqueda sistemática con descriptores obtenidos de MeSH y DeCS, que respondieron la pregunta de investigación. Asimismo, se utilizó un formato para la evaluación y recolección de datos publicado en Pubmed, por la Agency for health care research and quality, que evaluó la validez y confiabilidad de los instrumentos utilizados para asesorar las pruebas de calidad de distintas producciones científicas.

Todos los artículos para el análisis pasaron por las pruebas de calidad y evaluación de sesgos, con los que se elaboró cuadros resumen de los datos más relevantes para su interpretación.

4.3. Variables de estudio

Variable Independiente

- Horario de Alimentación

Variable Dependiente

- Desórdenes metabólicos y obesidad

Indicadores:

- PESO
- IMC
- PERFIL LIPÍDICO
- GLUCOSA EN AYUNAS
- INSULINA
- GRELINA
- INSULINA POSTPRANDIAL
- GLUCOSA POSTPRANDIAL

Variables Intervinientes o confusoras

- Trabajo por turnos
- Trastorno del sueño
- Exposición a la luz
- Edad
- Sexo

4.4. Operacionalización de variables

Tabla 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicadores
Horario de Alimentación (V.I.)	Horario, se refiere lo que relativo a las horas, tiempo durante el cual se realiza una acción o actividad de forma regular o habitual ⁽³³³⁾ . Alimentación, acción de alimentarse , o conjunto de cosas que se toman como alimentos ⁽³³⁴⁾ . Horario de Alimentación: tiempo en el cual es habitual la ingesta de alimentos.		Hora, tiempo	Tiempos indicados en los estudios
Desórdenes metabólicos (V.D.)	Los desórdenes metabólicos o trastornos en el metabolismo se produce cuando hay reacciones químicas anormales en el cuerpo que no permiten que se produzcan las sustancias que el cuerpo necesita, algunos afectan la descomposición de los aminoácidos, los carbohidratos o los lípidos ⁽³³⁵⁾ .			
Obesidad (V.D.)	La obesidad está definida como exceso de grasa corporal , en donde el IMC es igual o mayor a 30. ⁽²⁴⁾		Razón	Número decimal
Peso (V.D.)	El peso se refiere a lo que se necesita para equilibrar en la balanza un cuerpo determinado. ⁽³³⁶⁾		Razón	Número decimal
IMC (V.D.)	Se define como índice de masa corporal que se calcula como, el peso en kilos entre la talla en metros al cuadrado. ⁽³³⁷⁾	IMC < 18,5 IMC 18,5 a 24,9 IMC 25,0 a 29,9 IMC 30,0 a 39,9 IMC > de 40	Razón	Número decimal
Perfil lipídico (V.D.)	El perfil lipídico es un grupo de exámenes de sangre que mide el colesterol y los triglicéridos en la sangre. ⁽³³⁸⁾		Razón	Número decimal
glucosa en ayunas (V.D.)	La prueba de tolerancia a la glucosa en ayunas es la forma más simple y rápida de medir la glucosa en la sangre y diagnosticar la diabetes. En ayunas significa que la persona no ha comido ni bebido nada (excepto agua) durante 8 a 12 horas antes del examen. ⁽³³⁹⁾	A1C: < 7,0% Glucosa pre: 70–130 mg/dl (5,0-7,2 mmol/l) Glucosa post: < 180 mg/dl (< 10,0 mmol/l)	Razón	Número decimal
Insulina (V.D.)	Hormona elaborada por las células de los islotes del páncreas. La insulina controla la cantidad de azúcar en la sangre al almacenarla en las células, donde el cuerpo la puede usar como fuente de energía. ⁽³⁴⁰⁾		Razón	Número decimal
Ghrelina (V.D.)	Es una hormona gástrica del hambre, que aumenta en el ayuno y se inhibe al ingerir alimentos, activa la hormona del crecimiento. ⁽³⁴¹⁾		Razón	Número entero

Insulina Postprandial (V.D.)	Es el incremento de insulina posterior a la ingesta de glucosa.	Razón	Número entero
Glucosa Postprandial (V.D.)	Es el incremento de glucosa en sangre posterior al consumo de carbohidratos.	Razón	Número entero
Trabajo por turnos (V.C.)	Trabajos que consisten en horarios rotativos, que podrían incluir turnos nocturnos.	Razón	Números enteros
Trastorno del sueño (V.C.)	Los trastornos del sueño son problemas relacionados con dormir. Estos incluyen dificultades para conciliar el sueño o permanecer dormido, quedarse dormido en momentos inapropiados, dormir demasiado y conductas anormales durante el sueño. ⁽³⁴²⁾		
Exposición a la luz (V.C.)	Se define como estar expuesta a la luz, sea natural o artificial. Siendo la artificial durante la fase nocturna como factor de alteración circadiana.		
Edad (V.C.)	Tiempo que ha vivido una persona, desde su nacimiento en años. ⁽³³⁶⁾	Razón	Número entero
Sexo (V.C.)	Los géneros de los pacientes, femenino y masculino.	Nominal (dicotómica)	Femenino Masculino

Fuente: Elaboración propia.

4.5. Recolección de Datos

Luego de la búsqueda se encontraron en total 550 artículos relacionados, que posterior a la aplicación de los criterios de evaluación, la eliminación de duplicados, descartados posterior a la lectura de los títulos, y posterior a la lectura del abstract, nos encontramos con una población de 32 estudios aplicados en humanos. De los que, se eligió 9 ensayos clínicos que incluyeron los indicadores objetivo para el análisis.

De esta muestra se recolectó para la base de datos:

- Tipo de artículo y año de publicación
- Diseño del estudio
- Característica de la intervención
- Características del grupo control
- Tamaño de la muestra
- Resultados
- Evaluación de sesgo

Los estudios a incluir son de distintas metodologías, debido a que los ensayos clínicos realizados en humanos son muy escasos y algunos recién en fase de reclutamiento.

Los criterios utilizados para este propósito se muestran a continuación:

Criterios de Inclusión:

- Población: Hombres y mujeres
- Edad: adulta

Criterios de exclusión:

- Niños y adolescentes
- Presencia de enfermedades como; insuficiencia renal, falla hepática, y desórdenes tiroideos.

4.6. Procedimientos

Una vez que se realizó la definición del objetivo de investigación y la búsqueda de evidencias científicas con bases de datos científicas, y el uso de palabras clave utilizadas en la búsqueda, utilizando los criterios de exclusión e inclusión, se evaluó la calidad de los estudios mediante los instrumentos de investigación adjuntados en anexos, luego se recogió los datos, se hizo el registro de las características de los mismos. Al final se redactaron las conclusiones y recomendaciones.

4.7. Análisis de datos

Luego de la recolección de los artículos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, así como por su riesgo de sesgo y calidad. Se trató de unir de forma cuantitativa los datos, a fin de la realización de un meta análisis. Sin embargo, debido al poco número de ensayos clínicos realizados en humanos, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de diferentes metodologías, cruzados, paralelos, un ciego y doble ciego. Por ello, se analizó el nivel de significancia de los resultados para dar respuesta a las hipótesis planteadas.

V. RESULTADOS

Entre los ensayos clínicos obtenidos, la metodología varía desde aleatorizados, aleatorizados cruzados, paralelos, aleatorios sin grupo control, por lo que no se logró homogenizar los datos con el fin de extraer un análisis cuantitativo para la obtención de un Meta análisis. La población también fue variable como se observará en la tabla condiciones demográficas de la población de estudio, Tabla N°3. Entre el número de adultos, se han evaluado grupos desde 6 hasta 193 participantes. Además, se conformaron por adultos entre 21 y 70 años. Asimismo, las intervenciones se realizaron en pacientes sanos, con sobrepeso, obesidad, pre-diabéticos o diabéticos. Entre los indicadores evaluados, están antropométricos y bioquímicos. Del primero se consideró para la presente investigación peso, índice de masa corporal, y circunferencia de cintura. Dentro de los bioquímicos, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, glucosa en ayunas, insulina, ghrelina, así como las respuestas postprandiales.

Después del análisis de artículos recolectados, se encontró que nueve evaluaron indicadores que permiten dar solución a los objetivos de la presente investigación, además de cumplir con los criterios de inclusión. Sin embargo, dado que no en todos los artículos hemos encontrado las mismas variables, se ha dividido aquellos que analizaron en conjunto reducción de medidas antropométricas, como de perfil lipídico y glucémico, de aquellos que analizaron únicamente tolerancia a la glucosa y variables circadianas como cortisol, y que efecto produce el horario de alimentación. Los resultados de dichas investigaciones se encuentran resumidos en siguiente Tabla n°4 y 5.

En primer lugar, podemos afirmar que la reducción del peso es mayor significativamente en aquellas intervenciones que además de controlar el contenido calórico, reducen la ingesta de alimentos por la noche. En una intervención de Hibi analizada en la presente investigación, realizada en mujeres sanas, se midió la oxidación de las grasas. En ellas se encontró que el consumo de un snack con un promedio de 192kcal es capaz de reducir significativamente la oxidación de las grasas ($p \leq 0,05$), así como incrementar los niveles de colesterol total

($p \leq 0,001$) y colesterol HDL ($p \leq 0,05$), si es que es consumido en la fase o ciclo de sueño/ayuno, es decir alrededor de las 23:00 h. Por otro lado, este mismo snack, consumido en la fase de vigilia/alimentación, no produce cambios en el perfil lipídico u oxidación de las grasas.

Así mismo, Jacobowicz, ha encontrado que en mujeres con obesidad la distribución de los macronutrientes durante el día, influye no sólo en la pérdida de peso, sino en el control del efecto rebote. Tal es así que en su intervención, estableció el mismo aporte calórico en ambos grupos, con la diferencia que en uno de ellos el desayuno representó el 50% de las calorías del día y se comparó con una cena del mismo aporte. Cabe destacar, que ambos grupos inicialmente perdieron peso. Sin embargo, quienes recibieron el mayor aporte energético en el desayuno, los efectos sobre el peso y valores bioquímicos de lípidos y glucosa fueron mucho más benéficos, e incluso más significativos. Además, en aquellos en los que la cena aportó mayor valor energético, incrementaron triglicéridos en un promedio de 14,6%, tuvieron reducción del colesterol total pero no significativa, a comparación del primer grupo ($p \leq 0,05$). Incluso no resultó en un incremento del colesterol HDL. Un aspecto interesante, son los niveles de las hormonas del apetito, pues en el grupo de desayuno (BF), observándose una reducción en insulina y ghrelina.

En el mismo contexto, Madjd y colaboradores, analizó la diferencia entre una dieta con el mayor aporte calórico en el almuerzo (LM) o en la cena (DM) en jóvenes con IMC entre 27 y 35 kg/m². Al igual que lo observado en el estudio anterior, si en la cena se consume el mayor aporte calórico, aunque el aporte energético sea el mismo, la pérdida de peso es más significativa en LM ($p \leq 0,001$), así como en la reducción del índice HOMA-IR, Hb1Ac e Insulina. En los otros indicadores, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, las reducciones fueron igual de significativas en ambos grupos. Cabe destacar que el período de intervención fue de doce semanas, al igual que en el estudio anterior.

Por otro lado, Yoshizaki y colaboradores, estudio a un grupo particular de jóvenes, pues tendían a saltarse el desayuno. Se les agrupó en consumidores temprano (EM), cuya ventana de alimentación se daba entre las ocho de la mañana y las seis de la tarde, mientras que los

consumidores tardíos (LM), tenían un horario de alimentación entre una de la tarde y las once de la noche. En un período de dos semanas. Se observó que el primer grupo logró reducciones significativas de colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL, incluso un incremento de HDL aunque no significativo. Los clasificados como consumidores tardíos no tuvieron cambios en sus indicadores de perfil lipídico.

En otro estudio, realizado también por Jacobowicz y colaboradores en 193 hombres y mujeres con obesidad pero sin diabetes. Comparó esta vez la composición de macronutrientes en el desayuno. Estableció dos grupos, el primero con un alto contenido de carbohidratos y proteínas en el desayuno (HCPb), el segundo con un bajo aporte de carbohidratos en la misma comida (LCb). El período de intervención fue de 16 semanas, aunque posteriormente se hizo un seguimiento a las treinta y dos semanas. En las primeras dieciséis semanas, ambos grupos redujeron peso, colesterol total, triglicéridos, LDL, glucosa en ayunas, insulina y ghrelina. Sin embargo, al seguimiento en la semana 32, el grupo que consumió un desayuno bajo en carbohidratos incrementó de peso de forma significativa ($p \leq 0,001$), a diferencia de quienes tuvieron un desayuno con un alto contenido de carbohidratos, quienes mantuvieron la pérdida de peso, e incluso perdieron aún más peso ($p \leq 0,001$). Si observamos los demás indicadores se este último grupo incrementó además el colesterol HDL, mientras que en LCb, se redujo, ambos en forma significativa ($p \leq 0,001$). Los mismo fue observado en los indicadores de colesterol total, triglicéridos, glucosa en ayunas, es más también en insulina y ghrelina.

Asimismo, Kahleova y colaboradores, comparó la ingesta de 6 comidas al día (A6), y dos comidas al día (B2) en los indicadores señalados. En este caso fueron 54 participantes hombre y mujeres diabéticos con hemoglobina glicosilada entre 6 y 11,8%, adultos, con un IMC entre 27 y 50 kg/m². Después de doce semanas, con dietas hipocalóricas. Se observó una reducción significativa de peso, circunferencia de cintura en ambos grupos ($p \leq 0,001$). Sin embargo en mayor medida en el grupo B2. Lo mismo fue observado en el indicador de glucosa en ayunas, con una disminución promedio de -8,47 mg/dl en A6 y de -14,05 mg/dl en el grupo B2. Sólo en triglicéridos y colesterol LDL se observó una

disminución más significativa en el grupo con seis comidas al día ($p \leq 0,01$), a diferencia del grupo con dos comidas ($p \leq 0,05$).

Por otro lado, en los siguientes estudios los indicadores principales fueron la glicemia postprandial y tolerancia a la glucosa en los diferentes horarios de alimentación. El primero de ellos, Morgan y colaboradores, comparó comidas con el mismo aporte energético, pero lo dividió en alto índice glicémico, en promedio de 84 (HGI) y de bajo índice glicémico con un promedio de 34 (LGI). Los participantes eran jóvenes hombres y mujeres, con un IMC normal. Se observó que una comida de alto índice glicémico produce respuestas a la glucosa e insulina mucho más elevadas en la tarde/noche que en el día. Incluso en los niveles de HOMA postprandial. Las respuestas fueron medidas de acuerdo al análisis de área debajo de la curva, en las que se observó respuestas significativamente menores con la comida de bajo índice glicémico, especialmente comparadas con la respuesta en la tarde/noche ($p \leq 0,05$). Se observó que los niveles de insulina postprandial en el grupo de alto índice glicémico alcanzo en promedio 1142 ± 230 , mientras que en el segundo grupo LGI, se obtuvo en promedio 668 ± 156 .

El segundo estudio incluido es el realizado también por Jacubowicz en adultos diabéticos con tratamiento de metformina. En los que se brindó una dieta isocalórica. La diferencia entre grupos fue el aporte calórico en el desayuno y cena. En el primero, el desayuno aportó 704 kcal, y la cena 205 kcal (Bdiet), mientras que en el segundo el contenido energético se invirtió (Ddiet), el almuerzo fue de 630 kcal para ambos grupos. Se observó que el grupo Bdiet tuvo un incremento general de los niveles de GLP-1 y de insulina, lo que se encuentra relacionado con la reducción de hiperglicemia a lo largo del día.

En el último de ello, es el analizado por Bandín y colaboradores, en 32 varones con IMC normales. Fueron divididos en dos grupos, aquellos en los que el almuerzo se dio a la 13:00 h, fueron clasificados como consumidores tempranos (EE) y el segundo grupo, se denominó consumidores tardíos, cuyo almuerzo se dio a las 16:30 h. En el primer grupo se observó valores significativamente menores en glucosa postprandial, siendo en promedio $70 \pm 32,9$ en EE y $102,6 \pm 30,8$ en el

segundo grupo LE. Adicionalmente, se midió los niveles de cortisol en las mañanas (CMn) y cortisol en la tarde/noche (CEv). En el grupo de consumidores tempranos se encontró una disminución significativa del cortisol en ambos indicadores ($p \leq 0,01$), lo contrario fue observado en el grupo LE, pues los niveles de cortisol se incrementaron significativamente tanto en los niveles diurnos como nocturnos ($p \leq 0,01$).

Tabla 2. Características de las poblaciones de estudio 1.

	Hibi et al (2013)		Jakubowicz et al (2013)				Kahleova et al (2014)		Jakubowicz et al (2012)				Madjd et al (2016)				Yoshizaki et al (2013)			
	V.ini	SD	BF	SD	DG	SD	V.ini	SD	HCPb	SD	LCb	SD	DM	SD	LM	SD	GC	SD	EM	SD
Número (n)	13	M	46	M	47	M	54	29H	96	HM	97	HM	40	M	40	M	6	H	8	H
Edad, años	23	1	45,1	1,1	46,5	1	59,4	7					33,3	6,71	33,9	7,3	21,8	0,6	21	0,4
Peso (kg)	54,1	6,29	86,5	0,7	87,1	0,7	94,1	15,5	91	9,8	90	9,2	83,5	6,98	84	7,3	64,8	3,9	65	3,4
BMI(kg/m2)	20,6	2,6	32,3	0,2	32,2	0,2	32,6	4,9	32	1,9	32	2	32,1	2,31	32,2	2,2	23,1	1,4	22	1,2
Grasa corporal	28,3	8,3															15,2	2,3	16	2
WC (cm)			110	0,4	111	0,41			111	3,1	110	3,2	101	8,3	100	8				
TC (mg/dl)	155	26	216	2,4	220	2,5			212	17,6	212	20	176	18,56	177	18	168	14	185	3
HDL (mg/dl)	56	7	46,5	0,6	47,6	0,7			46	5,3	47	5,3	46,4	5,03	47,2	6,6	62	5	61	6
LDL (mg/dl)	81	20	133	2,4	137	2,5			157	17,4	156	21	102	18,94	103	21	101	12	119	7
TAG(mg/dl)	77	16	180	2,6	178	3,6			174	17,6	175	23	138	21	137	24	65	7	78	7
FG(mg/dl)	89	3	94,6	0,9	92,9	0,7			94	7	95	7,4	90,4	7,21	90,6	7,6	87	3	88	1
Insulina (uIU/ml)	5,54	2,61	20,2	0,4	18,6	0,5			22	3,6	22	3,6	13,7	2,34	14	2,9	3,7	0,3	4,8	0,7
Ghrelin (pg/ml)			569	6	565	6			301	35,9	351	27								
HOMA-IR	0,72		4,7	0,1	4,3	0,1			5	0,9	5,1	0,9	3,07	0,64	3,16	0,4	0,79	0,09	1,1	0,2
HOMA-B (%)	77,8		239	8	229	8											56,6	6,7	72	11

A randomized crossover / 2 intervenciones de (13d) 2w washout DT (10:00 h) Y NT (23:00 h)

A randomized, open-label, parallel-arm with one of the two dietary advice / desayuno 8:00 h , Almuerzo 13:00 h, Cena 19:00 h)

A randomized crossover study design wk 0, 12, switch 12wk B2: D(6:00-10:00 h) L(12:00 – 16:00 h)

A randomized, treatment controlled, open clinical trial, 2 isocaloric diets, different composition and meal timing, M(1600 kcal, F 1400 kcal)

A 2- arm randomized clinical trial, DM (Main meal D),LM(Main Meal Lunch) 50% , 20% calorie intake

Parallel trial con 2 sem de intervención, GC=6, EM=8

SD (Desviación estándar), BMI (Índice de Masa corporal), WC (circunferencia de cintura), TC (colesterol total), TAG (Triglicéridos), FG (Glucosa en ayunas), V.ini (Valor Inicial), BF (Grupo desayuno), DG (Grupo cena), HCPb (Grupo con Alto contenido Carbohidratos y proteínas), LCb (Bajo nivel de carbohidratos), DM (Comida principal Cena), LM (Comida principal almuerzo), GC (Grupo control), EM (Grupo de horario temprano).

Tabla 3. Características de la población de estudio 2.

	Morgan et al (2012)			Jakubowicz et al (2015)				Bandín et al (2015)					
	V.ini		SD	V.ini		SD	Total	SD	P1	SD	P2	SD	
Número (n)	6	4H	2M	18	8H	10M	32	M	10		22		
Edad, años	30	4,3		57,8	4,7		24	4	26	4	24	4	
Peso (kg)				76,8	13,5		61,2	8,11	61,17	8,37	61,26	8,23	
BMI(kg/m2)	21,6	1,3		28,1	2,9		22,9	2,64	22,54	2,05	23,19	2,99	
Grasa corporal (%)								26,2	6,11	27,07	6,1	25,61	6,25
WC (cm)				94	5,8		76,2	6,65	73,75	5,65	77,68	6,95	
Syst BP (mmHg)				131	7,2								
Diast BP (mmHg)				80,6	7,46								
FG(mg/dl)				130	9								
HbA1c (%)				7,6	0,4								
Insulina (uIU/ml)				7,09	1,29								
Metodología	A four-way randomized crossover study			A randomized, open label, crossover study design (7d)				Two randomized and crossover trials, 2 semanas por protocolo					

V.ini (Valor inicial), **H** (Hombres), **M** (Mujeres), **SD** (Desviación estándar), **P1** (Protocolo 1), **P2** (Protocolo 2), **BMI** (índice de Masa corporal), **SystBP** (Presión arterial sistólica), **DiastBP** (Presión arterial diastólica), **FG** (Glucosa en ayunas), **HbA1c** (Hemoglobina glicosilada).

Tabla 4-a. Efectos del horario de alimentación en la obesidad y desórdenes metabólicos relacionados de la población 1.

Referencia	Objeto de Estudio	Participantes	Intervención	PESO IMC	WC	TG	TC	FG	LDL	HDL	HOMA IR	Hb1Ac	In	Gh
Hibi, M. et al. (2013) ⁽²⁰⁾	Examinar los efectos del consumo de snacks en la noche sobre el metabolismo energético	N=11 M Edad 23±1a, IMC 20,6 ± 2,6 kg/m ²	Dos grupos: Se incorporó un snack de 192,4± 18,3 kcal a las 10:00 h o a las 23:00 h 2 Sem	S/C NTFO* ↓ 51,4±14,2 ↓ 45,8±14	∅	DT _{S/C} NT↑ ^{NS} 77±16 84±7	DT _{S/C} NT↑ ^{**} 155±26 161±9	S/C	↓DT _{NS} 81±20 76±6 NT↑ [*] 83±7	DT↑ ^{NS} NT↑ ^{NS}	∅	∅	∅	∅
Jakubowicz, D. et al. (2013) ^(343,344)	Comparar la pérdida de peso con una ingesta calórica alta en el desayuno vs en la cena.	N=74 M Edad 45,8±7,1a, IMC: 32±1,8 kg/m ² . No diabéticas	Dos grupos con dietas Isocalóricas(1400 kcal) BF=38(700, 500 y 200 kcal) DG=36(200, 500, 700 kcal) para el Desayuno(8:00 h), almuerzo(13:00 h) y cena (19:00 h) respectivamente 12 Sem	BF↓ ^{***} -11% DG↓ [*] -4%	BF↓ ^{***} -7,9% DG↓ [*] -3,2%	BF↓ ^{***} -33,6% DG↑ [*] +14,6%	BF↓ [*] -5,4% DG↓ ^{NS} -4,2%	BF↓ ^{***} -11,5% DG↓ [*] -4,2%	BF↓ ^{NS} 5,8% S/C	BF↑ [*] -57% DG↓ [*] -32,5%	∅	BF↓ ^{***} -51% DG↓ [*] -29%	BF↓ ^{***} -9% DG↓ [*] -4,9%	
Madjd et al. (2016) ⁽³⁴⁵⁾	Comparar el efecto de un consumo energético alto en el almuerzo vs en la cena	N= 80 M Edad 18-45 a IMC: 27-35 kg/m ²	Dos grupos con dietas hipo energéticas DM=40(comida principal en la cena) y LM=40 (comida principal en el almuerzo) 12 Sem	DM↓ ^{**} LM↓ ^{***}	DM↓ ^{***} LM↓ ^{***}	DM↓ ^{***} LM↓ ^{***}	DM↓ ^{***} LM↓ ^{***}	DM↓ ^{***} LM↓ ^{***}	DM↓ ^{***} LM↓ ^{***}	DM↑ [*] LM↑ [*]	DM↓ ^{**} LM↓ ^{***}	DM↓ ^{**} LM↓ ^{***}	DM↓ ^{**} LM↓ ^{***}	∅

(*) p ≤ 0,05 (**) p ≤ 0,01. (***) p ≤ 0,001 **WC (Circunferencia de cintura), TG (Triglicéridos), TC (Colesterol total), FG (Glucosa en ayunas), HOMA-IR (índice Homa) Hb1Ac (Hemoglobina glicosilada), In (Insulina), Gh (Ghrelina), NTFO (Oxidación nocturna de las grasas)**
PP → Postprandial, NS → No significativo, ∅: No se midió

Tabla 4-b. Efectos del horario de alimentación en la obesidad y desórdenes metabólicos relacionados de la población 1.

Referencia	Objeto de Estudio	Participantes	Intervención	PESO IMC	WC cm	TG mg/dl	TC mg/dl	FG mg/dl	LDL mg/dl	HDL mg/dl	HOMA IR	Hb1 AC	In uIU	Gh		
Yoshizaki, Takahiro et al. (2013) ⁽³⁴⁶⁾	Investigar si el horario de alimentación temprano en el día afecta la fase circadiana del sistema nervioso autónomo cardíaco y los niveles séricos de lípidos.	N=14 H Edad 21,4±0,5 ^a c/ hábito regular de saltarse el desayuno	Dos grupos: se les brindó 3 comidas al día, de acuerdo a sus requerimientos (H&B, FA: 1,5) 60%CHO, 25%G y 15%Proteína. EM=8 (8:00 h, 13:00 h y 18:00 h) LE=6 (13:00 h, 18:00 h y 23:00 h), como grupo control. 2 semanas	S/C	∅	EM * ↓	EM * ↓	S/C	EM * ↓	EM NS ↑	∅	∅	∅	∅		
						-9,4± 2,2 mg/dl	-23,6 +4,2 mg/dl		-22,4 +2,2 mg/dl							
Jakubowicz, Daniela et al. (2012) ⁽²³⁾	Investigar si un incremento en el contenido de carbohidratos y proteínas en el desayuno, puede reducir los cambios compensatorios posteriores a la restricción calórica y así prevenir la recaída a la obesidad	N= 193 H Y M, sedentarios, no diabéticos. Edad: 47 ± 7 años, IMC: 32,2 ± 1,0 kg/m2.	Se dividieron en dos grupos con dietas isocalóricas H=1600 kcal, M=1400 kcal HCPb Alto contenido de CHO y proteínas al desayuno, LCb Bajo contenido de carbohidratos 32 semanas	S16 HCPb ** ↓	S16 HCPb * ↓	S16 HCPb * ↓	S16 HCPb * ↓	S16 HCPb * ↓	S16 HCPb * ↓	S16 HCPb * ↑	S16 HCPb * ↓	∅	S16 HCPb * ↓	S16 HCPb * ↓		
				LCb ↓ ** ↓	LCb ↓ * ↓	LCb ↓ ** ↓	LCb ↓ * ↓	LCb ↓ * ↓	LCb ↓ * ↓	LCb ↓ ** ↓	LCb ↓ * ↓	LCb ↓ * ↓	LCb ↓ * ↓	LCb ↓ * ↓	LCb ↓ * ↓	
				S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***	S32 HCPb ↓ ***
				LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↓ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***	LCb ↑ ***
Kahleova, Hana et al. (2014) ⁽³⁴⁷⁾	Comparar el efecto de 6 comidas (A6) vs 2 comidas al día (B2) (Desayuno y almuerzo) en el peso corporal y resistencia a la insulina.	N= 54 H y M DM2, HbA1c 6-11.8% Edad: 30-70 ^a IMC 27-50 kg/m2 C/tratamiento	Se dividieron en dos regímenes alimenticios hipocalóricos n=27, A6, y n=27 a B2. individuales del requerimiento energético para ambos regímenes 12 semanas	A6 *** -0,82 ↓ (-0,94) -0,69)	A6 *** -1,37 ↓ (-2,01) -0,73)	A6 ** -24,5 ↓ (-34,12) -14,88)	A6 NS ↓	A6 *** -8,47 ↓ (-10,27) -6,49)	A6 ** -3,09 ↓ (-5,8) -0,39)	A6 NS ↑	∅	∅	A6 * -0,10 ↓ (-0,17) -0,03)	∅		
				B2 *** -1,23 ↓ (-1,40) -1,17)	B2 *** -5,14 ↓ (-5,78) -4,50)	B2 * -14,88 ↓ (-24,5) -5,25)	B2 NS ↓	B2 *** -14,05 ↓ (-16,03) -12,25)	B2 * -2,32 ↓ (-5,03) -0,39)	B2 NS ↑		B2 * -0,11 ↓ (-0,18) -0,04)				

(*) p ≤ 0,05 (**) p ≤ 0,01. (***) p ≤ 0,001 WC (Circunferencia de cintura), TG (Triglicéridos), TC (Colesterol total), FG (Glucosa en ayunas), HOMA-IR (índice Homa) Hb1Ac (Hemoglobina glicosilada), In (Insulina), Gh (Ghrelina) PP → Postprandial, NS → No significativo, ∅: No se midió

Tabla 5. Efectos del horario de alimentación sobre la glicemia postprandial y tolerancia a la glucosa de la población 2.

Referencia	Objeto de Estudio	Participantes	Intervención	AUC G	AUC IN	PP TG	HOMA PP	tGLP-1	iGLP-1
Morgan, L. et al. (2012) ⁽³⁴⁸⁾	Comparar el efecto metabólico, de variar el índice glicémico y el horario en que se consumió la mayor parte del contenido energético.	N= 6 4 H y 2 M Edad: 30 \pm 4,3 IMC: 21,6 \pm 1,3 Unidad: mmol/lxh	Comidas isocalóricas (2000kcal), de bajo y alto índice glicémico, con 60% de energía consumida HGI (PromGI 84)am / HGI pm LGI (PromGI 34)am / LGI pm D(09:30 h), A(13:30 h) y C(20:30 h) 4 intervenciones cada 7 días	HGI \uparrow am* 110 \pm 1,1 pm* 116 \pm 3,9 LGI \downarrow am* 104 \pm 1,3 pm* 106 \pm 3,9	HGI am 951 \pm 188 pm 1142 \pm 230 LGI \downarrow am* 753 \pm 134 pm* 668* \pm 156	NS NS	HGI am 17,1 \pm 3,9 pm 24,2 \pm 5,6 LGI am* 6,1 \pm 1,4 pm* 6,6 \pm 1,8	\emptyset	\emptyset
Jakubowicz, D. et al. (2015) ⁽³⁴⁹⁾	Comparar el efecto de un consumo energético alto en el desayuno, y de bajo contenido calórico en la cena sobre la glicemia en diabéticos tipo 2.	N=18 H y M Edad 30-70 ^a IMC: 28,1 \pm 2,9 Diabéticas c/tratamiento de metformina Unidad: mmol/lxmin	Dos grupos: Composición de la dieta: Bdiet: D 704 kcal, A 630 kcal, C 205 kcal Ddiet: D 204 kcal, A 630kcal, C 705 kcal D(8:00 h), A(13:00 h) y C(19:00 h) 6 días con un intermedio de 2 semanas	D Bd \downarrow *** -24% A Bd \downarrow *** -21% 180'	D Bd \uparrow *** +11% A Bd \uparrow *** +23% 180'	\emptyset	\emptyset	D Bd \uparrow *** +29% A Bd \uparrow *** +26% 180'	D Bd \uparrow *** +18% A Bd \uparrow *** +16% 180'
Bandín, C. et al. (2015) ⁽³⁵⁰⁾	Investigar los efectos del cambio en el horario de alimentación en la tolerancia a la glucosa, gasto energético y variables circadianas.	N=32 M IMC: 22,9 \pm 2,6 Unidad: mmol/lxh	Dos grupos: Protocolo 1 (P1)=10, Protocolo 2 (P2)=22 EE= Almuerzo 13:00 h LE= Almuerzo 16:30 h 14 días con 1 semana de diferencia entre procedimientos Se midió cortisol nmoll ⁻¹	EE \downarrow ** 70 \pm 32,9 LE \uparrow ** 102,6 \pm 30,8	CMn(nmoll ⁻¹) EE \downarrow ** 33,39 \pm 17,42 LE \uparrow ** 22,11 \pm 10,5	\emptyset	CEv(nmoll ⁻¹) EE \downarrow ** 17,97 \pm 6,92 LE \uparrow ** 13,32 \pm 5,39	\emptyset	\emptyset

(*) $p \leq 0,05$ (**) $p \leq 0,01$. (***) $p \leq 0,001$ AUC (Área de bajo en la curva), PP (Postprandial), G (Glucosa), HOMA-PP (índice Homa Postprandial), In (Insulina), CMn (Cortisol diurno), CEv (Cortisol durante la tarde), iGLP-1 (Intact glucagon-like peptide-1), tGLP-1 (Total glucagon-like peptide-1). PP → Postprandial, NS → No significativo, \emptyset : No se midió

VI. DISCUSIÓN

La reducción en la beta oxidación encontrada por Hibi y colaboradores en mujeres sanas, podría ser indicativo de que la alimentación nocturna es un factor de riesgo para aumento de tejido adiposo. Este resultado, no difieren de lo observado en niños de un año a dos, que fueron estudiados por Seng Cheng y colaboradores, en los que la ingesta de alimentos mayoritariamente nocturna (de 19:00 h a 06:59 h) es considerada de riesgo por el incremento en adiposidad, índice de masa corporal de acuerdo a z score. Así como el aumento del riesgo de sobrepeso en la primera infancia⁽³⁵¹⁾.

Dicha alteración en la oxidación de las grasas, podría ser uno de los motivos por los que el control energético y de horario impacta sobre el peso corporal e indicadores metabólicos, como los observados por Jakubowicz en uno de los tres ensayos clínicos analizados. En este caso, la aplicación de un régimen hipocalórico de 1400 kcal, se realizó en mujeres obesas no diabéticas, por un período de doce semanas, a las que se les dividió en dos grupos. Uno de ellos recibió el mayor aporte calórico (50%) en el desayuno a las 8:00 h y el otro en la cena (19:00 h), el almuerzo fue de igual contenido calórico en ambos grupos (13:00 h). Ambos perdieron peso, y redujeron circunferencia de cintura, sin embargo, en el grupo de mayor aporte calórico en el desayuno la disminución fue de 11% y 7,9% en estas medidas antropométricas, lo que resultó significativamente mayor ($p \leq 0,001$) al segundo grupo con reducciones de 4 y 3,2% respectivamente.

Si analizamos que el mayor aporte calórico se dio principalmente antes de la cena, podemos comparar estos resultados con los obtenidos por Garaulet en los que se observó que quienes consumieron el almuerzo antes de las 15:00 h, perdieron significativamente más peso que aquellos que almorzaron después de las 15:00 h ($p \leq 0,05$)⁽¹⁶⁾ considerándose clave para la pérdida de peso que el mayor consumo calórico se de en la fase activa. Resultados en horarios similares se observaron en estudios longitudinales. Entre ellos el realizado por Marinac y colaboradores, en los que se encontró una asociación entre el consumo de más del 30% de las calorías después de las 5pm y el incremento de en los niveles de indicadores inflamatorios como proteína C reactiva e índice Homa-IR. Es más, se determinó que por cada

10% adicional de consumo calórico después de las cinco de la tarde, se incrementa en un punto dichos indicadores⁽³⁵²⁾. Incluso, la restricción o control del horario de alimentación ha mostrado en ratones, enlentecer el crecimiento tumoral⁽³⁵³⁾. Esta respuesta inflamatoria, característica del síndrome metabólico, es mediada por el sistema inmunológico, se incrementa por la desincronización del ritmo circadiano⁽⁹⁸⁾.

Asimismo, el horario de alimentación tendría una asociación con la ingesta total de calorías, como lo observado en los estudios antes mencionados, la alimentación nocturna, especialmente cercana a la hora de sueño. Ello, incrementaría el consumo energético, y por tanto produciría un aumento de peso corporal debido a una mayor frecuencia de consumo de alimentos, como lo explica Reid y colaboradores, a través de un análisis multivariado que controló variables como edad, sexo y duración del sueño⁽³⁵⁴⁾. Al igual que en los ensayos clínicos analizados, entre ellos, el de Madjd y colaboradores, si la comida principal es consumida en la cena, como en muchos países occidentales, aunque se controle el aporte energético la pérdida de peso es significativamente menor que si se diera en el almuerzo ($p \leq 0,001$).

Es así que, si analizamos el mayor aporte no sólo energético sino de carbohidratos y proteínas en el desayuno, en comparación con un aporte bajo de carbohidratos en esta misma comida, se encontraría diferencias significativas a largo plazo.

Entre los patrones de alimentación más prevalentes entre adultos, se encuentra el saltarse una comida, particularmente el desayuno. Por ello, se ha simulado, este comportamiento en ratones para observar los efectos sobre el metabolismo y ritmo circadiano. En ellos, con solo cuatro días de intervención, se observó una disrupción de los relojes periféricos, a través de cambios en la acrofase y un incremento de la lipogénesis. Que como lo observado anteriormente, incrementa el riesgo de obesidad⁽³⁵⁵⁾. Ello se debería a que, en la fase activa, la secreción de hormonas se dispone prioritariamente para la metabolización del mayor aporte calórico durante la misma. Al obviar la primera comida, entonces se concentra la distribución energética en los horarios que siguen hacia la fase nocturna o de descanso. Es en este último, donde se ha observado que no se tiene la misma respuesta a la glucosa, y que más bien se incrementa el tejido adiposo, tanto

a través del aumento en la lipogénesis, como la reducción de la oxidación de las grasas.

Por otro lado, la asociación entre la ingesta y la restricción del sueño, también ha sido observada, puesto que la privación del sueño, incrementaría la ingesta calórica al siguiente día. A partir de ello, se analizó en sujetos con sobrepeso y obesidad, los efectos de un día de sobreconsumo de alimentos, equivalente a un 30% adicional. Con ello, se comprobó que un día de incremento en el consumo de alimentos no tiene efectos sobre las concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres en el día. Sin embargo, incrementa significativamente los niveles de glucosa e insulina nocturna ($p=0,007$ y $p=0,003$ respectivamente) ⁽³⁵⁶⁾. Podemos afirmar entonces, que el incremento en el consumo de alimentos le sucede a la privación del sueño. Es así que si se prolonga la reducción del tiempo otorgado al descanso, se incrementará el consumo de energía y con ello una elevación de la predisposición al síndrome metabólico.

Así mismo, lo observado por Jakubowicz, en pacientes obesos sin diabetes dentro de los artículos considerados para análisis se observó la diferencia de modificar la distribución calórica a lo largo del día. En líneas generales, una dieta hipocalórica resultó en pérdida de peso, disminución de circunferencia de cintura, a las 16 semanas en ambos grupos. Sin embargo, a largo plazo, es decir a las 32 semanas, el grupo que consumió un bajo aporte de carbohidratos en el desayuno presentó un efecto rebote, casi alcanzando los valores previos a la intervención. Indicando además un incremento en los niveles de insulina y ghrelina. Por lo que podemos inferir que, si el aporte de proteínas y carbohidratos fuera mayor en el desayuno, se podría mejorar los niveles de ghrelina, disminuyendo así la sensación de hambre en lo que resta del día. Asimismo, tanto en el estudio descrito líneas arriba, como en lo observado tanto en humanos como en ratones, la respuesta a la glucosa es más eficiente durante la fase activa. Por tal motivo, si el consumo de carbohidratos es mayor en la tarde – noche, entonces resultará en incremento de la resistencia a la insulina. Incluso, además de las alteraciones en ghrelina e insulina, estudios en roedores, han observados cambios en la Leptina, considerada como una de las principales hormonas reguladoras de la ingesta de alimentos⁽²⁴⁶⁾.

Ello podría estar relacionado a lo encontrado por Sonnier, en pacientes pre diabéticos. Pues en ellos, se observa una intolerancia a la glucosa durante la tarde/noche, principalmente cuando el ritmo circadiano del cortisol es débil. A diferencia de su respuesta a la glucosa en las mañanas⁽³⁵⁷⁾, también se ha observado cambios en la ondulación circadiana de la insulina y Leptina⁽³⁵⁸⁾. Considerando este efecto, la alimentación nocturna en pacientes con pre diabetes, debería evitarse. Al mismo tiempo, esa misma alteración en la tolerancia a la glucosa, es observada también en sujetos sanos. De igual modo, Nikkhah, también sugiere limitar el consumo calórico en la noche⁽³⁵⁹⁾, sin embargo, recomienda además pequeñas comidas a lo largo del día. A pesar de no haberse obtenido resultados significativamente mejores en el incremento de la frecuencia de la ingesta.

En el artículo de Bandín, descrito en la tabla de los efectos del horario de alimentación en la glicemia postprandial y tolerancia a la glucosa, 32 participantes jóvenes, consumieron la misma preparación en dos horarios diferentes, a la 13:00 h y a las 16:30 h. Como resultado, la glucosa postprandial medida en área bajo la curva, en este último grupo fue de $102 \pm 30,8$, a diferencia de aquellos del grupo más temprano $70 \pm 32,9$ ($p \leq 0,001$). Por lo cual podemos inferir que, aún en individuos sanos existe una respuesta distinta a la glucosa durante la tarde/noche.

De igual forma, estudios en otros mamíferos han observado que el consumo irregular de alimentos, alteran la tolerancia a la glucosa. A pesar de utilizar comidas isocalóricas, la modificación de los horarios diariamente, durante seis semanas, modificó significativamente la respuesta de la insulina ($p < 0,05$)⁽³⁶⁰⁾, evaluada a través del área bajo la curva. Lo que nos indica la importancia de establecer horarios fijos para el consumo de alimentos.

Aquello, ha sido observado desde 1998, también en sujetos saludables, en los que la alimentación durante la noche en la simulación de un trabajo por turnos, y la composición de las comidas afectó igualmente la respuesta a la glucosa postprandial⁽³⁶¹⁾. Incluso, las modificaciones en el horario usual de alimentación, como en el caso de trabajos de turnos rotativos, modifica los ritmos diurnos de actividad y temperatura corporal en ratones, a los que se adelantó o retrasó en seis horas el horario de consumo de alimentos. Además, alteró los ritmos de glucosa en sangre y los niveles de triglicéridos, lo que incrementa los riesgos de desarrollar alteraciones metabólicas⁽³⁶²⁾. Es

más, en ratones expuestos a un ambiente similar al trabajo rotativo, se ha observado que produce además cambios neurológicos y comportamentales, como conductas de tipo ansioso⁽¹¹⁴⁾.

Cabe señalar además, que entre los resultados más resaltantes, se encuentra la modificación del perfil lipídico, cinco de los seis ensayos clínicos aleatorizados, encontraron diferencias significativas en la reducción de triglicéridos en sangre en quienes consumieron la mayor parte de sus calorías durante el día o fase activa.

Estos cambios fueron observados en intervenciones desde dos semanas de duración ($-9,4 \pm 2,2$ mg/dl) con un nivel de significancia de $p \leq 0,05$, de 12 semanas e incluso de 32 semanas, resultaron significativamente menores ($p \leq 0,001$, y $p \leq 0,001$ respectivamente), en comparación con los grupos de consumo de alimentos en la tarde/noche. Es más, aún si se controla el aporte calórico, el consumo de la mayor ingesta energética del día a las 19:00 h, se incrementó en 14.6% los triglicéridos en mujeres obesas ($p \leq 0,05$), como lo analizado en la tabla de resultados.

De igual modo, la restricción al acceso de alimentos a la fase activa en ratones, también resultó en una disminución del 50% de los niveles de triglicéridos hepáticos. Lo que nos indica que el horario de alimentación, afecta directamente la acumulación de triglicéridos hepáticos⁽²²⁵⁾. Es más, la desincronización producida tanto en ambientes simulados de trabajo rotativo, como alimentación en la fase de sueño, produce de forma temprana, una alteración en el gen reloj responsable del ritmo circadiano, mucho antes de la aparición de desórdenes metabólicos⁽⁹⁹⁾.

En cuanto a los niveles de colesterol total y LDL, en sólo dos semanas de consumo de snack a las 23:00 h. Ello, fue suficiente para incrementar significativamente ambos indicadores ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$). Algo semejante a lo observado como efecto rebote pasada las treinta y dos semanas de intervención si la cena es alta en carbohidratos.

Estos cambios en el peso e indicadores lipídicos, producidos por la alimentación nocturna, podría explicarse a través de lo observado en ratones, pues la modificación del horario de alimentación a la fase de descanso, produjo un incremento del tejido adiposo por gramo de alimento

consumido, además de una reducción de la tasa metabólica basal en un 8% producto de la alteración del metabolismo del músculo esquelético. Ello debido a cambios en la expresión de genes en hígado y músculo⁽³⁶³⁾. La inversión de los horarios de alimentación es capaz de alterar la sincronización del ritmo circadiano y afectar el metabolismo en tejidos como el músculo e hígado, lo que resultaría en un incremento del riesgo de obesidad. Incluso, en modelos animales esta desregulación del gen reloj, ha provocado alteraciones en el equilibrio del ácido biliar, simulando una enfermedad colestásica⁽³⁶⁴⁾.

Por otro lado, como el estudio realizado por Kahleova en la tabla de resultados, existe una diferencia entre el consumo de seis comidas versus dos comidas al día (desayuno y almuerzo). En este último, a pesar de tener la misma composición y contenido energético, resulta en una pérdida de peso, circunferencia de cintura y disminución de triglicéridos de manera significativamente mayor que el grupo de seis comidas, ($p < 0,001$; $p \leq 0,001$ y $p < 0,01$ respectivamente).

A pesar de la creencia de que a mayor frecuencia de alimentos, se obtendrá mayor pérdida de peso, esto no se encuentra validado por la evidencia encontrada. Así como en el estudio antes mencionado, otra investigación en adultos obesos, encontró que luego de ocho semanas de dieta resultó en una pérdida significativa de peso en ambos grupos, más no se observó diferencias significativas en el peso, péptido YY, y ghrelina, si se incrementa la frecuencia de alimentación⁽³⁶⁵⁾.

Con respecto a la adaptación del ritmo circadiano a la restricción en el acceso a los alimentos, se ha observado un nexo importante entre el metabolismo y el ritmo circadiano en mamíferos. Además, se muestra una adaptación flexible, que estaría mediana por la actividad anticipatoria a los alimentos en roedores restringidos al consumo en su fase de descanso. Si el acceso es limitado, produce una disminución en la ingesta⁽³⁶⁶⁾.

Un aspecto no analizado en los estudios sobre el horario de alimentación, es el ejercicio. En ratones, esta actividad es un factor que modula la fase circadiana en el hígado y los ritmos en el comportamiento alimentario, tanto en aquellos alimentados con dietas balanceadas o dietas altas en grasa. Es más, se considera un comportamiento compensatorio motivador, especialmente la actividad en la ruleta, a diferencia de la caminadora⁽³⁶⁷⁾.

Ello, conllevaría a importantes alcances en el tratamiento de la obesidad, a través de la prescripción del ejercicio que mejore la motivación en modificaciones de estilo de vida.

En algunos estudios, se dividió las 24 horas del día en dos fases de 12 horas, luz y oscuridad. Los roedores, como animales nocturnos, presentan mayor actividad durante la noche/oscuridad. Por ello, al cambiar su fase activa hacia el día, se observan grandes alteraciones en la expresión de la actividad locomotora.

En un estudio, en el que se forzaron a ratones a actividad durante horarios inusuales, con lo que se provocó una desincronización circadiana. Luego de presentar esta disrupción, fueron sometidos a dos tipos de dietas, una con un alto contenido de grasa (34%) y la otra con un bajo aporte de grasa (4%). Estas últimas, tuvieron alteraciones en la regulación de insulina, aunque los niveles de glucosa fueron similares en ambos grupos. Además, los roedores que consumieron la dieta alta en grasa durante el período nocturno presentaron desórdenes metabólicos. Sin embargo fueron limitados, considerando que fueron inducidos a la obesidad por una dieta alta en grasa ⁽³⁶⁸⁾.

Como lo analizado en el párrafo anterior, y lo observado en los estudios animales mencionados, el consumo de alimentos altos en grasa durante la fase inactiva o al final de la fase activa, resulta en disfunciones en el metabolismo. En un estudio se comparó la diferencia entre consumir sólo el desayuno o un desayuno energético y una pequeña cena al final de la fase activa. Esta última, favoreció el control del peso y la acumulación de grasa en ocho semanas ⁽³⁶⁹⁾. Por lo que, para las recomendaciones en humanos, debemos considerar el horario y la cantidad de alimentos que deberían ser consumidos. Es por ello, que cuando se observa cambios en los patrones alimentarios como el saltarse el desayuno, se encuentra presente en la mayoría de personas con sobrepeso u obesidad. Esto sería porque la mayor ingesta alimentaria se daría en la cena, que para nosotros como mamíferos diurnos, es la fase de oscuridad o descanso.

Dentro de los cambios de patrones alimentarios erróneos, como se ha mencionado anteriormente, se encuentra la alimentación nocturna. En

humanos con dicha condición se observa retrasos en la fase de tiempo de alimentación, de ingesta calórica e incluso en los ritmos de la Leptina, Insulina y melatonina, con una tendencia a retrasar el ritmo circadiano del cortisol. Mientras que se adelantó la fase de la ghrelina. Por ello, se concluyó que los pacientes con síndrome de alimentación nocturna muestran cambios significativos en el horario y amplitud de varios marcadores circadianos fisiológicos y de comportamiento ⁽³⁷⁰⁾.

Continuando con los estudios en animales, en un experimento se les sincronizó a ciclos de luz/oscuridad, cada uno con 12 horas. Un grupo tuvo acceso a la comida ad libitum y el otro tuvo acceso restringido. Así mismo, se agregó otro factor que altera el ritmo circadiano, conocido como jet lag o síndrome de cambio de horario repentino, al que fueron sometidos dos veces por semana. Esta modificación crónica de los ciclos luz/oscuridad que comprometía avances de seis horas dos veces por semana, provocó la obesidad en ratones. Además incrementó la intolerancia a la glucosa, el tejido adiposo y provocó cambios en la expresión de genes metabólicos. Mientras que aquellos alimentados en las 12 horas fijadas, no desarrollaron signos de obesidad ni cambios en los perfiles de expresión genética, a pesar que la ingesta calórica fue la misma ⁽³⁷¹⁾.

El mecanismo por el que se desarrolla la intolerancia a la glucosa, fue observada en ratones por Buttha y colaboradores⁽³⁷²⁾, tanto ratones sanos como obesos fueron alimentados en distintos horarios, estableciendo como Zeitgeber (ZT0= 7:00 h), ZT3= 10:00 h, ZT9= 16:00 h y ZT15= 22:00 h. En ellos se encontró desincronizaciones en las expresiones del transportador de glucosa SGLT1 y el ARN mensajero, así como de su actividad funcional. Sin embargo, a pesar de que la interrupción circadiana afecta al SGLT1 e incrementa la intolerancia a la glucosa incluso en ratones delgados, sólo en los ratones obesos se desarrolló la diabetes ⁽³⁷²⁾. Por lo que, la alimentación en la fase de descanso incrementa el riesgo de resistencia a la insulina, pero se deben considerar además otros factores de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2.

En uno de los pocos estudios en animales que realizó medidas de insulina in vivo, utilizando la técnica del clamp euglicémico – hiperglicémico. Se

confirmó la interacción que existe entre el ritmo circadiano y el metabolismo, especialmente el de la insulina. En estudios anteriores el estrés en la obtención de muestras, y el manejo de los ratones sería un factor interviniente. Sin embargo, las mediciones de insulina bajo esta técnica, en la que los animales no están expuestos al estrés, muestra la variabilidad de la insulina durante las 24 horas. Lo que conlleva a considerar los efectos de los patrones de actividad y alimentación en el peso corporal y alimentación ⁽³⁷³⁾.

Otro estudio que utilizó la técnica del clamp euglicémico – hiperglicémico, señaló la importancia del mantenimiento de más del 44% de la amplitud del ritmo supraquiasmático a fin de evitar la pérdida total del ritmo del metabolismo energético y de sensibilidad a la insulina. Así mismo, se refuerza el concepto de que las micro lesiones en el núcleo supraquiasmático provocan también el detrimento del ritmo del metabolismo y el desarrollo de resistencia a la insulina de forma severa. Además de alteraciones en el transportador de glucosa ⁽³⁷²⁾, la disrupción se debería a desórdenes en los genes hepáticos de regulación de glucosa, como el fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, el segundo transportador de glucosa, GluT2 y la glucosa – 6 – fosfatasa. Incluso se produce una pérdida acelerada de células betas y por ende de su función metabólica ⁽¹²⁹⁾.

Además de reconocer las disrupciones o desincronizaciones del ritmo circadiano, es importante conocer los posibles mecanismos para volver a sincronizar o revertir estas alteraciones. Es así que en ratones a los que se adelantó seis horas su fase de luz y oscuridad, con la finalidad de perder la sincronización de sus ritmos circadianos, se les restringió el acceso a alimentos. Ello resultó en una re sincronización más acelerada de su actividad motora, lo que señala su efecto sobre ritmos de comportamiento controlados por el núcleo supraquiasmático, que aquellos que tuvieron acceso ad libitum ⁽³⁷⁴⁾.

Como lo observado en humanos, la diferencia de consumir un mismo alimento de alto contenido energético en el desayuno o la cena, fue observada en ratones. Durante seis semanas, se les brindó una dieta alta en grasa en la fase activa o fase de descanso, la noche o el día respectivamente. Aquellos que recibieron alimentos durante el día ganaron

significativamente más peso que aquellos que comieron durante su fase activa ($p < 0,004$), además presentaron aproximadamente 7,8% más porcentaje de grasa corporal ⁽³⁷⁵⁾. Nuevamente, podemos reconocer la importancia de establecer horarios de alimentación, como una estrategia de modificación de hábitos para la prevención y tratamiento de las alteraciones circadianas con efectos metabólicos. Incluso se han observado cambios de la expresión genética en el cerebro y en la liberación de corticoesterona ⁽³⁷⁶⁾.

Los cambios en el apetito estarían mediados por la señalización de orexina. Pequeños cambios en la disponibilidad de sustratos conlleva a un incremento de la orexina para la actividad motora, y la movilización de sustratos de almacenamiento. Es así que, promueve adaptación fisiológica y de comportamiento como respuesta a las señales medioambientales. Lo que se podría reconocer como uno de los mecanismos de sobrevivencia ⁽³⁷⁷⁾.

Así mismo, en una investigación en roedores, se analizó si la alimentación durante las doce horas de la fase activa difiere dependiendo de la composición de la misma. En ella, se encontró que aquellos sometidos a comida dieta alta en grasa al inicio de la fase activa, mostraban mayor flexibilidad metabólica durante el resto de la fase, y no favorecía la ganancia de peso. Mientras que si la comida alta en grasa es consumida al final de la fase activa, incrementa la ganancia de peso, adiposidad y otros indicadores de síndrome cardiometabólico. Así también, el consumo de una comida alta en carbohidratos en el inicio de la fase activa, resulta en los mismos efectos ⁽³⁷⁸⁾. Sin embargo, en estudios humanos, la intervención más cercana sería la realizada por Jakuwobicz, que analizamos líneas arriba. En la que la primera comida de la fase activa es rica en proteínas y carbohidratos. La adición de proteínas sería la razón de las diferencias observadas, debido a que ésta, estimula la liberación de insulina, lo que resultaría en una disminución posterior de la glucosa, a comparación de una comida únicamente rica en carbohidratos.

Es más, la restricción horaria en ratones, incluso en dietas de alto aporte en grasas, ha mostrado atenuar los efectos sobre la sincronización, de una dieta obesogénica. Ello, debido a que reinicia el reloj logrando amplitudes normales de los ritmos marcadores metabólicos. Incluso, a pesar de que el grupo ad libitum consumió la misma cantidad de calorías, no logró la pérdida

de peso observada en la dieta alta en grasa. Estos últimos redujeron en 18% peso corporal, en 30% colesterol total y se incrementó en 3,7 la sensibilidad a la insulina, a comparación de 12%, 21% y 1,4 respectivamente para dichos indicadores. Entre otros beneficios de la restricción, se encontró niveles de saciedad mayores y menos estrés, así como una disminución del 25% en ghrelina y 53% en corticoesterona ⁽³⁷⁹⁾. Tanto en este estudio, como en los demás, se va encontrando un resultado importante, el horario de la alimentación, así no sea una equilibrada, podría contrarrestar los efectos metabólicos producidos por la obesidad.

Así como el estudio anterior, la aplicación de una restricción horaria, esta vez con ocho horas de acceso, con un contenido calórico alto, previno la hiperinsulinemia, la inflamación y el hígado graso. Además, de mover el ritmo de alimentación hacia valores normales. Esto sería por el efecto que presenta sobre la señalización de moléculas y cofactores en el hígado y ácidos biliares. Los beneficios de la alimentación restringida, fueron positivos tanto en los roedores con alimento balanceado como aquellos con una dieta alta en grasa ⁽³⁸⁰⁾. Por lo que, sería un enfoque interesante para el uso en la población global, ya que los patrones dietarios son muy distintos entre cada uno, y así la alimentación no sea balanceada, podríamos prevenir las alteraciones metabólicas.

Los resultados en estudios animales y humanos nos indican la importancia de establecer horarios para el acceso a la alimentación. Si establecemos este horario a la fase activa, esta coincide con la fase de luz, lo que resultaría en ritmos circadianos normales. Dentro de las restricciones utilizadas en investigación, surgió el ayuno intermitente. En animales se ha observado que es capaz de reiniciar el gen reloj en el núcleo supraquiasmático ⁽³⁸¹⁾, lo que involucraría una serie de beneficios a la salud. Sin embargo, dependería del horario utilizado en la intervención, pues el ayuno intermitente en la fase activa, no tendría los mismos efectos ⁽³⁸²⁾.

Dentro de los carbohidratos procesados en la dieta, se ha observado que no sólo la cantidad de fructosa impacta sobre el metabolismo. Sino que, el tiempo en el que es consumida podría conllevar a consecuencias patológicas. En ratones, el consumo de fructosa en el día, que es la fase de descanso, provocó, un incremento de la adiposidad, insulina y Leptina ⁽³⁸³⁾.

Si integramos los resultados de las investigaciones en animales, y algunas de las realizadas en humanos antes mencionadas, podemos observar que si existe una reducción de la tolerancia a la glucosa, es porque el requerimiento de glucosa en la noche o fase inactiva es reducido, como forma de anticipar el periodo de sueño/descanso. Por el contrario, de consumir grandes comidas en la noche, se afecta la producción de melatonina, insulina y otros intermediarios que optimizan el metabolismo nocturno ⁽³⁸⁴⁾.

Es así que con respecto a las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, se ha observado que existe una correlación entre las concentraciones de melatonina y el desarrollo de diabetes tipo 2. Por ello, una alteración en la producción de melatonina, resultarían en obesidad y distorsión de la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los ritmos de Leptina, no tendrían una relación con la diabetes tipo 2 ⁽¹³¹⁾.

El trabajo por turnos, o rotativo se encuentra asociados al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles. El mecanismo principal, sería por una disrupción del reloj biológico, producido por la modificación del ciclo sueño/vigilia de los trabajadores. La alimentación nocturna, a la que múltiples trabajadores se exponen origina la desincronización interna del ritmo circadiano. Como consecuencias, hemos observado intolerancia a la glucosa nocturna, cambios en la temperatura corporal, e incremento de la adiposidad abdominal producto de la ingesta en la fase de descanso. La restricción del consumo de alimentos a la fase activa ha mostrado revertir y prevenir tales desórdenes metabólicos en ratones ⁽³⁸⁵⁾.

Conforme se ha ido observando en la presente investigación, el horario en el que se consumen los alimentos está estrechamente relacionado a la ganancia de peso y la adiposidad. En ratones, aquellos que son alimentados en su fase de descanso, terminan consumiendo mayor cantidad de calorías, muestran alteraciones de tejidos específicos. Así como, las amplitudes del reloj circadiano. Además de presentar, en tan sólo nueve días, un incremento en la ganancia de peso. Por ello, el restringir el acceso a alimentos a la fase de sueño, producen alteraciones significativas en el balance energético y metabólico ⁽³⁸⁶⁾.

La relación entre la alimentación y el ritmo circadiano, estaría mediado por el horario de alimentación, pues este sincronizaría los relojes periféricos, y con ello, el control del procesamiento de los alimentos y el equilibrio energético. Ambos alterados en la alimentación nocturna. Lo que explicaría la resistencia a la insulina, disminución de la oxidación de las grasas y a diferencia en la pérdida de peso, pues se presentaría además hiperfagia, predisposición al cáncer y una reducción del promedio de vida⁽³⁸⁷⁾. Adicionalmente en mamíferos, se ha observado que una dieta alta en grasa ad libitum, inactiva componentes clave del reloj, entre los que estaría los genes CLOCK y BMAL1, lo que resulta en patologías como obesidad, hígado graso, y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos⁽³⁸⁸⁾.

Por otro lado, si el horario o tiempo de acceso a la alimentación es estrictamente restringido, esto podría incluso mejorar las alteraciones circadianas asociadas a el trabajo rotativo y el jet lag^(389,390).

En pacientes con diabetes tipo 2, se ha observado comportamientos alimentarios no convencionales. Estudios realizados a 120 pacientes obesos con diabetes tipo 2, encontraron una alta prevalencia de alimentación nocturna y otros desórdenes alimentarios en comparación con no obesos. Este hábito, puede ser definido como síndrome de alimentación nocturna si la ingesta energética supera el 25% del consumo calórico total. Además, se observó otros patrones de alimentación como saltarse una comida, atracones o alimentación nocturna. Los que incrementan las complicaciones de esta enfermedad emporando el control de la glucemia⁽³⁹¹⁾. Esto se debería, a que el reloj principal, en el Sistema nervioso central, controla directamente el metabolismo de glucosa. Por lo que los relojes biológicos son importantes para la determinación de la glucosa en ayunas, al alterar la producción y regulación de la glucosa a nivel hepático, así como la respuesta a la insulina postprandial⁽³⁹²⁾.

VII. CONCLUSIONES

Podemos concluir, que el horario de alimentación tiene un efecto en el ritmo circadiano, en la obesidad y alteraciones metabólicas relacionadas. Se puede afirmar, que el consumo de alimentos en la fase de vigilia/actividad, en comparación con la alimentación nocturna puede mejorar la regulación de las hormonas relacionadas al metabolismo energético, favoreciendo la pérdida de peso, y evitando las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. Es más, no sólo tiene efectos sobre la fisiológica sino también sobre factores de comportamiento, como el aumento del apetito. Por tanto, se acepta la hipótesis planteada y se rechaza la hipótesis nula. Debido a la reducción significativa en los indicadores de peso, TG, LDL, HDL, TC, Glucosa en ayunas, Hb1AC, e insulina, en los estudios mostrados en resultados.

En cuanto, a los efectos sobre medidas antropométricas, como peso, IMC, y circunferencia de cintura, observados en los seis ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el estudio. Cabe recalcar que, las variaciones significativas en las medidas antropométricas se encontraron en cuatro de ellos, ya que en los otros dos la duración del estudio sólo fue de dos semanas. Tomando en cuenta la información anterior, podemos determinar que el consumo de la mayor parte de las calorías más del 75% en la fase activa/luz, considerada desayuno y almuerzo, genera una pérdida de peso significativa ($p < 0,001$), con lo que podemos aceptar la hipótesis de que el horario de alimentación restringido a la fase de luz, favorece la reducción de peso y circunferencia de cintura.

Por otro lado, el nivel de triglicéridos en plasma también se ve afectado por el horario en el que se consume la mayor parte de alimentos. En los estudios de menor duración, en este caso dos semanas, se encontró que el consumo de alimentos en la noche incrementa los niveles de triglicéridos, aunque no significativamente. Sin embargo, en aquellos en lo que hubo una intervención dietética, el consumo de la mayor proporción de la dieta se realizó antes de las 18:00 h y 19:00 h, lo que condujo a una disminución significativa de triglicéridos ($p < 0,001$). Mientras que en dos de ellos, se observó que si el consumo de alimentos era mayoritario en la cena, o recibían un alto aporte energético en la cena tuvieron resultados adversos, en ambos se incrementaron los niveles de triglicéridos con un nivel de significancia de $p < 0,05$ y $p < 0,001$ respectivamente.

Por lo que podemos dar por aceptada la hipótesis que el horario de alimentación durante la fase activa favorece la reducción de triglicéridos en sangre.

Del mismo modo, los niveles de colesterol total y LDL, se ven afectados por el horario de alimentación. En este caso, se observa un incremento significativo ($p < 0,05$) en dos de los seis estudios, si el consumo es primordialmente en la noche. Mientras que, si el consumo fuera mayoritariamente en la fase de luz, resulta en una disminución significativa de colesterol total en los cuatro estudios restantes, mientras que la disminución del colesterol LDL, fue observado en tres de los seis ensayos clínicos incluidos. Cabe destacar que en quienes midieron la variación, reportaron disminuciones de 5,4% y $23,6 \pm 4,2$ mg/dl para el colesterol total y de $22,4 \pm 2,2$ mg/dl para el colesterol LDL, con un nivel de significancia de entre $p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente. Conforme al grado de significancia encontrada, podemos afirmar que la hipótesis de que el consumo de alimentos durante la fase activa favorece la reducción de colesterol total y LDL es verdadera.

En el caso del colesterol HDL, tres de los estudios mostraron incrementos significativos en los niveles de HDL, en aquellos que consumieron el mayor contenido calórico en el desayuno ($p < 0,05$). En el estudio de mayor duración, 32 semanas, se encontró el nivel de significancia más alto en el aumento de HDL ($p < 0,001$), y mientras que la disminución más significativa de HDL se dio en aquellos cuyo aporte mayoritario de carbohidratos y proteínas se realizó en la cena. En los otros tres estudios se encontraron incrementos, más no significativos. Sin embargo, si analizamos la población estudiada, en los tres que mostraron significancia se tiene un número de 347 sujetos, mientras que en los que no fue significativo llegan a 79. De modo que, damos por aceptada la hipótesis de que el consumo energético mayoritario durante la fase activa, mejora los niveles de colesterol HDL en sangre.

Con respecto al metabolismo de carbohidratos, se incluyeron tres ensayos clínicos, además de los seis antes analizados, pues se analizaron respuestas postprandiales. En primer lugar, el nivel de glucosa en sangre en ayunas disminuyó significativamente ($p < 0,05$, $p < 0,001$) en aquellos con mayor consumo energético en la fase activa. Asimismo, la respuesta postprandial fue significativamente menor durante el día, a diferencia de la tarde / noche, en la que aún si son alimentos de bajo índice glicémico se observa niveles más altos

de glicemia postprandial. Mientras que la insulina en ayunas disminuye significativamente ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$) en quienes tuvieron el mayor consumo energético durante la fase activa. En cuanto al índice Homa-IR se observó una disminución significativa en tanto en ayunas ($p < 0,001$) como postprandial ($p < 0,05$). De donde se infiere que la hipótesis de que el consumo energético durante la fase de vigilia mejora el metabolismo de carbohidratos, con indicadores de glucosa e insulina en ayunas, postprandial e índice Homa-IR, indicador de síndrome metabólico, es verdadera.

VIII. RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, los profesionales de la salud y nutricionistas podríamos incluir dentro de la atención al paciente, no sólo el tratamiento dietético sino la crononutrición, es decir el uso del horario, basado en el ritmo circadiano, para la prevención y tratamiento de obesidad, especialmente aquella inducida por un consumo elevado de grasas. Ya que la reducción del horario de acceso a los alimentos ha mostrado mejorar la pérdida de peso, metabolismo de lípidos y carbohidratos, así como la sensibilidad a la insulina.

Además, de los resultados positivos de la reducción horaria, y de distribuir el mayor consumo energético a la fase de vigilia, debemos considerar los efectos contrarios. La alimentación nocturna, reduce la oxidación de las grasas, provoca resistencia a la insulina, altera la temperatura corporal, a través de la reducción de su amplitud circadiana, que resulta en desórdenes en el metabolismo y comportamiento alimentario. Pues se altera también la regulación de apetito y saciedad. Así que, debería recomendarse evitar el consumo de alimentos durante la fase de descanso/oscuridad.

Debido a que no se presentaron efectos adversos en la restricción horaria, o disminución de frecuencia de consumo de alimentos en humanos, incluso en aquellos con prediabetes y diabetes, se recomienda ensayos clínicos en poblaciones más grandes con una misma metodología a fin de poder realizar unir los resultados en un metaanálisis para su extrapolación a la población en general.

Dicho lo anterior, debemos incluir las otras variables en el análisis, además del horario de alimentación, la falta de sueño, el trabajo por turnos y la exposición a la luz también presentan efectos sobre el ritmo circadiano. En el caso del horario de alimentación, trastornos del comportamiento, o hábitos alimentarios inusuales, como saltarse una comida o consumir más del 25% de las calorías del día durante la noche, están presentes en la mayor parte de la población con sobrepeso y obesidad, ya que el control glicémico es superior durante nuestra fase activa. Es más, el efecto térmico de los alimentos se ve disminuido durante la noche, pues es lo que se considera como fase de descanso/ayuno. Por ello, son hábitos que debería modificarse y evitarse.

En cuanto a la falta de sueño, aunque no fue analizada en los ensayos clínicos mostrados en resultados, los estudios incluidos en marco teórico y discusiones nos indican que, una privación del sueño altera el balance Leptina/ghrelina, aumentando el apetito, con tan sólo un día de pérdida de sueño. Además, incrementa la glucosa en ayunas y postprandial, con ello la probabilidad de resistencia a la insulina, y la ganancia de peso, principalmente en aquellos con una privación de tres semanas o más. Incluso, reduciría el gasto metabólico basal. Por otro lado, se daría un incremento de la ingesta calórica posterior a la privación de 30% aproximadamente. Razón por la cual, dentro de la anamnesis nutricional debería incluirse la pregunta sobre la duración y calidad del sueño.

Así también, el trabajo por turnos, y el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles han sido asociadas a través de distintos estudios de cohorte y prospectivos. Entre las principales profesiones estudiadas, se encuentran profesionales de la salud y marinos. En ellos se observa un incremento de casos de síndrome metabólico e indicadores de inflamación, tanto Homa-IR, PCR, como en los niveles de cortisol y melatonina. Pues en ellos, el consumo de alimentos por la noche, la privación del sueño durante la fase de descanso y la exposición a la luz durante el mismo, serían los principales factores de riesgo. Por ello, se aconseja evitar la alimentación nocturna en estos profesionales, otorgándoles un máximo de 12 horas como ventana para la alimentación y mejorar la calidad del sueño posterior. En algunos estudios se ha llegado a la suplementación con melatonina, aunque con dosis de 3mg, se logró la adaptación circadiana en humanos bajo simulación de trabajo nocturno. Sin embargo, mientras mayor tiempo se haga trabajos por turnos o rotativos mayor incremento del riesgo de alteraciones metabólicas mediadas por la ganancia de peso. Es así que se aconseja, que los horarios nocturnos se mantengan al menos entre un mes y tres meses, a fin de permitir la adaptación, ya que toma al menos dos días para perder la sincronía del ritmo circadiano y siete para lograr su re-sincronización.

En este contexto, debemos considerar dentro de las modificaciones para un estilo de vida saludable y prevención de enfermedades crónicas no transmisibles derivadas de la obesidad, tanto el horario de alimentación, como la calidad de sueño, una correcta exposición a la luz y el horario de trabajo rotativo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. What is Cardiovascular Disease? [Internet]. [cited 2017 Mar 27]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Support/What-is-Cardiovascular-Disease_UCM_301852_Article.jsp#.WNk-Jzs1_IU
2. What Is Metabolic Syndrome? [Internet]. WebMD. [cited 2017 Mar 27]. Available from: <http://www.webmd.com/heart/metabolic-syndrome/metabolic-syndrome-what-is-it>
3. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766–81.
4. Kitahara CM, Flint AJ, de Gonzalez AB, Bernstein L, Brotzman M, MacInnis RJ, et al. Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001673.
5. Hirko KA, Kantor ED, Cohen SS, Blot WJ, Stampfer MJ, Signorello LB. Body Mass Index in Young Adulthood, Obesity Trajectory, and Premature Mortality. *Am J Epidemiol*. 2015 Sep 1;182(5):441–50.
6. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, O'Reilly EJ, Ding EL, Willett WC, et al. Body-Mass Index and Mortality among Adults with Incident Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014 Jan 15;370(3):233–44.
7. Barte JC, Veldwijk J, Teixeira PJ, Sacks FM, Bemelmans WJ. Differences in weight loss across different BMI classes: a meta-analysis of the effects of interventions with diet and exercise. *Int J Behav Med*. 2014;21(5):784–93.
8. Baillot A, Romain AJ, Boisvert-Vigneault K, Audet M, Baillargeon JP, Dionne IJ, et al. Effects of lifestyle interventions that include a physical activity component in class II and III obese individuals: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0119017.
9. Aguiar EJ, Morgan PJ, Collins CE, Plotnikoff RC, Callister R. Efficacy of interventions that include diet, aerobic and resistance training components for type 2 diabetes prevention: a systematic review with meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11(1):2.
10. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-Soares V, Snihotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* [Internet]. 2014 May 14;348. Available from: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g2646.abstract>
11. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, Porter JH, Duffy JF, Wang W, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med*. 2012 Apr 11;4(129):129ra43.
12. Ip M, Mokhlesi B. Sleep and Glucose Intolerance/Diabetes Mellitus. *Sleep Med*

Clin. 2007;2(1):19–29.

13. Schmid SM, Hallschmid M, JAUCH-CHARA K, Born J, Schultes B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res.* 2008;17(3):331–4.

14. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med.* 2011 Dec;8(12):e1001141.

15. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev.* 2007;29(1):1–5.

16. Garaulet M, Gomez-Abellan P, Alburquerque-Bejar JJ, Lee Y-C, Ordovas JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes* 2005. 2013 Apr;37(4):604–11.

17. Knutsson A, Kempe A. Shift work and diabetes—a systematic review. *Chronobiol Int.* 2014;31(10):1146–51.

18. Gan Y, Yang C, Tong X, Sun H, Cong Y, Yin X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med.* 2014;oemed-2014.

19. Circadian Rhythms Fact Sheet - National Institute of General Medical Sciences [Internet]. [cited 2017 Mar 27]. Available from: https://www.nigms.nih.gov/education/pages/Factsheet_CircadianRhythms.aspx

20. Hibi M, Masumoto A, Naito Y, Kiuchi K, Yoshimoto Y, Matsumoto M, et al. Nighttime snacking reduces whole body fat oxidation and increases LDL cholesterol in healthy young women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013 Jan 15;304(2):R94–101.

21. Holmback U, Forslund A, Forslund J, Hambraeus L, Lennernas M, Lowden A, et al. Metabolic responses to nocturnal eating in men are affected by sources of dietary energy. *J Nutr.* 2002 Jul;132(7):1892–9.

22. Cleator J, Abbott J, Judd P, Wilding JPH, Sutton CJ. Correlations between night eating, sleep quality, and excessive daytime sleepiness in a severely obese UK population. *Sleep Med.* 2013 Nov;14(11):1151–6.

23. Jakubowicz D, Froy O, Wainstein J, Boaz M. Meal timing and composition influence ghrelin levels, appetite scores and weight loss maintenance in overweight and obese adults. *Steroids.* 2012 Mar 10;77(4):323–31.

24. WHO | Obesity and overweight [Internet]. WHO. [cited 2017 Mar 27]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

25. Braguinsky J. Prevalencia de obesidad en América Latina. In 2002. p. 109–15.

26. Stevens GA, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health*

Metr. 2012;10(1):22.

27. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalence of obesity in Mexican adults 2000-2012. *Salud Publica Mex.* 2013;55:S151–60.

28. Obesity and the Economics of Prevention | OECD READ edition [Internet]. OECD iLibrary. [cited 2017 Mar 27]. Available from: http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/obesity-and-the-economics-of-prevention_9789264084865-en

29. Obesity Update - OECD [Internet]. [cited 2017 Mar 27]. Available from: <http://www.oecd.org/els/health-systems/obesity-update.htm>

30. OECD Health Statistics 2016 - OECD [Internet]. [cited 2017 Mar 28]. Available from: <http://www.oecd.org/els/health-systems/health-data.htm>

31. Sala Situacional Alimentaria Nutricional [Internet]. [cited 2017 Mar 28]. Available from: <http://www.portal.ins.gob.pe/es/cenan/cenan-c3/sala-situacional-alimentaria-nutricional>

32. Tarqui-Mamani C, Sánchez-Abanto J, Alvarez-Dongo D, Gómez-Guizado G, Valdivia-Zapana S. Tendencia del sobrepeso, obesidad y exceso de peso en el Perú. *cáncer.* 2013;5:6.

33. Rigby N. Eating and obesity--the new world disorder. *Nutrients.* 2013 Oct 21;5(10):4206–10.

34. Cervera SB, Campos-Nonato I, Rojas R, Rivera J. Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Órgano Of Acad Nac Med México AC.* 2010;146:397–407.

35. López-Alarcón MG, Rodríguez-Cruz M. Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad: Perspectiva de México en el contexto mundial. *Bol Méd Hosp Infant México.* 2008;65(6):421–30.

36. Morales MIC. Obesidad y trastorno por atracón: Ensayo para comprender y tratar la obesidad. Vol. 1. Editorial Grupo 5; 2015.

37. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell.* 2007 Apr 20;129(2):251–62.

38. Frank ATH, Zhao B, Jose PO, Azar KMJ, Fortmann SP, Palaniappan LP. Racial/Ethnic Differences in Dyslipidemia Patterns. *Circulation.* 2014 Feb 3;129(5):570.

39. Coniglio RI. Relación entre la obesidad central y los componentes del síndrome metabólico. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2014;48(2):191–201.

40. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2001 Aug;25(8):1206–14.

41. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70(1):3–21.
42. Ministerio de Salud. Un gordo problema: sobrepeso y obesidad en el Perú [Internet]. 2012. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1830.pdf>
43. Atalah SE. Epidemiología de la obesidad en Chile. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 2012;23(2):117–23.
44. Cuevas A, Reyes MS. Lo último en diagnóstico y tratamiento de la obesidad: ¿Hay lugar aún para la terapia conservadora? *Rev Médica Chile.* 2005;133(6):713–22.
45. Arble DM, Bass J, Behn CD, Butler MP, Challet E, Czeisler C, et al. Impact of Sleep and Circadian Disruption on Energy Balance and Diabetes: A Summary of Workshop Discussions. *Sleep.* 2015 Dec 1;38(12):1849–60.
46. Hojjat, Tahereh. The Economic Analysis of Obesity. *Rev Bus Finance Stud.* 2015 Enero;6(1):81–98.
47. Imes CC, Burke LE. The obesity epidemic: the USA as a cautionary tale for the rest of the world. *Curr Epidemiol Rep.* 2014;1(2):82–8.
48. Borg S, Persson U, Ödegaard K, Berglund G, Nilsson J-Å, Nilsson PM. Obesity, survival, and hospital costs—findings from a screening project in Sweden. *Value Health.* 2005;8(5):562–71.
49. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359–404.
50. Rodríguez Scull LE. Obesidad: fisiología, etiopatogenia y fisiopatología. *Rev Cuba Endocrinol.* 2003;14(2):0–0.
51. DeMaria AN. The multiple challenges of obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(7):784.
52. Vandevijvere S, Chow CC, Hall KD, Umali E, Swinburn BA. Increased food energy supply as a major driver of the obesity epidemic: a global analysis. *Bull World Health Organ.* 2015;93(7):446–56.
53. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes prevention program Res G: reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* [Internet]. 2002;346. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
54. Bersoux S, Asbury KL, Cook CB, Verheijde JL, Larson MH, Aponte-Furlow RT, et al. An outpatient-based clinical program for type 2 diabetes prevention. *Endocr Pr* [Internet]. 2010;16. Available from: <http://dx.doi.org/10.4158/EP09151.OR>
55. Fernández-Travieso JC. Incidencia actual de la obesidad en las enfermedades cardiovasculares. *Rev CENIC Cienc Biológicas.* 2016;47(1):1–11.
56. Duncan KH, Bacon JA, Weinsier RL. The effects of high and low energy density

diets on satiety, energy intake, and eating time of obese and nonobese subjects. *Am J Clin Nutr.* 1983 May;37(5):763–7.

57. Schmidt SL, Kealey EH, Horton TJ, VonKaenel S, Bessesen DH. The effects of short-term overfeeding on energy expenditure and nutrient oxidation in obesity-prone and obesity-resistant individuals. *Int J Obes* 2005. 2013 Sep;37(9):1192–7.

58. de la Iglesia R, Loria-Kohen V, Zulet MA, Martinez JA, Reglero G, de Molina AR. Dietary Strategies Implicated in the Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016 Nov;17(11):1.

59. Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obes Silver Spring Md.* 2014 Jul;22 Suppl 2:S41-410.

60. Orsama A-L, Mattila E, Ermes M, van Gils M, Wansink B, Korhonen I. Weight rhythms: weight increases during weekends and decreases during weekdays. *Obes Facts.* 2014;7(1):36–47.

61. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *BioMed Res Int.* 2014;2014:658913.

62. Metabolic Disorders [Internet]. [cited 2017 Apr 14]. Available from: <https://medlineplus.gov/metabolicdisorders.html>

63. Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Complicat Obes.* 2013 Apr;27(2):163–77.

64. Jung JU, Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15(4).

65. Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:289645.

66. Herpertz S, Wagner R, Albers N, Blum WF, Pelz B, Langkafel M, et al. Circadian plasma leptin levels in patients with anorexia nervosa: relation to insulin and cortisol. *Horm Res.* 1998;50(4):197–204.

67. Hoja informativa sobre los ritmos circadianos - National Institute of General Medical Sciences [Internet]. [cited 2017 Apr 15]. Available from: <https://www.nigms.nih.gov/education/Pages/los-ritmos-circadianos.aspx>

68. Chang DC, Reppert SM. The Circadian Clocks of Mice and Men. *Neuron.* 29(3):555–8.

69. Goh VH, Tong TY, Lim CL, Low EC, Lee LK. Circadian disturbances after night-shift work onboard a naval ship. *Mil Med.* 2000 Feb;165(2):101–5.

70. Pan X, Terada T, Okuda M, Inui K-I. The diurnal rhythm of the intestinal transporters SGLT1 and PEPT1 is regulated by the feeding conditions in rats. *J Nutr.* 2004 Sep;134(9):2211–5.

71. Zhang L, Weng W, Guo J. Posttranscriptional mechanisms in controlling eukaryotic circadian rhythms. *FEBS Lett.* 2011 May 20;585(10):1400–5.
72. Chapter 12. Circadian Clock Mechanisms Link Aging and Inflammation [Internet]. [cited 2017 Jan 14]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/281735910_Chapter_12_Circadian_Clock_Mechanisms_Link_Aging_and_Inflammation
73. Ohdo S. Chronotherapeutic strategy: Rhythm monitoring, manipulation and disruption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 Jul 31;62(9–10):859–75.
74. Froy O, Chapnik N, Miskin R. The suprachiasmatic nuclei are involved in determining circadian rhythms during restricted feeding. *Neuroscience.* 2008 Sep 9;155(4):1152–9.
75. Wulund L, Reddy AB. A brief history of circadian time: The emergence of redox oscillations as a novel component of biological rhythms. *Proc Beilstein Bozen Symp 2014 – Chem Time.* 2015 Dec;6:27–37.
76. Arendt J. Biological Rhythms During Residence in Polar Regions. *Chronobiol Int.* 2012 May;29(4):379–94.
77. Vitaterna MH, Takahashi JS, Turek FW. Overview of circadian rhythms. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol.* 2001;25(2):85–93.
78. Waterhouse J, Minors D, Atkinson G, Benton D. Chronobiology and meal times: internal and external factors. *Br J Nutr.* 1997 Apr;77 Suppl 1:S29-38.
79. Mistlberger RE, Buijs RM, Challet E, Escobar C, Landry GJ, Kalsbeek A, et al. Standards of evidence in chronobiology: critical review of a report that restoration of Bmal1 expression in the dorsomedial hypothalamus is sufficient to restore circadian food anticipatory rhythms in Bmal1^{-/-} mice. *J Circadian Rhythms.* 2009 Mar 26;7:3.
80. Wood S, Loudon A. Clocks for all seasons: unwinding the roles and mechanisms of circadian and interval timers in the hypothalamus and pituitary. *J Endocrinol.* 2014 Aug;222(2):R39-59.
81. Wager-Smith K, Kay SA. Circadian rhythm genetics: from flies to mice to humans. *Nat Genet.* 2000 Sep;26(1):23–7.
82. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature.* 2011;469(7331):498–503.
83. Landry GJ, Yamakawa GRS, Mistlberger RE. Robust food anticipatory circadian rhythms in rats with complete ablation of the thalamic paraventricular nucleus. *Brain Res.* 2007 Apr 13;1141:108–18.
84. Toffanin C, Zisser H, Doyle FJ 3rd, Dassau E. Dynamic insulin on board: incorporation of circadian insulin sensitivity variation. *J Diabetes Sci Technol.* 2013 Jul 1;7(4):928–40.
85. Salgado-Delgado RC, Saderi N, Basualdo M del C, Guerrero-Vargas NN,

Escobar C, Buijs RM. Shift work or food intake during the rest phase promotes metabolic disruption and desynchrony of liver genes in male rats. *PloS One*. 2013;8(4):e60052.

86. Ma D, Panda S, Lin JD. Temporal orchestration of circadian autophagy rhythm by C/EBPbeta. *EMBO J*. 2011 Sep 6;30(22):4642–51.

87. Asterholm IW, Scherer PE. Metabolic jet lag when the fat clock is out of sync. *Nat Med*. 2012 Dec;18(12):1738–40.

88. Mistlberger RE. Circadian rhythms: perturbing a food-entrained clock. *Curr Biol CB*. 2006 Nov 21;16(22):R968-969.

89. Fonken LK, Aubrecht TG, Melendez-Fernandez OH, Weil ZM, Nelson RJ. Dim light at night disrupts molecular circadian rhythms and increases body weight. *J Biol Rhythms*. 2013 Aug;28(4):262–71.

90. Harmer SL, Panda S, Kay SA. Molecular bases of circadian rhythms. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:215–53.

91. Smit AN, Patton DF, Michalik M, Opiol H, Mistlberger RE. Dopaminergic regulation of circadian food anticipatory activity rhythms in the rat. *PloS One*. 2013;8(11):e82381.

92. Landry GJ, Simon MM, Webb IC, Mistlberger RE. Persistence of a behavioral food-anticipatory circadian rhythm following dorsomedial hypothalamic ablation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Jun;290(6):R1527-1534.

93. Mendoza J, Clesse D, Pevet P, Challet E. Food-reward signalling in the suprachiasmatic clock. *J Neurochem*. 2010 Mar;112(6):1489–99.

94. Allada R, Emery P, Takahashi JS, Rosbash M. Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:1091–119.

95. Coomans CP, van den Berg SAA, Lucassen EA, Houben T, Pronk ACM, van der Spek RD, et al. The suprachiasmatic nucleus controls circadian energy metabolism and hepatic insulin sensitivity. *Diabetes*. 2013 Apr;62(4):1102–8.

96. Kalsbeek A, Buijs RM. Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting. *Cell Tissue Res*. 2002 Jul;309(1):109–18.

97. Arble DM, Ramsey KM, Bass J, Turek FW. Circadian disruption and metabolic disease: findings from animal models. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;24(5):785–800.

98. Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. Circadian disruption: potential implications in inflammatory and metabolic diseases associated with alcohol. *Alcohol Res Curr Rev*. 2013;35(1):87–96.

99. Barclay JL, Husse J, Bode B, Naujokat N, Meyer-Kovac J, Schmid SM, et al. Circadian Desynchrony Promotes Metabolic Disruption in a Mouse Model of Shiftwork. Mistlberger RE, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37150.

100. Shi S, Hida A, McGuinness OP, Wasserman DH, Yamazaki S, Johnson CH. Circadian Clock Gene *Bmal1* Is Not Essential After All; Functional Replacement with its Paralog, *Bmal2*. *Curr Biol* CB. 2010 Feb 23;20(4):316–21.
101. Kennaway DJ, Varcoe TJ, Voultsios A, Boden MJ. Global loss of *bmal1* expression alters adipose tissue hormones, gene expression and glucose metabolism. *PLoS One*. 2013;8(6):e65255.
102. Hogenesch JB, Herzog ED. Intracellular and intercellular processes determine robustness of the circadian clock. *FEBS Lett*. 2011;585(10):1427–34.
103. Goldbeter A, Gerard C, Gonze D, Leloup J-C, Dupont G. Systems biology of cellular rhythms. *FEBS Lett*. 2012 Aug 31;586(18):2955–65.
104. Rudic RD, McNamara P, Curtis A-M, Boston RC, Panda S, Hogenesch JB, et al. *BMAL1* and *CLOCK*, Two Essential Components of the Circadian Clock, Are Involved in Glucose Homeostasis. *PLoS Biol*. 2004 Nov;2(11):e377.
105. Liu Z, Huang M, Wu X, Shi G, Xing L, Dong Z, et al. *PER1* phosphorylation specifies feeding rhythm in mice. *Cell Rep*. 2014 Jun 12;7(5):1509–20.
106. Hida A, Kitamura S, Mishima K. Pathophysiology and pathogenesis of circadian rhythm sleep disorders. *J Physiol Anthropol*. 2012 Mar 13;31:7.
107. Zhao X, Cho H, Yu RT, Atkins AR, Downes M, Evans RM. Nuclear receptors rock around the clock. *EMBO Rep*. 2014 May;15(5):518–28.
108. Wilsbacher LD, Takahashi JS. Circadian rhythms: molecular basis of the clock. *Curr Opin Genet Dev*. 1998 Oct;8(5):595–602.
109. Hodkinson DJ, O'Daly O, Zunszain PA, Pariante CM, Lazurenko V, Zelaya FO, et al. Circadian and homeostatic modulation of functional connectivity and regional cerebral blood flow in humans under normal entrained conditions. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2014 Sep;34(9):1493–9.
110. Hastings MH, Goedert M. Circadian clocks and neurodegenerative diseases: time to aggregate?(). *Curr Opin Neurobiol*. 2013 Oct;23(5):880–7.
111. Young MW. Life's 24-hour clock: molecular control of circadian rhythms in animal cells. *Trends Biochem Sci*. 2000 Dec;25(12):601–6.
112. Rosenwasser AM, Boulos Z, Terman M. Circadian organization of food intake and meal patterns in the rat. *Physiol Behav*. 1981 Jul;27(1):33–9.
113. Rivera-Zavala JB, Baez-Ruiz A, Diaz-Munoz M. Changes in the 24 h Rhythmicity of Liver PPARs and Peroxisomal Markers When Feeding Is Restricted to Two Daytime Hours. *PPAR Res*. 2011;2011:261584.
114. McGowan NM, Coogan AN. Circadian and behavioural responses to shift work-like schedules of light/dark in the mouse. *J Mol Psychiatry*. 2013;1(1).
115. Barnea M, Haviv L, Gutman R, Chapnik N, Madar Z, Froy O. Metformin affects

the circadian clock and metabolic rhythms in a tissue-specific manner. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Nov;1822(11):1796–806.

116. Barnea M, Sherman H, Genzer Y, Froy O. Association between phase shifts, expression levels, and amplitudes in peripheral circadian clocks. *Chronobiol Int*. 2013 May;30(4):618–27.

117. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, et al. High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab*. 2007 Nov;6(5):414–21.

118. Raben A, Holst JJ, Madsen J, Astrup A. Diurnal metabolic profiles after 14 d of an ad libitum high-starch, high-sucrose, or high-fat diet in normal-weight never-obese and postobese women. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2):177–89.

119. Bailey M, Silver R. Sex differences in circadian timing systems: implications for disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014 Jan;35(1):111–39.

120. Zhang J, Kaasik K, Blackburn MR, Lee CC. Constant darkness is a circadian metabolic signal in mammals. *Nature*. 2006 Jan 19;439(7074):340–3.

121. Young ME, Bray MS. Potential role for peripheral circadian clock dyssynchrony in the pathogenesis of cardiovascular dysfunction. *Sleep Med*. 2007 Sep;8(6):656–67.

122. Munn RGK, Tyree SM, McNaughton N, Bilkey DK. The frequency of hippocampal theta rhythm is modulated on a circadian period and is entrained by food availability. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:61.

123. Bur IM, Zouaoui S, Fontanaud P, Coutry N, Molino F, Martin AO, et al. The comparison between circadian oscillators in mouse liver and pituitary gland reveals different integration of feeding and light schedules. *PloS One*. 2010 Dec 15;5(12):e15316.

124. Silva CM, Sato S, Margolis RN. No time to lose: workshop on circadian rhythms and metabolic disease. *Genes Dev*. 2010 Jul 15;24(14):1456–64.

125. Patton DF, Parfyonov M, Gourmelen S, Opiol H, Pavlovski I, Marchant EG, et al. Photic and pineal modulation of food anticipatory circadian activity rhythms in rodents. *PloS One*. 2013;8(12):e81588.

126. Dardente H, Hazlerigg DG, Ebling FJP. Thyroid hormone and seasonal rhythmicity. *Front Endocrinol*. 2014;5:19.

127. Zayed AA, Alzubaidi M, Atallah S, Momani MS, Al-Delaimy WK. Should food intake and circadian rhythm be considered when measuring serum calcitonin level? *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2013 Aug;19(4):620–6.

128. Suda M, Nagai K, Nakagawa H. Studies on the circadian rhythm of phosphoenolpyruvate carboxykinase activity in rats. I. Mechanism of circadian increase in liver enzyme with special reference to hormonal and dietary effects. *J Biochem (Tokyo)*. 1973 Apr;73(4):727–38.

129. Coomans CP, van den Berg SAA, Houben T, van Klinken J-B, van den Berg R, Pronk ACM, et al. Detrimental effects of constant light exposure and high-fat diet on circadian energy metabolism and insulin sensitivity. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2013 Apr;27(4):1721–32.
130. Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol-Paris.* 2011;105(4):170–82.
131. Mantele S, Otway DT, Middleton B, Bretschneider S, Wright J, Robertson MD, et al. Daily rhythms of plasma melatonin, but not plasma leptin or leptin mRNA, vary between lean, obese and type 2 diabetic men. *PloS One.* 2012;7(5):e37123.
132. Rubio-Sastre P, Scheer FAJL, Gomez-Abellan P, Madrid JA, Garaulet M. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep.* 2014 Oct 1;37(10):1715–9.
133. Hodge BA, Wen Y, Riley LA, Zhang X, England JH, Harfmann BD, et al. The endogenous molecular clock orchestrates the temporal separation of substrate metabolism in skeletal muscle. *Skelet Muscle.* 2015;5:17.
134. Soria V, Urretavizcaya M. Ritmos circadianos y depresión. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37(4):222–32.
135. Jenwitheesuk A, Nopparat C, Mukda S, Wongchitrat P, Govitrapong P. Melatonin regulates aging and neurodegeneration through energy metabolism, epigenetics, autophagy and circadian rhythm pathways. *Int J Mol Sci.* 2014 Sep 22;15(9):16848–84.
136. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* 2011 Apr;62(2):139–50.
137. Lamba P, Bilodeau-Wentworth D, Emery P, Zhang Y. Morning and evening oscillators cooperate to reset circadian behavior in response to light input. *Cell Rep.* 2014 May 8;7(3):601–8.
138. Bass J. Circadian topology of metabolism. *Nature.* 2012 Nov 15;491(7424):348–56.
139. Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes 2005.* 2010 Dec;34(12):1667–83.
140. Sunderram J, Sofou S, Kamisoglu K, Karantza V, Androulakis IP. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. *J Transl Med.* 2014 Mar 28;12:79.
141. Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. *Curr Nutr Rep.* 2014;3:204–12.
142. Hamaguchi Y, Tahara Y, Hitosugi M, Shibata S. Impairment of Circadian Rhythms in Peripheral Clocks by Constant Light Is Partially Reversed by Scheduled Feeding or Exercise. *J Biol Rhythms.* 2015 Oct 14;30(6):533–42.

143. Kennaway DJ, Owens JA, Voultsios A, Boden MJ, Varcoe TJ. Metabolic homeostasis in mice with disrupted Clock gene expression in peripheral tissues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Oct;293(4):R1528-1537.
144. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Oct 26;107(43):18664–9.
145. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Apr;20(2):127–34.
146. Garaulet M, Lee Y-C, Shen J, Parnell LD, Arnett DK, Tsai MY, et al. CLOCK genetic variation and metabolic syndrome risk: modulation by monounsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec;90(6):1466–75.
147. Staels B. When the Clock stops ticking, metabolic syndrome explodes. *Nat Med*. 2006 Jan;12(1):54–55; discussion 55.
148. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*. 2005 May 13;308(5724):1043–5.
149. McMullan CJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Association of nocturnal melatonin secretion with insulin resistance in nondiabetic young women. *Am J Epidemiol*. 2013 Jul 15;178(2):231–8.
150. Prunet-Marcassus B, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrangre P, Renard P, et al. Melatonin reduces body weight gain in Sprague Dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2003 Dec;144(12):5347–52.
151. Black LE, Swan PD, Alvar BA. Effects of intensity and volume on insulin sensitivity during acute bouts of resistance training. *J Strength Cond Res [Internet]*. 2010;24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181cbab6d>
152. Patton DF, Mistlberger RE. Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Front Neurosci*. 2013;7.
153. Takasu NN, Kurosawa G, Tokuda IT, Mochizuki A, Todo T, Nakamura W. Circadian regulation of food-anticipatory activity in molecular clock-deficient mice. *PLoS One*. 2012;7(11):e48892.
154. Mendoza J, Graff C, Dardente H, Pevet P, Challet E. Feeding cues alter clock gene oscillations and photic responses in the suprachiasmatic nuclei of mice exposed to a light/dark cycle. *J Neurosci*. 2005;25(6):1514–22.
155. Zarrinpar A, Chaix A, Panda S. Daily Eating Patterns and Their Impact on Health and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016 Feb;27(2):69–83.
156. Nohara K, Yoo S-H, Chen ZJ. Manipulating the circadian and sleep cycles to protect against metabolic disease. *Front Endocrinol*. 2015;6:35.
157. Orozco-Solis R, Matos RJB, Lopes de Souza S, Grit I, Kaeffer B, Manhaes de

Castro R, et al. Perinatal nutrient restriction induces long-lasting alterations in the circadian expression pattern of genes regulating food intake and energy metabolism. *Int J Obes* 2005. 2011 Jul;35(7):990–1000.

158. Borengasser SJ, Kang P, Faske J, Gomez-Acevedo H, Blackburn ML, Badger TM, et al. High fat diet and in utero exposure to maternal obesity disrupts circadian rhythm and leads to metabolic programming of liver in rat offspring. *PLoS One*. 2014;9(1):e84209.

159. Sack R, Auckley D, Auger R, Carskadon M, Wright K, Vitiello M, Zhdanova IV. Circadian rhythm sleep disorders: Part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *Sleep*. 2007;30(11):1460–83.

160. Scott C, Johnstone AM. Stress and eating behaviour: implications for obesity. *Obes Facts*. 2012;5(2):277–87.

161. Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, de Jonge L, et al. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS One*. 2013;8(3):e56519.

162. Albrecht U. Circadian rhythms and sleep--the metabolic connection. *Pflugers Arch*. 2012 Jan;463(1):23–30.

163. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*. 2012 Feb 5;349(1):91–104.

164. Hibi M, Kubota C, Mizuno T, Aritake S, Mitsui Y, Katashima M, et al. Effect of shortened sleep on energy expenditure, core body temperature, and appetite: a human randomised crossover trial. *Sci Rep*. 2017 Jan 10;7:39640.

165. Nedeltcheva AV, Scheer FAJL. Metabolic effects of sleep disruption, links to obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Aug;21(4):293–8.

166. Archer SN, Laing EE, Möller-Levet CS, van der Veen DR, Bucca G, Lazar AS, et al. Mistimed sleep disrupts circadian regulation of the human transcriptome. *Proc Natl Acad Sci*. 2014 Feb 11;111(6):E682–91.

167. Barf RP, Desprez T, Meerlo P, Scheurink AJW. Increased food intake and changes in metabolic hormones in response to chronic sleep restriction alternated with short periods of sleep allowance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012 Jan 1;302(1):R112-117.

168. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake, and meal timing in healthy adults. *Sleep*. 2013;36(7):981–90.

169. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Apr 2;110(14):5695–700.

170. Chaput J-P, Dutil C. Lack of sleep as a contributor to obesity in adolescents: impacts on eating and activity behaviors. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016 Sep 26;13:1.

171. Wu L, Reddy AB. Disrupting rhythms: diet-induced obesity impairs diurnal rhythms in metabolic tissues. *Diabetes*. 2013 Jun;62(6):1829–30.
172. Johnston JD. Physiological responses to food intake throughout the day. *Nutr Res Rev*. 2014 Jun;27(1):107–18.
173. Knutson KL, Van Cauter E. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1129:287–304.
174. Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schürmann A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab*. 2016 Dec;5(12):1175–86.
175. Kim TW, Jeong J-H, Hong S-C. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:591729.
176. Chabot F, Caron A, Laplante M, St-Pierre DH. Interrelationships between ghrelin, insulin and glucose homeostasis: Physiological relevance. *World J Diabetes*. 2014 Jun 15;5(3):328–41.
177. Simon E, Del Barrio AS. [Leptin and obesity]. *An Sist Sanit Navar*. 2002;25 Suppl 1:53–64.
178. Hogenkamp P, Cedernaes J, Chapman C, Vogel H, Hjorth O, Zarei S, et al. Calorie Anticipation Alters Food Intake After Low-Caloric but Not High-Caloric Preloads. *Obes Silver Spring Md*. 2013 Aug;21(8):1548–53.
179. Yang S, Liu A, Weidenhammer A, Cooksey RC, McClain D, Kim MK, et al. The role of mPer2 clock gene in glucocorticoid and feeding rhythms. *Endocrinology*. 2009 May;150(5):2153–60.
180. Gonnissen HKJ, Rutters F, Mazuy C, Martens EAP, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr*. 2012 Oct;96(4):689–97.
181. Qiu C, Frederick IO, Sorensen TK, Enquobahrie DA, Williams MA. Sleep duration and plasma leptin concentrations in early pregnancy among lean and overweight/obese women: a cross sectional study. *BMC Res Notes*. 2014 Jan 9;7:20.
182. Gonnissen HKJ, Mazuy C, Rutters F, Martens EAP, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS. Sleep architecture when sleeping at an unusual circadian time and associations with insulin sensitivity. *PloS One*. 2013;8(8):e72877.
183. Coughlin JW, Smith MT. Sleep, obesity, and weight loss in adults: is there a rationale for providing sleep interventions in the treatment of obesity? *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. 2014 Apr;26(2):177–88.
184. Kjeldsen JS, Hjorth MF, Andersen R, Michaelsen KF, Tetens I, Astrup A, et al. Short sleep duration and large variability in sleep duration are independently associated with dietary risk factors for obesity in Danish school children. *Int J Obes* 2005. 2014 Jan;38(1):32–9.

185. Torres JSS, Cerón LFZ, Amézquita CAN, López JAV. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología*. 2013;5(3).
186. Barclay JL, Shostak A, Leliavski A, Tsang AH, Johren O, Muller-Fielitz H, et al. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resistance in Cry-deficient mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 May 15;304(10):E1053-1063.
187. Lowden A, Moreno C, Holmback U, Lennernas M, Tucker P. Eating and shift work - effects on habits, metabolism and performance. *Scand J Work Environ Health*. 2010 Mar;36(2):150–62.
188. Wang X, Armstrong M, Cairns B, Key T, Travis R. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med*. 2011;61(2):78–89.
189. Gilardi F, Migliavacca E, Naldi A, Baruchet M, Canella D, Le Martelot G, et al. Genome-wide analysis of SREBP1 activity around the clock reveals its combined dependency on nutrient and circadian signals. *PLoS Genet*. 2014;10(3):e1004155.
190. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control CCC*. 2006 May;17(4):489–500.
191. Crispim CA, Waterhouse J, Damaso AR, Zimberg IZ, Padilha HG, Oyama LM, et al. Hormonal appetite control is altered by shift work: a preliminary study. *Metabolism*. 2011 Dec;60(12):1726–35.
192. Kawabe Y, Nakamura Y, Kikuchi S, Murakami Y, Tanaka T, Takebayashi T, et al. Relationship between shift work and clustering of the metabolic syndrome diagnostic components. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(7):703–11.
193. Atkinson G, Fullick S, Grindley C, Maclaren D. Exercise, energy balance and the shift worker. *Sports Med Auckl NZ*. 2008;38(8):671–85.
194. Zimberg IZ, Fernandes Junior SA, Crispim CA, Tufik S, de Mello MT. Metabolic impact of shift work. *Work Read Mass*. 2012;41 Suppl 1:4376–83.
195. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev*. 2010 Jun;23(1):155–68.
196. Sellix MT. Keeping a “watch-full” eye on metabolic disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2013 Jul 1;8(4):341–3.
197. Ulhoa MA, Marqueze EC, Burgos LGA, Moreno CRC. Shift work and endocrine disorders. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:826249.
198. Opperhuizen A-L, van Kerkhof LWM, Proper KI, Rodenburg W, Kalsbeek A. Rodent models to study the metabolic effects of shiftwork in humans. *Front Pharmacol*. 2015;6:50.
199. Amani R, Gill T. Shiftworking, nutrition and obesity: implications for workforce health- a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(4):505–15.

200. Reid KJ, Santostasi G, Baron KG, Wilson J, Kang J, Zee PC. Timing and intensity of light correlate with body weight in adults. *PloS One*. 2014;9(4):e92251.
201. Stunkard AJ, Allison KC, Lundgren JD, O'Reardon JP. A biobehavioural model of the night eating syndrome. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2009 Nov;10 Suppl 2:69–77.
202. Meule A, Allison KC, Braehler E, de Zwaan M. The association between night eating and body mass depends on age. *Eat Behav*. 2014 Dec;15(4):683–5.
203. O'Reardon JP, Ringel BL, Dinges DF, Allison KC, Rogers NL, Martino NS, et al. Circadian eating and sleeping patterns in the night eating syndrome. *Obes Res*. 2004 Nov;12(11):1789–96.
204. Nolan LJ, Geliebter A. "Food addiction" is associated with night eating severity. *Appetite*. 2016;98:89–94.
205. Striegel-Moore RH, Rosselli F, Wilson GT, Perrin N, Harvey K, DeBar L. Nocturnal eating: association with binge eating, obesity, and psychological distress. *Int J Eat Disord*. 2010 Sep;43(6):520–6.
206. Escobar C, Ángeles-Castellanos M, Espitia Bautista EN, Buijs RM. Food during the night is a factor leading to obesity. *Rev Mex Trastor Aliment*. 2016 Jan;7(1):78–83.
207. Hood MM, Reutrakul S, Crowley SJ. Night eating in patients with type 2 diabetes. Associations with glycemic control, eating patterns, sleep, and mood. *Appetite*. 2014 Aug;79:91–6.
208. Allison KC, Crow SJ, Reeves RR, West DS, Foreyt JP, DiLillo VG, et al. Binge Eating Disorder and Night Eating Syndrome in Adults with Type 2 Diabetes. *Obes Silver Spring Md*. 2007 May;15(5):1287–93.
209. Gallant AR, Lundgren J, Drapeau V. The night-eating syndrome and obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012 Jun;13(6):528–36.
210. Cleator J, Abbott J, Judd P, Sutton C, Wilding JPH. Night eating syndrome: implications for severe obesity. *Nutr Diabetes*. 2012 Sep 10;2:e44.
211. Kucukgoncu S, Midura M, Tek C. Optimal management of night eating syndrome: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:751–60.
212. Boston RC, Moate PJ, Allison KC, Lundgren JD, Stunkard AJ. Modeling circadian rhythms of food intake by means of parametric deconvolution: results from studies of the night eating syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2008 Jun 1;87(6):1672–7.
213. Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev*. 1979 Jul;59(3):449–526.
214. Njus D. The search for the biochemical clock. *Trends Biochem Sci*. 1(2):79–80.
215. Green CB, Takahashi JS, Bass J. The meter of metabolism. *Cell*. 2008 Sep 5;134(5):728–42.

216. Kovac J, Husse J, Oster H. A time to fast, a time to feast: the crosstalk between metabolism and the circadian clock. *Mol Cells*. 2009 Aug 31;28(2):75–80.
217. Paschos GK. Circadian clocks, feeding time, and metabolic homeostasis. *Front Pharmacol*. 2015;6:112.
218. Wu T, Fu O, Yao L, Sun L, Zhuge F, Fu Z. Differential responses of peripheral circadian clocks to a short-term feeding stimulus. *Mol Biol Rep*. 2012 Oct;39(10):9783–9.
219. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):107–35.
220. Ferrell JM, Chiang JYL. Circadian rhythms in liver metabolism and disease. *Acta Pharm Sin B*. 2015 Mar;5(2):113–22.
221. Gletsu-Miller N, McCrory MA. Modifying eating behavior: novel approaches for reducing body weight, preventing weight regain, and reducing chronic disease risk. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2014 Nov;5(6):789–91.
222. Gonnissen HKJ, Hulshof T, Westerterp-Plantenga MS. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2013 May;14(5):405–16.
223. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Pagotto U, Pasquali R. Stress-related development of obesity and cortisol in women. *Obes Silver Spring Md*. 2009 Sep;17(9):1678–83.
224. Rey G, Reddy AB. Connecting cellular metabolism to circadian clocks. *Trends Cell Biol*. 2013 May;23(5):234–41.
225. Adamovich Y, Rousso-Noori L, Zwihaft Z, Neufeld-Cohen A, Golik M, Kraut-Cohen J, et al. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metab*. 2014 Feb 4;19(2):319–30.
226. Sato M, Murakami M, Node K, Matsumura R, Akashi M. The role of the endocrine system in feeding-induced tissue-specific circadian entrainment. *Cell Rep*. 2014 Jul 24;8(2):393–401.
227. Nikkhah A. Eating Time Modulations of Physiology and Health: Life Lessons from Human and Ruminant Models. *Iran J Basic Med Sci*. 2012 Aug;15(4):891–9.
228. Marliss EB, Aoki TT, Unger RH, Soeldner JS, Cahill GFJ. Glucagon levels and metabolic effects in fasting man. *J Clin Invest*. 1970 Dec;49(12):2256–70.
229. Hara R, Wan K, Wakamatsu H, Aida R, Moriya T, Akiyama M, et al. Restricted feeding entrains liver clock without participation of the suprachiasmatic nucleus. *Genes Cells Devoted Mol Cell Mech*. 2001 Mar;6(3):269–78.
230. Gilbert MR, Douris N, Tongjai S, Green CB. Nocturnin expression is induced by fasting in the white adipose tissue of restricted fed mice. *PloS One*. 2011 Feb 10;6(2):e17051.

231. Hayashi Y, Ushijima K, Ando H, Yanagihara H, Ishikawa E, Tsuruoka S-I, et al. Influence of a time-restricted feeding schedule on the daily rhythm of *abcb1a* gene expression and its function in rat intestine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010 Nov;335(2):418–23.
232. Challet E. Interactions between light, mealtime and calorie restriction to control daily timing in mammals. *J Comp Physiol [B]*. 2010 Jun;180(5):631–44.
233. Pitts S, Perone E, Silver R. Food-entrained circadian rhythms are sustained in arrhythmic *Clk/Clk* mutant mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003 Jul;285(1):R57-67.
234. Tahara Y, Shibata S. Chrono-biology, chrono-pharmacology, and chrono-nutrition. *J Pharmacol Sci*. 2014;124(3):320–35.
235. Escobar C, Salgado R, Rodriguez K, Blancas Vazquez AS, Angeles-Castellanos M, Buijs RM. Scheduled meals and scheduled palatable snacks synchronize circadian rhythms: consequences for ingestive behavior. *Physiol Behav*. 2011 Sep 26;104(4):555–61.
236. Challet E, Mendoza J. Metabolic and reward feeding synchronises the rhythmic brain. *Cell Tissue Res*. 2010 Jul;341(1):1–11.
237. Polidarova L, Sladek M, Novakova M, Parkanova D, Sumova A. Increased sensitivity of the circadian system to temporal changes in the feeding regime of spontaneously hypertensive rats - a potential role for *Bmal2* in the liver. *PLoS One*. 2013;8(9):e75690.
238. Feillet CA, Albrecht U, Challet E. “Feeding time” for the brain: a matter of clocks. *J Physiol Paris*. 2006 Dec;100(5–6):252–60.
239. Rozenblit-Susan S, Chapnik N, Genzer Y, Froy O. Serotonin suppresses food anticipatory activity and synchronizes the food-entrainable oscillator during time-restricted feeding. *Behav Brain Res*. 2016 Jan 15;297:150–4.
240. Davidson AJ, Poole AS, Yamazaki S, Menaker M. Is the food-entrainable circadian oscillator in the digestive system? *Genes Brain Behav*. 2003 Feb;2(1):32–9.
241. Carneiro BTS, Araujo JF. Food entrainment: major and recent findings. *Front Behav Neurosci*. 2012;6:83.
242. Silver R, Balsam PD, Butler MP, LeSauter J. Food anticipation depends on oscillators and memories in both body and brain. *Physiol Behav*. 2011 Sep 26;104(4):562–71.
243. Verwey M, Amir S. Food-entrainable circadian oscillators in the brain. *Eur J Neurosci*. 2009 Nov;30(9):1650–7.
244. Sasaki S, Nakae S, Ebine N, Aoi W, Higashi A, Ishii K. The effect of the timing of meal intake on energy metabolism during moderate exercise. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2014;60(1):28–34.

245. Mistlberger RE. Neurobiology of food anticipatory circadian rhythms. *Physiol Behav.* 2011 Sep 26;104(4):535–45.
246. Stutz AM, Staszkiwicz J, Ptitsyn A, Argyropoulos G. Circadian expression of genes regulating food intake. *Obes Silver Spring Md.* 2007 Mar;15(3):607–15.
247. Eckel-Mahan KL, Patel VR, Mohny RP, Vignola KS, Baldi P, Sassone-Corsi P. Coordination of the transcriptome and metabolome by the circadian clock. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Apr 3;109(14):5541–6.
248. Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol.* 2013 Oct;23(5):747–51.
249. Mota DPN. Importância dos ritmos circadianos na Nutrição e Metabolismo: Monografia: Importance of circadian rhythms in Nutrition and Metabolism. 2010;
250. Sherman H, Frumin I, Gutman R, Chapnik N, Lorentz A, Meylan J, et al. Long-term restricted feeding alters circadian expression and reduces the level of inflammatory and disease markers. *J Cell Mol Med.* 2011 Dec;15(12):2745–59.
251. Carroll MF, Schade DS. Timing of antioxidant vitamin ingestion alters postprandial proatherogenic serum markers. *Circulation.* 2003 Jul 8;108(1):24–31.
252. Halberg F, Cornelissen G, Singh RB. Timing Nutraceuticals? *Open Nutraceuticals J.* 2011 Jan 1;3:100–11.
253. Gooley JJ, Chua EC-P. Diurnal regulation of lipid metabolism and applications of circadian lipidomics. *J Genet Genomics Yi Chuan Xue Bao.* 2014 May 20;41(5):231–50.
254. Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol.* 2015 Dec 15;418 Pt 1:74–88.
255. Depner CM, Stothard ER, Wright KPJ. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr Diab Rep.* 2014 Jul;14(7):507.
256. Yang S-C, Shieh K-R. Implications of Circadian Rhythms on Metabolic Disorders. *Tzu Chi Med J.* 2009 Dec;21(4):285–8.
257. Colwell CS, Matveyenko AV. Timing is everything: implications for metabolic consequences of sleep restriction. *Diabetes.* 2014 Jun;63(6):1826–8.
258. Giudice A, Crispo A, Massimiliano G, D’Arena G, Tecce MF, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, circadian disruption, antioxidants and pancreatic carcinoma: an overview. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* 2014 Mar;23(1):73–7.
259. Karpowicz P, Zhang Y, Hogenesch JB, Emery P, Perrimon N. The circadian clock gates the intestinal stem cell regenerative state. *Cell Rep.* 2013 Apr 25;3(4):996–1004.
260. Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB, Morrison JH, McEwen BS. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jan 25;108(4):1657–62.

261. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes*. 2001 Jun;50(6):1237–43.
262. Chua EC-P, Shui G, Lee IT-G, Lau P, Tan L-C, Yeo S-C, et al. Extensive diversity in circadian regulation of plasma lipids and evidence for different circadian metabolic phenotypes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 27;110(35):14468–73.
263. Adamovich Y, Aviram R, Asher G. The emerging roles of lipids in circadian control. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Aug;1851(8):1017–25.
264. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. 2014 Jul;3(4):372–83.
265. Bray MS, Young ME. Chronobiological Effects on Obesity. *Curr Obes Rep*. 2012 Mar 1;1(1):9–15.
266. Morrison CD, Berthoud H-R. Neurobiology of nutrition and obesity. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 1):517–34.
267. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res*. 2010 Feb 19;106(3):447–62.
268. Bass J, Takahashi JS. Circadian Integration of Metabolism and Energetics. *Science*. 2010 Dec 3;330(6009):1349–54.
269. Bailey SM, Udoh US, Young ME. CIRCADIAN REGULATION OF METABOLISM. *J Endocrinol*. 2014 Aug;222(2):R75-96.
270. Ichikawa M, Kanai S, Ichimaru Y, Funakoshi A, Miyasaka K. The diurnal rhythm of energy expenditure differs between obese and glucose-intolerant rats and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr*. 2000 Oct;130(10):2562–7.
271. la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, van der Vliet J, Buijs RM. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations. *J Neuroendocrinol*. 2001 Dec;13(12):1025–32.
272. Contreras-Alcantara S, Baba K, Tosini G. Removal of melatonin receptor type 1 induces insulin resistance in the mouse. *Obes Silver Spring Md*. 2010 Sep;18(9):1861–3.
273. Feillet CA. Food for thoughts: feeding time and hormonal secretion. *J Neuroendocrinol*. 2010 Jun;22(6):620–8.
274. Tsang AH, Barclay JL, Oster H. Interactions between endocrine and circadian systems. *J Mol Endocrinol*. 2014 Feb;52(1):R1-16.
275. Morgan L, Hampton S, Gibbs M, Arendt J. Circadian aspects of postprandial metabolism. *Chronobiol Int*. 2003 Sep;20(5):795–808.
276. Aguilar-Arnal L, Sassone-Corsi P. The circadian epigenome: how metabolism talks to chromatin remodeling. *Curr Opin Cell Biol*. 2013 Apr;25(2):170–6.
277. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian

- clocks. *Neuron*. 2012 Apr 26;74(2):246–60.
278. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010 Jul 31;62(9–10):967–78.
279. Tseng H-L, Yang S-C, Yang S-H, Shieh K-R. Hepatic circadian-clock system altered by insulin resistance, diabetes and insulin sensitizer in mice. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120380.
280. Barnea M, Madar Z, Froy O. High-fat diet followed by fasting disrupts circadian expression of adiponectin signaling pathway in muscle and adipose tissue. *Obes Silver Spring Md*. 2010 Feb;18(2):230–8.
281. Froy O. Circadian rhythms and obesity in mammals. *ISRN Obes*. 2012;2012:437198.
282. Shi M, Zheng X. Interactions between the circadian clock and metabolism: there are good times and bad times. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2013 Jan;45(1):61–9.
283. Schroeder AM, Colwell CS. How to fix a broken clock. *Trends Pharmacol Sci*. 2013 Nov;34(11):605–19.
284. Pendergast JS, Branecky KL, Yang W, Ellacott KLJ, Niswender KD, Yamazaki S. High-fat diet acutely affects circadian organisation and eating behavior. *Eur J Neurosci*. 2013 Apr;37(8):1350–6.
285. Froy O. Metabolism and Circadian Rhythms—Implications for Obesity. *Endocr Rev*. 2010 Feb 1;31(1):1–24.
286. Johnson BC. Nutrient intake as a time signal for circadian rhythm. *J Nutr*. 1992 Sep;122(9):1753–9.
287. Saderi N, Escobar C, Salgado-Delgado R. La alteración de los ritmos biológicos causa enfermedades metabólicas y obesidad. *Rev Neurol*. 2013;57(2):71–8.
288. Nikkhah Akbar. Science of eating time: A novel chronophysiological approach to optimize glucose-insulin dynamics and health. *J Diabetes Mellit*. 2012;2(1):8–11.
289. Scheer FAJL, Morris CJ, Shea SA. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors. *Obes Silver Spring Md*. 2013 Mar;21(3):421–3.
290. Oosterman JE, Kalsbeek A, la Fleur SE, Belsham DD. Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Mar 1;308(5):R337–350.
291. Berthoud H-R. The neurobiology of food intake in an obesogenic environment. *Proc Nutr Soc*. 2012 Nov;71(4):478–87.
292. Nguyen J, Wright KPJ. Influence of weeks of circadian misalignment on leptin levels. *Nat Sci Sleep*. 2009 Dec;2010(2):9–18.
293. Arble DM, Vitaterna MH, Turek FW. Rhythmic leptin is required for weight gain

from circadian desynchronized feeding in the mouse. *PLoS One*. 2011;6(9):e25079.

294. Bouchard-Cannon P, Cheng H-YM. Scheduled feeding alters the timing of the suprachiasmatic nucleus circadian clock in dextras1-deficient mice. *Chronobiol Int*. 2012 Oct;29(8):965–81.

295. Summa KC, Turek FW. Chronobiology and obesity: interactions between circadian rhythms and energy regulation. *Adv Nutr Int Rev J*. 2014;5(3):312S–319S.

296. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell*. 2015 Mar 26;161(1):84–92.

297. Balakrishnan A, Stearns AT, Ashley SW, Tavakkolizadeh A, Rhoads DB. Restricted feeding phase shifts clock gene and sodium glucose cotransporter 1 (SGLT1) expression in rats. *J Nutr*. 2010 May;140(5):908–14.

298. Kudo T, Akiyama M, Kuriyama K, Sudo M, Moriya T, Shibata S. Night-time restricted feeding normalises clock genes and Pai-1 gene expression in the db/db mouse liver. *Diabetologia*. 2004 Aug;47(8):1425–36.

299. Simon E, Portillo M del P, Fernandez-Quintela A, Zulet MA, Martinez JA, Del Barrio AS. Responses to dietary macronutrient distribution of overweight rats under restricted feeding. *Ann Nutr Metab*. 2002;46(1):24–31.

300. Garaulet M, Gomez-Abellan P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav*. 2014 Jul;134:44–50.

301. Garrido M, Terrón MP, Rodríguez AB. Chrononutrition against Oxidative Stress in Aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013.

302. ODA H. Chrononutrition. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61(Supplement):S92–4.

303. Watanabe Y, Saito I, Henmi I, Yoshimura K, Maruyama K, Yamauchi K, et al. Skipping Breakfast is Correlated with Obesity. *J Rural Med JRM*. 2014;9(2):51–8.

304. Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E, Bass J. Circadian Clocks and Metabolism. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;(217):127–55.

305. Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F, Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Mar 22;10:24.

306. Brown SA, Pagani L, Cajochen C, Eckert A. Systemic and cellular reflections on ageing and the circadian oscillator: a mini-review. *Gerontology*. 2011;57(5):427–34.

307. Laermans J, Broers C, Beckers K, Vancleef L, Steensels S, Thijs T, et al. Shifting the circadian rhythm of feeding in mice induces gastrointestinal, metabolic and immune alterations which are influenced by ghrelin and the core clock gene Bmal1. *PLoS One*. 2014;9(10):e110176.

308. Kalsbeek A, Scheer FA, Perreau-Lenz S, La Fleur SE, Yi C-X, Fliers E, et al. Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. *FEBS Lett.* 2011 May 20;585(10):1412–26.
309. Cowen T, Johnson RJ, Soubeyre V, Santer RM. Restricted diet rescues rat enteric motor neurones from age related cell death. *Gut.* 2000 Nov;47(5):653–60.
310. Bechtold DA, Gibbs JE, Loudon ASI. Circadian dysfunction in disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2010 May;31(5):191–8.
311. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Mutlu E, Engen P, Vitaterna MH, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PloS One.* 2014;9(5):e97500.
312. Reddy VDK, Jagota A. Effect of restricted feeding on nocturnality and daily leptin rhythms in OVLT in aged male Wistar rats. *Biogerontology.* 2014 Jun;15(3):245–56.
313. Halberg F. Some aspects of the chronobiology of nutrition: more work is needed on “when to eat”. *J Nutr.* 1989 Mar;119(3):333–43.
314. Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, Varady KA. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies. *Nutr Rev.* 2014 May;72(5):308–18.
315. Kaur S, Thankachan S, Begum S, Blanco-Centurion C, Sakurai T, Yanagisawa M, et al. Entrainment of temperature and activity rhythms to restricted feeding in orexin knock out mice. *Brain Res.* 2008 Apr 18;1205:47–54.
316. Landry GJ, Opiol H, Marchant EG, Pavlovski I, Mear RJ, Hamson DK, et al. Scheduled daily mating induces circadian anticipatory activity rhythms in the male rat. *PloS One.* 2012;7(7):e40895.
317. Piggins HD, Bechtold DA. Feeding time. *eLife.* 2015;4.
318. Jang H, Lee G, Kong J, Choi G, Park YJ, Kim JB. Feeding period restriction alters the expression of peripheral circadian rhythm genes without changing body weight in mice. *PloS One.* 2012;7(11):e49993.
319. Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab.* 2016 Mar;5(3):133–52.
320. Hirao A, Tahara Y, Kimura I, Shibata S. A Balanced Diet Is Necessary for Proper Entrainment Signals of the Mouse Liver Clock. *PLOS ONE.* 2009 Sep 7;4(9):e6909.
321. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* 2014 Apr;26(2):139–54.
322. Mendoza J. Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol.* 2007 Feb;19(2):127–37.
323. De Ita-Perez D, Mendez I, Vazquez-Martinez O, Villalobos-Leal M, Diaz-Munoz M. Synchronization by food access modifies the daily variations in expression and activity

of liver GABA transaminase. *BioMed Res Int.* 2014;2014:590581.

324. LeSauter J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW, Silver R. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug 11;106(32):13582–7.

325. Holmback U, Forslund A, Lowden A, Forslund J, Akerstedt T, Lennernas M, et al. Endocrine responses to nocturnal eating--possible implications for night work. *Eur J Nutr.* 2003 Apr;42(2):75–83.

326. Paschos GK, Ibrahim S, Song W-L, Kunieda T, Grant G, Reyes TM, et al. Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component *Arntl*. *Nat Med.* 2012 Dec;18(12):1768–77.

327. Leidy HJ, Gwin JA, Roenfeldt CA, Zino AZ, Shafer RS. Evaluating the Intervention-Based Evidence Surrounding the Causal Role of Breakfast on Markers of Weight Management, with Specific Focus on Breakfast Composition and Size. *Adv Nutr.* 2016 May;7(3):563S.

328. Oike H, Nagai K, Fukushima T, Ishida N, Kobori M. Feeding cues and injected nutrients induce acute expression of multiple clock genes in the mouse liver. *PLoS One.* 2011;6(8):e23709.

329. Tareen SHK, Ahmad J. Modelling and analysis of the feeding regimen induced entrainment of hepatocyte circadian oscillators using petri nets. *PLoS One.* 2015;10(3):e0117519.

330. Delezie J, Challet E. Interactions between metabolism and circadian clocks: reciprocal disturbances. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec;1243:30–46.

331. Mattson MP, Allison DB, Fontana L, Harvie M, Longo VD, Malaisse WJ, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Nov 25;111(47):16647–53.

332. Hutchison AT, Heilbronn LK. Metabolic impacts of altering meal frequency and timing - Does when we eat matter? *Biochimie.* 2016 May;124:187–97.

333. ASALE R-. horario, ría [Internet]. *Diccionario de la lengua española.* [cited 2017 Apr 8]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=Ke9JU87>

334. ASALE R-. alimentación [Internet]. *Diccionario de la lengua española.* [cited 2017 Apr 8]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=1ra46Vc>

335. Trastornos metabólicos [Internet]. [cited 2017 Apr 8]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/metabolicdisorders.html>

336. ASALE R-. diccionario [Internet]. *Diccionario de la lengua española.* [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://dle.rae.es/?id=SndI9iL>

337. Índice de masa corporal: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007196.htm>

338. Exámenes y chequeos para la diabetes: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000082.htm>
339. Prueba de tolerancia a la glucosa en ayunas: MedlinePlus enciclopedia médica ilustración [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19723.htm
340. Diccionario de cáncer [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
341. GRELINA [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <http://etimologias.dechile.net/?grelina>
342. Información general sobre los trastornos del sueño: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2017 Apr 10]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000800.htm>
343. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obes Silver Spring Md.* 2013 Dec;21(12):2504–12.
344. Jakubowicz D, Froy O, Wainstein J, Boaz M. Corrigendum to “Meal timing and composition influence ghrelin levels, appetite scores and weight loss maintenance in overweight and obese adults” [*Steroids* 77 (2012) 323–331]. *Steroids.* 2012 Jul;77(8–9):887–9.
345. Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Beneficial effect of high energy intake at lunch rather than dinner on weight loss in healthy obese women in a weight-loss program: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2016 Oct;104(4):982.
346. Yoshizaki T, Tada Y, Hida A, Sunami A, Yokoyama Y, Yasuda J, et al. Effects of feeding schedule changes on the circadian phase of the cardiac autonomic nervous system and serum lipid levels. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Oct;113(10):2603–11.
347. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia.* 2014 Aug;57(8):1552–60.
348. Morgan LM, Shi J-W, Hampton SM, Frost G. Effect of meal timing and glycaemic index on glucose control and insulin secretion in healthy volunteers. *Br J Nutr.* 2012 Oct;108(7):1286–91.
349. Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Bar-Dayyan Y, Landau Z, Rabinovitz HR, et al. High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycaemia in type 2 diabetic patients: a randomised clinical trial. *Diabetologia.* 2015 May;58(5):912–9.
350. Bandin C, Scheer FAJL, Luque AJ, Avila-Gandia V, Zamora S, Madrid JA, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related

variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes*. 2015 May;39(5):828–33.

351. Tuck Seng Cheng, See Ling Loy, Jia Ying Toh, Yin Bun Cheung, Jerry Kok Yen Chan, Godfrey KM, et al. Predominantly nighttime feeding and weight outcomes in infants. *Am J Clin Nutr*. 2016 Aug 1;104(2):380.

352. Marinac CR, Sears DD, Natarajan L, Gallo LC, Breen CI, Patterson RE. Frequency and Circadian Timing of Eating May Influence Biomarkers of Inflammation and Insulin Resistance Associated with Breast Cancer Risk. *PLoS One*. 2015;10(8):e0136240.

353. Wu MW, Li XM, Xian LJ, Levi F. Effects of meal timing on tumor progression in mice. *Life Sci*. 2004 Jul 23;75(10):1181–93.

354. Reid KJ, Baron KG, Zee PC. Meal timing influences daily caloric intake in healthy adults. *Nutr Res N Y N*. 2014 Nov;34(11):930–5.

355. Yoshida C, Shikata N, Seki S, Koyama N, Noguchi Y. Early nocturnal meal skipping alters the peripheral clock and increases lipogenesis in mice. *Nutr Metab*. 2012 Sep 10;9(1):78.

356. Magkos F, Smith GI, Reeds DN, Okunade A, Patterson BW, Mittendorfer B. One day of overfeeding impairs nocturnal glucose but not fatty acid homeostasis in overweight men. *Obes Silver Spring Md*. 2014 Feb;22(2):435–40.

357. Sonnier T, Rood J, Gimble JM, Peterson CM. Glycemic control is impaired in the evening in prediabetes through multiple diurnal rhythms. *J Diabetes Complications*. 2014 Dec;28(6):836–43.

358. Fogtelloo AJ, Pijl H, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE. Impact of meal timing and frequency on the twenty-four-hour leptin rhythm. *Horm Res*. 2004;62(2):71–8.

359. Nikkhah Akbar. Minimizing Obesity and Diabetes by Optimizing Meal Size, Frequency, Timing and Sequence. *Diabetes Obes Int J*. 2016 Oct;1(5):1–2.

360. Jaquiere AL, Oliver MH, Landon-Lane N, Matthews SJ, Harding JE, Bloomfield FH. Unpredictable feeding impairs glucose tolerance in growing lambs. *PLoS One*. 2013;8(4):e61040.

361. Ribeiro DC, Hampton SM, Morgan L, Deacon S, Arendt J. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. *J Endocrinol*. 1998 Sep;158(3):305–10.

362. Yoon J-A, Han D-H, Noh J-Y, Kim M-H, Son GH, Kim K, et al. Meal time shift disturbs circadian rhythmicity along with metabolic and behavioral alterations in mice. *PLoS One*. 2012;7(8):e44053.

363. Reznick J, Preston E, Wilks DL, Beale SM, Turner N, Cooney GJ. Altered feeding differentially regulates circadian rhythms and energy metabolism in liver and muscle of rats. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jan;1832(1):228–38.

364. Ma K, Xiao R, Tseng H-T, Shan L, Fu L, Moore DD. Circadian dysregulation

disrupts bile acid homeostasis. *PLoS One*. 2009 Aug 31;4(8):e6843.

365. Cameron JD, Cyr M-J, Doucet E. Increased meal frequency does not promote greater weight loss in subjects who were prescribed an 8-week equi-energetic energy-restricted diet. *Br J Nutr*. 2010 Apr;103(8):1098–101.

366. Hut RA, Pilonis V, Boerema AS, Strijkstra AM, Daan S. Working for food shifts nocturnal mouse activity into the day. *PLoS One*. 2011 Mar 30;6(3):e17527.

367. Pendergast JS, Branecky KL, Huang R, Niswender KD, Yamazaki S. Wheel-running activity modulates circadian organization and the daily rhythm of eating behavior. *Front Psychol*. 2014;5:177.

368. Bartol-Munier I, Gourmelen S, Pevet P, Challet E. Combined effects of high-fat feeding and circadian desynchronization. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2005 Sep 13;30(1):60–7.

369. Fuse Y, Hirao A, Kuroda H, Otsuka M, Tahara Y, Shibata S. 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. *J Circadian Rhythms*. 2012 May 15;10(1):4.

370. Goel N, Stunkard AJ, Rogers NL, Van Dongen HPA, Allison KC, O'Reardon JP, et al. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. *J Biol Rhythms*. 2009 Feb;24(1):85–94.

371. Oike H, Sakurai M, Ippoushi K, Kobori M. Time-fixed feeding prevents obesity induced by chronic advances of light/dark cycles in mouse models of jet-lag/shift work. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Sep 25;465(3):556–61.

372. Bhutta HY, Deelman TE, Ashley SW, Rhoads DB, Tavakkoli A. Disrupted circadian rhythmicity of the intestinal glucose transporter SGLT1 in Zucker diabetic fatty rats. *Dig Dis Sci*. 2013 Jun;58(6):1537–45.

373. Shi S, Ansari TS, McGuinness OP, Wasserman DH, Johnson CH. Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity. *Curr Biol CB*. 2013 Mar 4;23(5):372–81.

374. Carneiro BTS, Araujo JF. Influence of scheduled restricted feeding on reentrainment of motor activity rhythm after a 6-h light-dark advance in rats. *Psychol Neurosci*. 2011;4:317–22.

375. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obes Silver Spring Md*. 2009 Nov;17(11):2100–2.

376. Verwey M, Amir S. Variable restricted feeding disrupts the daily oscillations of *Period2* expression in the limbic forebrain and dorsal striatum in rats. *J Mol Neurosci MN*. 2012 Feb;46(2):258–64.

377. Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Yanagisawa M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:429–58.

378. Bray MS, Tsai J-Y, Villegas-Montoya C, Boland BB, Blasier Z, Egbejimi O, et al. Time-of-day-dependent dietary fat consumption influences multiple cardiometabolic syndrome parameters in mice. *Int J Obes* 2005. 2010 Nov;34(11):1589–98.
379. Sherman H, Genzer Y, Cohen R, Chapnik N, Madar Z, Froy O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2012 Aug;26(8):3493–502.
380. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*. 2012 Jun 6;15(6):848–60.
381. Wu T, Ni Y, Zhuge F, Fu Z. Resetting process of peripheral circadian gene expression after the combined reversal of feeding schedule and light/dark cycle via a 24-h light period transition in rats. *Physiol Res*. 2010;59(4):581–90.
382. Froy O, Chapnik N, Miskin R. Effect of intermittent fasting on circadian rhythms in mice depends on feeding time. *Mech Ageing Dev*. 2009 Mar;130(3):154–60.
383. Morris M, Araujo IC, Pohlman RL, Marques MC, Rodwan NS, Farah VMA. Timing of fructose intake: an important regulator of adiposity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 Jan;39(1):57–62.
384. Nikkhah A. Eating Timing and Diabetes. *Int J Diabetol Vasc Dis Res*. 2014;2(2):1.
385. Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Saderi N, Buijs RM, Escobar C. Food intake during the normal activity phase prevents obesity and circadian desynchrony in a rat model of night work. *Endocrinology*. 2010 Mar;151(3):1019–29.
386. Bray MS, Ratcliffe WF, Grenett MH, Brewer RA, Gamble KL, Young ME. Quantitative analysis of light-phase restricted feeding reveals metabolic dyssynchrony in mice. *Int J Obes* 2005. 2013 Jun;37(6):843–52.
387. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol*. 2007 Sep;28(2–3):61–71.
388. Cagampang FR, Bruce KD. The role of the circadian clock system in nutrition and metabolism. *Br J Nutr*. 2012;108(3):381–92.
389. Castillo MR, Hochstetler KJ, Tavernier RJJ, Greene DM, Bult-Ito A. Entrainment of the master circadian clock by scheduled feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 Sep;287(3):R551-555.
390. Hampton SM, Johnston JD. Probing the diurnal regulation of glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2014 Dec;28(6):751–2.
391. Ercan A, Kiziltan G. Obesity-related abnormal eating behaviors in Type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci*. 2013 Nov;29(6):1323–8.
392. Kalsbeek A, Yi C-X, La Fleur SE, Fliers E. The hypothalamic clock and its control of glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* TEM. 2010 Jul;21(7):402–10.

393. Adipocitoquinas [Internet]. [cited 2017 Aug 28]. Available from: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=3221&id_seccion=349&id_ejemplar=367&id_revista=23
394. Proteína r-agouti. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2016. Available from: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Prote%C3%ADna_r-agouti&oldid=91339025
395. AMPK. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2017. Available from: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=AMPK&oldid=99446759>
396. BMAL. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2013. Available from: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=BMAL&oldid=64645888>
397. CLOCK. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2017. Available from: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=CLOCK&oldid=101381217>
398. Cronoterapia. In: Wikipédia, a enciclopédia livre [Internet]. 2014. Available from: <https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Cronoterapia&oldid=39540470>
399. Crononutrición - Doctissimo [Internet]. Doctissimo.com. [cited 2017 Aug 29]. Available from: <http://www.doctissimo.com/es/nutricion/dietas/dietas-disociadas/crononutricion-siete-cuestiones-clave-para-entenderla>
400. Criptocromo. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2017. Available from: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Criptocromo&oldid=101382190>
401. entrain. In: The Free Dictionary [Internet]. Available from: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/entrain>
402. Péptido similar al glucagón tipo 1. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2017. Available from: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=P%C3%A9ptido_similar_al_glucag%C3%B3n_tipo_1&oldid=99334886
403. La lipidómica, una nueva herramienta al servicio de la salud [Internet]. [cited 2017 Aug 29]. Available from: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=43564&id_seccion=2432&id_ejemplar=4426&id_revista=136
404. Melanopsina. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2017. Available from: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Melanopsina&oldid=97409144>
405. Metaboloma - Medicina molecular [Internet]. [cited 2017 Aug 29]. Available from: <http://medmol.es/glosario/109/>
406. Neuropeptido Y. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2015. Available from: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Neurop%C3%A9ptido_Y&oldid=83118227
407. Las orexinas y el control cerebral del sueño y la vigilia [Internet]. [cited 2017 Aug 29]. Available from: <http://www.cienciahoy.org.ar/ch/ln/hoy100/orexinas.htm>

408. Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, et al. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes*. 2006 Dec;30(12):1729–36.
409. PER1. In: Wikipedia [Internet]. 2016. Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=PER1&oldid=751286094>
410. PER2. In: Wikipedia [Internet]. 2016. Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=PER2&oldid=755047935>
411. PER3. In: Wikipedia [Internet]. 2017. Available from: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=PER3&oldid=778107954>
412. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res*. 2011;2(4):236–40.
413. Proteoma. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2016. Available from: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Proteoma&oldid=95211086>
414. Cho H, Zhao X, Hatori M, Yu RT, Barish GD, Lam MT, et al. Regulation of Circadian Behavior and Metabolism by Rev-erba and Rev-erbβ. *Nature*. 2012 Mar 29;485(7396):123–7.
415. RAR-related orphan receptor. In: Wikipedia [Internet]. 2017. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=RAR-related_orphan_receptor&oldid=786179747
416. Zeitgeber. In: Wikipedia, la enciclopedia libre [Internet]. 2015. Available from: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Zeitgeber&oldid=82452486>

X. ANEXOS
Anexo 1. Matriz de consistencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DESCRIPCIÓN	INDICADOR	METODOLOGÍA
<p>Problema general: ¿Qué efecto tiene el horario de alimentación en el sobrepeso y desórdenes metabólicos relacionados con indicadores de metabolismo de lípidos y carbohidratos?</p>	<p>Objetivo Principal: Evaluar el efecto que tiene el horario de alimentación en el sobrepeso y desórdenes metabólicos relacionados con indicadores de metabolismo de lípidos y carbohidratos</p>	<p>-Hipótesis general de investigación: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano favorece la pérdida de peso y evita las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad. -Hipótesis general nula: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no favorece la pérdida de peso y evita las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad.</p>	<p>Variable Independiente. Horario de Alimentación</p>	Horario de Alimentación: tiempo en el cual es habitual la ingesta de alimentos.	Horas	Revisión sistemática. Modelos Prisma.
			<p>Variable Dependiente Desórdenes metabólicos y obesidad</p>	Los desórdenes metabólicos o trastornos en el metabolismo se produce cuando hay reacciones químicas anormales en el cuerpo que no permiten que se produzcan las sustancias que el cuerpo necesita, algunos afectan la descomposición de los aminoácidos, los carbohidratos o los lípidos(39).	<p>•PESO •IMC •PERFIL LIPÍDICO •GLUCOSA EN AYUNAS •INSULINA •GRELINA •INSULINA POSTPRANDIAL •GLUCOSA POSTPRANDIAL</p>	Revisión sistemática. Modelos Prisma.
			<p>Variables intervinientes (confusoras) Trabajo por turnos Trastorno del sueño Exposición a la luz Edad Sexo</p>	<p>Agrupación del paciente en dos géneros masculino y femenino. Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el día de la entrevista</p>	<p>Género: Masculino, Femenino Edad: años de vida. Trabajo por turnos: horas. Exposición a la luz: horas.</p>	Revisión sistemática. Modelos Prisma.
<p>Problemas específicos: 1. ¿Cuál es la relación que presenta el horario de consumo de alimentos en el funcionamiento regular de las hormonas susceptibles al reloj biológico? 2. ¿Cuál es el efecto en el peso y circunferencia de cintura de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en la obesidad y desórdenes metabólicos relacionados? 3. ¿Cuál es el efecto en los niveles de triglicéridos en sangre con la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en la obesidad y desórdenes metabólicos relacionados? 4. ¿Cuál es el efecto en los niveles de colesterol total y LDL en sangre con la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en la obesidad y desórdenes metabólicos relacionados? 5. ¿Cuál es el efecto en los niveles de glucosa, insulina e índice Homa en ayunas y postprandial, de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en la obesidad y desórdenes metabólicos relacionados? 6. ¿Existe una relación entre la ingesta y horario de alimentación con las horas de sueño?</p>	<p>Objetivos Específicos: 1 Explicar la relación que presenta el horario de consumo de alimentos en el funcionamiento regular de las hormonas susceptibles al reloj biológico. 2. Determinar el efecto de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en el peso y circunferencia de cintura. 3. Analizar el efecto de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano los niveles de triglicéridos en sangre. 4. Explicar el efecto de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en los niveles de colesterol total y LDL en sangre. 5. Determinar el efecto de la alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano en los niveles de glucosa, insulina e índice Homa en ayunas y postprandial 6. Interpretar qué relación existe entre la ingesta y horario de alimentación con las horas de sueño.</p>	<p>Hipótesis específicas: -Hipótesis específica 1: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano favorece la pérdida de peso y circunferencia de cintura. Hipótesis nula 1: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no favorece la pérdida de peso y circunferencia de cintura. -Hipótesis específica 2: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano disminuye los niveles de triglicéridos en sangre. Hipótesis nula 2: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no disminuye los niveles de triglicéridos en sangre. -Hipótesis específica 3: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano disminuye los niveles de colesterol total y LDL en sangre. Hipótesis nula 3: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no disminuye los niveles de colesterol total y LDL en sangre. -Hipótesis específica 4: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano incrementa colesterol HDL en sangre. Hipótesis nula 4: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no incrementa colesterol HDL en sangre. -Hipótesis específica 5: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano disminuye glucosa, insulina e índice Homa-IR en ayunas y postprandial. Hipótesis nula 5: La alimentación durante la fase de vigilia/activa del ser humano no disminuye glucosa, insulina e índice Homa-IR en ayunas y postprandial.</p>				

Fuente: Elaboración Propia.

Anexo 2. GLOSARIO.

- **Adipocitoquinas:** Polipéptidos secretados por el tejido adiposo, que participan en la regulación del metabolismo, de especial importancia por su papel en la etiología de la resistencia a la insulina⁽³⁹³⁾.
- **AgRP:** Agouti Related Neuropeptide en inglés y en español es la proteína ragouti, que es un neuropéptido, una molécula de señalización paracrina compuesta de 132 aminoácidos⁽³⁹⁴⁾.
- **AMPK:** AMPK (formado del inglés: AMP-activated protein kinase —'proteína quinasa activada por AMP'—), es un complejo enzimático que se activa con el aumento de relación AMP-ATP, así es considerado un detector de energía celular⁽³⁹⁵⁾.
- **BMAL 1:** Bmal (receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo) es un gen que codifica proteínas implicadas en la regulación de los ritmos circadianos, como son ARNTL y ARNTL2⁽³⁹⁶⁾.
- **CLOCK:** El gen Clock (de sus siglas en inglés "Circadian Locomotor Output Cycles Kaput") codifica una proteína implicada en la regulación de los ritmos circadianos y fue identificado por el grupo de Joseph Takahashi en 1997. La proteína CLOCK parece afectar tanto la persistencia como la duración de los ciclos circadianos⁽³⁹⁷⁾.
- **Cronofarmacoterapia:** Uso de ciertos medicamentos para regular el ritmo circadiano, como el uso de melatonina (hormona que regula el sueño) y calmantes, para inducir al sueño en las horas adecuadas, y de esta forma tratar por ejemplo insomnio o depresión⁽³⁹⁸⁾.
- **Crononutrición:** surgida en 1986 de los trabajos del Dr. Alain Delabos, la crononutrición es una forma de alimentación que respeta nuestro reloj biológico⁽³⁹⁹⁾.

- **Cry:** Los criptocromos son una clase de fotorreceptores de luz azul de plantas y animales. Los criptocromos también están involucrados en el ritmo circadiano de plantas y animales, y en la detección de campos magnéticos en algunas especies. Los genes que codifican para dos criptocromos, CRY1 y CRY2, se encuentran en muchas especies, incluso en humanos en los cromosomas 11 y 12⁽⁴⁰⁰⁾.
- **Entrain:** Alterar el ritmo biológico de un organismo para que asuma un ciclo diferente del de 24 horas ⁽⁴⁰¹⁾.
- **FAA:** Actividad anticipatoria de la alimentación.
- **FEC:** Food entrainable Clock, reloj sincronizable a través de la comida.
- **FEO:** Food Entrainable Oscillators. Osciladores entranables de alimentos.
- **GLP-1:** El péptido similar al glucagón tipo 1 o por sus siglas en inglés GLP-1 es una hormona peptídica de 30 aminoácidos de la familia de las incretinas cuya función fisiológica es el estímulo de producción de insulina y disminución de la producción de glucagón; se genera por la transcripción de un gen llamado proglucagón. La fuente principal de GLP-1 en el ser humano son las células L del intestino, pero también es producido por las células alfa del páncreas y el sistema nervioso central ⁽⁴⁰²⁾.
- **Lipidomas:** Tras el explosivo desarrollo de la genómica y la proteómica, la metabolómica surge como un nuevo campo de investigación que avanza a pasos agigantados, y dentro de él, la lipidómica tiene una entidad propia. Está dedicada al estudio y caracterización del conjunto de los lípidos celulares, las moléculas con las que interactúa y sus funciones en el organismo. El lipidoma o perfil lipídico de una célula es un espectro de masas que indica la composición y abundancia de los lípidos en ella contenidos⁽⁴⁰³⁾.

- **Melanopsina:** La melanopsina es un fotopigmento encontrado en células ganglionares fotosensibles de la retina, las que están involucradas en la regulación del ritmo circadiano y los reflejos pupilares y otras respuestas no visuales a la luz⁽⁴⁰⁴⁾.
- **Metabolomas:** Es el conjunto dinámico de moléculas y elementos químicos presentes en un organismo vivo, refleja el estado metabólico de un sistema vivo y se ve influido tanto por factores internos, como el estado hormonal del individuo o la hora de día como por factores externos. El análisis del metaboloma humano permite describir el estado del organismo haciendo posible el estudio de respuestas celulares, mecanismos de defensa y mecanismos de homeostasis⁽⁴⁰⁵⁾.
- **NPY:** es un neurotransmisor péptido de 36 aminoácidos que se encuentra en el cerebro y el sistema nervioso autónomo, y actúa aumentando los efectos vasoconstrictores de las neuronas noradrenérgicas. Forma parte del sistema lipoestabilizador junto con la leptina y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Los niveles altos de NPY en el fluido cerebroespinal se asocian con una elevada ingestión de comida y una actividad física disminuida. La leptina, producida por los adipocitos en respuesta a los altos niveles de grasa, es detectada por el núcleo arqueado en el hipotálamo. La actividad incrementada en el núcleo arcuato actúa sobre el núcleo paraventricular para inhibir la producción de NPY en ese lugar, reduciendo así el apetito⁽⁴⁰⁶⁾.
- **Orexinas:** Las orexinas A y B son dos péptidos producidos por neuronas especializadas situadas en el hipotálamo. Participan en la regulación del ciclo diario de sueño y vigilia y en el control del apetito. La ubicación de las neuronas productoras de orexinas determinó que algunos investigadores las llamen hipocretinas (de hipotálamo + secretina)⁽⁴⁰⁷⁾.
- **Oxintomodulina:** La oxintomodulina pertenece al grupo de hormonas intestinales: pequeñas moléculas liberadas por el tracto gastrointestinal que ejercen distintas acciones fisiológicas como efectos sobre la digestión y el apetito. Cuando comemos, el intestino delgado libera oxintomodulina de forma proporcional a las calorías ingeridas. Los estudios iniciales indicaban que la administración de oxintomodulina sintética reduce el apetito, lo que llevó a

pensar que la oxintomodulina natural hace llegar al cerebro la sensación de «plenitud» o «saciedad» después de haber comido⁽⁴⁰⁸⁾.

- **PER1:** El gen PER1 codifica la proteína circadiana de proteína homóloga 1 en seres humanos. La proteína PER1 es importante para el mantenimiento de ritmos circadianos en las células, y también puede desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer. El PER1 se expresa principalmente en la región del cerebro llamada núcleo supraquiasmático (SCN), que es el marcapasos circadiano primario en el cerebro de los mamíferos. PER1 también se expresa a través de tejidos periféricos de mamíferos⁽⁴⁰⁹⁾.
- **PER2:** es una proteína en mamíferos codificados por el gen PER2. El PER2 se destaca por su papel principal en los ritmos circadianos. La expresión circadiana de estos genes y sus proteínas están codificadas en el núcleo supraquiasmático. El PER2 humano está relacionado con el trastorno del sueño humano y la formación de cáncer. Pérdida PER2 expresión es común en muchas células de tumores dentro del cuerpo, lo que sugiere PER2 es integral para la función adecuada y la disminución de los niveles promueve la progresión del tumor⁽⁴¹⁰⁾.
- **PER3:** El gen PER3 codifica la proteína circadiana de proteína del período homólogo 3 en humanos. PER3 es un paralog a los genes PER1 y PER2. Es un gen circadiano asociado con síndrome de fase de sueño retrasado en los seres humanos. PER1 y PER2 son necesarios para el reloj molecular y la capacidad de respuesta a la luz en el reloj circadiano maestro en el SCN, pero se muestran pocos datos sobre la función concreta para PER3. PER3 se encontró que es importante para el tiempo endógeno en los tejidos específicos y los cambios específicos de tejidos en los períodos endógenos resultan en la desalineación interna de los relojes circadianos Per3 doble knockout (-/-) ratones. PER3 puede tener un efecto estabilizador sobre PER1 y PER2, y este efecto estabilizador puede ser reducido en el polimorfismo PER3-P415A / H417R⁽⁴¹¹⁾.
- **PPAR/ PPAR α :** Los receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPAR) son factores de transcripción activados por ligando de la superfamilia de receptores hormonales nucleares que comprenden los siguientes subtipos: PPAR α , PPAR γ y PPAR β / δ . La activación de PPAR- α reduce el nivel de triglicéridos y está implicada en la regulación de la homeostasis energética⁽⁴¹²⁾.

- **Proteomas:** El proteoma celular es la totalidad de las proteínas expresadas en una célula particular bajo condiciones de medioambiente y etapa de desarrollo (o ciclo celular) específicas, como puede ser la exposición una estimulación hormonal⁽⁴¹³⁾.
- **REV-ERB, alfa, beta:** El reloj circadiano actúa a nivel genómico para coordinar los ritmos de comportamiento y fisiológicos internos a través del heterodímero transcripcional CLOCK-BMAL. Aunque se ha demostrado que Rev-erba regula directamente la expresión de Bmal1,2, el análisis cistómico revela una conexión directa entre los circuitos reguladores Bmal1 y Rev-erba y β . Los genes dentro de la intersección de los citómeros BMAL1, REV-ERB α y REV-ERB β están altamente enriquecidos tanto para funciones de reloj como para funciones metabólicas⁽⁴¹⁴⁾.
- **ROR :** Los receptores huérfanos relacionados con RAR (RORs) son miembros de la familia de receptores nucleares de factores de transcripción intracelulares⁽⁴¹⁵⁾.
- **TTLs:** circuitos de transcripción y traslación.
- **Zeitgeber:** Término alemán¹ que podría traducirse como sincronizador pero que carece en realidad de un equivalente precisa al español y podría desglosarse en las palabras zeit (tiempo) y geber (dador). El concepto hace referencia a cualquier clave exógena que es capaz de sincronizar un ritmo endógeno. Como consecuencia de la sincronización se establece y mantiene una relación de fase estable entre el ambiente y el ritmo endógeno, y se asegura la correspondencia del tiempo biológico con el geológico⁽⁴¹⁶⁾.

Anexo 3. Instrumento de investigación- Ficha de recolección de datos.

TÍTULO	
REFERENCIA	
MÉTODOS	
PARTICIPANTES	
INTERVENCIÓN	
RESULTADOS	
ANOTACIONES	

Anexo 4. Instrumento de Investigación – Tabla de riesgo de BIAS.

RIESGO DE SESGO		
SESGOS	OPINIÓN DEL AUTOR	SUSTENTO
RANDOM SEQUENCE GENERATION	RIESGO NO CLARO ALTO RIESGO BAJO RIESGO	
ALLOCATION CONCEALMENT	RIESGO NO CLARO ALTO RIESGO BAJO RIESGO	
BLINDING -ALL OUTCOMES	RIESGO NO CLARO ALTO RIESGO BAJO RIESGO	
IMCOMPLETE OUTCOME	RIESGO NO CLARO ALTO RIESGO BAJO RIESGO	
SELECTIVE REPORTING	RIESGO NO CLARO ALTO RIESGO BAJO RIESGO	
OTHER BIAS	RIESGO NO CLARO ALTO RIESGO BAJO RIESGO	