



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Iztacala

**SÍNDROME METABÓLICO INDUCIDO
POR ALTERACIÓN EN EL CICLO
ACTIVIDAD-REPOSO Y DIETA DE CAFETERÍA
EN RATAS JÓVENES**

Que para Obtener el Título de Biólogo

P R E S E N T A

Mario Alberto Velasco Ramos

Directora de Tesis:

Dra. Carolina Escobar Briones



Los Reyes Iztacala, Edo. de México, 18 de septiembre de 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***“Para quienes no ansían sino ver, hay bastante luz;
Más para quienes tienen opuesta disposición,
Siempre existe bastante oscuridad”.***

Blaise Pascal

Dedicatorias

A la recombinación genética por haberme brindado la dicha de coexistir en espacio y tiempo.

A mi madre Concepción Ramos por ser no solo una madre ejemplar, si no por ser mi mejor amiga, por brindarme todo su amor y por enseñarme que nada es imposible.

A mi padre Mario Velasco por ser mi amigo y padre a la vez, por brindarme todo su cariño, por siempre ser un ejemplo a seguir y por enseñarme que el límite del éxito se encuentra hasta donde le pueda visualizar.

A mis hermanos David, Alma, Lidia y Cony por siempre escucharme, por darme todo su apoyo, amor, confianza y aliento. Por ser más que mis hermanos, mis mejores amigos, por todos esos maravillosos momentos que he tenido la dicha de vivir a su lado.

A mi nueva hermana Gaby Gómez por siempre alentarme y preocuparse de mis asuntos.

A mi sobrino, “mi hermano” Ángel por que con todo tu amor, tu luz de vida y esperanza me has impregnado de todo ello para que día a día intente ser una mejor persona y ser un ejemplo a seguir.

A mis abuelos Celso Ramos, Maria Escobar, Bertoldo Velasco y Juana Valle ya que si mis padres no se hubieran conocido, simplemente este escrito no existiría.

Agradecimientos

Agradezco de una forma muy especial a la Dra. Carolina Escobar Briones haberme brindado la oportunidad de trabajar a su lado, por su imperecedera paciencia, su notable exigencia, por ampliar mi criterio, por maximizar mi horizonte y por todos los regaños y consejos que sin duda son máxima no solo para el ámbito académico.

Agradezco a cada uno de mis sinodales: Dr. Ruud Buijs, Dr. Ricardo Mejía, Dra. Norma Laura Delgado y Dr. Juan Manuel Mancilla quienes se tomaron el tiempo necesario para revisar este manuscrito, por todos sus comentarios y consejos no solo para el trabajo, sino para mi persona. Así también agradezco al Dr. Manuel Ángeles Castellanos por todo su apoyo, por sus consejos y por mostrarse como un amigo.

Marlene García, por todo lo que pasamos juntos en esta gran aventura de la vida, por alentarme en todo momento, por hacerme entrar a clases, por ampliar mi gusto por la biología y por todo lo que no puedo expresar con palabras.

Isaac Martínez “megabrother” por demostrarme tu amistad incondicional, Victor Becerra “brother” por aceptar a este loco como tu hermano, Daniel “bro” por estar conmigo en todo momento, Maricruz Ruiz “cruz” por siempre pedirme que sea mejor en todo aspecto, Tania Ortiz por ser mi consejera, Carlos Jiménez “manu” por esas grandes charlas, Adrian Figueroa por tus consejos y sugerencias, Abisay Haro tu confianza y sabias palabras y a todos mis demás amigos que sin duda han maracado mi vida y he tenido la dicha de conocerlos: Carmen “arenita”, Willy, Perla, Ivonne, Dianita ranita, Paulina, las pigs, Dulce, Andrea “andy panda”, Madahí y a todos mis demás amigos y compañeros de laboratorio que por falta de espacio y no de valía no menciono.

Un agradecimiento especial a Estefania Espitía por convertirse en mi amiga, en una persona importante en mi vida y por que sin su colaboración este trabajo no hubiera sido posible.

A la FES Iztacala, los profesores de esta Facultad que fueron importantes en mi formación académica y personal así como a la UNAM por haberme dado la dicha de formarme en ella.

Agradezco al CONACyT 82462 y al PAPIIT 203907 por haber soportado este trabajo.

Prefacio

Entre los muchos inventos soñados por Herbert George Wells está la famosa máquina del tiempo. Con ella, uno puede programar no sólo el dónde viajar, sino, también, el cuándo.

Traspasar el tiempo externo sigue siendo tarea de la ciencia ficción, pero hay otros tiempos que están al alcance de la mano (del cerebro, del corazón, y de todo el cuerpo): los nuestros. Nosotros somos la verdadera máquina del tiempo. Un tiempo interno, recurrente, periódico y bastante predecible. Si bien la biología suele construirse alrededor del *dónde* y *cómo* suceden las cosas, el *cuándo* es una variable fundamental para comprender la armonía de la homeostasis, sus trastornos en la enfermedad y los nuevos enfoques en los tratamientos biológicos.

Un mito griego cuenta que en su transcurso diario por el cielo en su carro dorado, Febo (el dios sol) llegó a enamorar una jovencita de nombre Clythie, que lo observaba embelesada desde la Tierra. Al no ser correspondida, Clythie decidió “plantarse” en la tierra y seguir a Febo.

Tanto se tomó en serio el trabajo que al cabo de un tiempo de seguir al sol con su mirada, su cuerpo comenzó a transformarse, sus pies echaron raíces hasta que se convirtió en un girasol. Nada más parecido a un ritmo biológico: tenemos una planta (lo biológico) que repite un movimiento día a día (lo rítmico). Algo de esto debían saber médicos y filósofos de la Grecia antigua. El poeta Hesíodo escribió hacia el año 700 a.C. que “las enfermedades caen sobre los hombres, algunas de día y otras por la noche”. Pero cuando hablamos de medicina en general nos referimos a sus escuelas occidentales. No debemos olvidar que existen otras escuelas también milenarias, que a veces tratan el concepto de salud y enfermedad desde otra perspectiva. En la medicina china, por ejemplo, la salud se considera como una serie de oposiciones, que incluyen el día y la noche, el sol y la luna. El concepto del tiempo y la periodicidad es fundamental en esta escuela del “yin-yang”, y la medicina china, desde el clásico texto *Nei Ching* del siglo III a.C. hasta el presente, considera a los ritmos biológicos dentro de sus métodos diagnósticos y de tratamiento.

Todas las civilizaciones antiguas reconocían la importancia de los eventos recurrentes a lo largo de los días o del año. Para los antiguos egipcios, las estaciones y las crecidas anuales del Nilo representaban la base de su economía agraria. Sin embargo, no descuidaban la importancia de lo que ocurría a lo largo del día. En el monumental templo de Ramsés II en Abu Simbel, la fachada está decorada con 24 monos, símbolo de la felicidad y de las 24 horas del día (ya que se suponía que estos monos orinaban una vez por hora).

Tomado de “Cronobiología: La Máquina del Tiempo”, Golombek, 2008.

Índice	Pág.
Glosario de abreviaturas-----	9
Resumen-----	10
Conceptos generales-----	12
1. Los ritmos biológicos-----	12
1.1 Ventajas adaptativas de los ritmos biológicos-----	13
2. El Reloj Biológico-----	14
2.1 Utilidad del reloj biológico-----	15
2.2 Núcleo Supraquiasmático del Hipotálamo (NSQ)-----	16
3. Alteración de los ritmos biológicos sobre el metabolismo-----	17
3.1 Consecuencias por la alteración de los ritmos biológicos-----	19
4. Sueño y ciclo actividad-reposo-----	20
4.1 Función biológica-----	21
4.2 Alteración del ciclo actividad reposo y efectos metabólicos-----	22
5. Adolescencia-----	23
5.1 Estilo de vida y efectos en la salud del adolescente-----	24
6. Dieta de cafetería-----	25
6.1 Consecuencias del consumo de CAF-----	26
7. Sobrepeso y obesidad (Alteraciones metabólicas)-----	27
Objetivos-----	31
Material y método-----	32
Resultados-----	37
Discusión-----	52
Conclusión-----	60
Referencias-----	61
Anexo-----	73

Glosario de abreviaturas

<i>ad libitum</i>	A placer, a voluntad
ANOVA.....	Análisis de varianza
AUC.....	Área bajo la curva
ATP III.....	Guía para el tratamiento en daultos III
CAF.....	Dieta de cafetería
Chow.....	Croqueta alimento regular para roedores
FMD.....	Federación Mexicana de Diabetes
HFD.....	Dieta alta en grasa
IDF.....	Federación Internacional de la Diabetes
Kcal.....	Kilo caloría
LD.....	Ciclo Luz/oscuridad
MetS.....	Síndrome metabólico
µl.....	Microlitro
mg/dl.....	Miligramos sobre decilitros de concentración
ng/ml.....	Nanogramo sobre mililitros de concentración
NSQ.....	Núcleo supraquiasmático del hipotálamo
PFA.....	Paraformaldehído
OMS.....	Organización Mundial de la Salud
UNFPA.....	Fondo de Poblaciones de las Naciones Unidas

Resumen

Introducción: El estilo de vida moderno caracterizado por exceso de luz y actividad en la noche favorece la interrupción de los ritmos circadianos, incluyendo la interrupción temporal del ciclo actividad-reposo. La actividad nocturna promueve la disminución de sueño que a su vez promueve la ingesta de comida a deshoras y en especial a los alimentos ricos en grasa y carbohidratos, mejor conocidos como dieta de cafetería. Se sugiere que este proceso puede llevar a largo plazo con el sobrepeso y la obesidad. Este estudio exploró la asociación entre la actividad forzada durante la noche y la ingestión de la dieta de cafetería en ratas jóvenes. Se evaluaron indicadores de sobrepeso y síndrome metabólico. **Método:** Ratas macho Wistar jóvenes fueron expuestas a diferentes condiciones en las primeras 4 horas de su período de actividad-reposo durante 12 semanas: dieta de cafetería en la jaula (Caf), dieta cafetería+ actividad forzada (Caf/W), período de actividad forzada (W) y un grupo control no perturbado (C). La actividad se indujo con una rueda giratoria lenta (33 cm de diámetro x 33 cm de largo) con 4 subdivisiones concéntricas en el que las ratas se colocaron individualmente durante 4 h. Debido a la velocidad de la rueda, las ratas no tienen que caminar todo el tiempo, incluso pueden recostarse. La dieta de cafetería consistió en 2 variantes: papas fritas + salchichas de cerdo y galletas Crakets+Oreo. Estas dietas se presentaron en días alternos durante 12 semanas. El peso corporal y la ingesta de alimentos fue seguido durante todo el experimento. Las concentraciones de glucosa, colesterol, triglicéridos, leptina, insulina y grasa abdominal se midieron al final del protocolo. **Resultados:** Las ratas Caf/W alcanzaron una ganancia de peso de 26% y grasa abdominal alta en comparación con las ratas control. Además, mostraron concentraciones altas de glucosa, colesterol y triglicéridos así como resistencia a la leptina e insulina, signos característicos del síndrome metabólico. Tales signos no eran evidentes cuando la dieta cafetería se ofrece sin actividad forzada durante el ciclo actividad-reposo (Caf). Un intervalo de 4 semanas de recuperación para el grupo de Caf/W permitió que la concentración de glucosa regresaran a concentraciones normales, aunque la adiposidad siguió en aumento, así como ninguna de las concentraciones analizadas se revirtieron a normales o iniciales. **Conclusión:** Este modelo proporciona evidencia de que los patrones de sueño alterados aumentan el consumo de dieta de cafetería y produce signos de síndrome metabólico en individuos jóvenes así también muestra que aparentemente no existe un estado de recuperación metabólica en estos sujetos, al menos con las condiciones de esta experimentación.

Palabras clave: ritmos circadianos, disminución del sueño, obesidad, dieta de cafetería, síndrome metabólico.

Abstract

Introduction: Modern lifestyle characterized by light and activity at night promotes disruption of circadian rhythms including temporal disruption of the sleep/wake cycle. Activity at night and short sleep increase appetite for carbohydrates and fat-rich food, better known as cafeteria diet. It is suggested that this process can lead in a long term to overweight and obesity. This study explored the association between forced activity during the night and ingestion of cafeteria diet in young rats. We evaluated indicators of overweight and metabolic syndrome. **Method:** Male young Wistar rats were exposed to different conditions in the first 4 h of their sleep period for 12 wks: cafeteria diet in cage (Caf), cafeteria diet+ forced activity (Caf/W), forced activity period (W) and a control undisturbed group (C). Activity was induced with a slow rotating wheel (33 cm diameter × 33 cm long) with 4 concentric subdivisions in which rats were placed individually for 4 h. Due to the speed of the wheels, rats do not need to walk they can groom and even lie down. Cafeteria diet consisted of 2 variants: Potato chips + Pork sausage or salty Ritz + Oreo cookies. These diets were presented on alternate days during 12 wks. Body weight and food intake was followed throughout the experiment. Levels of glucose, cholesterol and triglycerides and abdominal fat were measured at the end of the protocol. **Results:** Caf/W rats attained a weight gain of 26% and high abdominal fat as compared with control rats. Also, Caf/W exhibited high glucose levels, high cholesterol, high triglycerides, insulin and leptin intolerance, features of metabolic syndrome. Such signs were not evident when cafeteria diet was offered without sleep disturbance (Caf). A 4 wk recovery interval for the Caf/W group allowed normal glucose levels but the increased adiposity remained. **Conclusion:** This model provides evidence that disturbed sleep patterns increase the consumption of cafeteria diet and produces signs of metabolic syndrome.

Key words: circadian rhythms, sleep loss, obesity, cafeteria diet, síndrome metabólico.

CONCEPTOS GENERALES

1. Ritmos biológicos

La rotación de la Tierra sobre su propio eje, ocurre en 24 horas aproximadamente, generando los ciclos de luz y oscuridad, que son factores dominantes que afectan a los organismos que habitan este planeta (Mendoza, 2009). Este fenómeno y el de traslación dotan al medio que nos rodea de una ritmicidad en las condiciones de luz y temperatura. Estos cambios conllevan una serie de comportamientos en los seres vivos como las migraciones, la reproducción estacional o el ajuste de su actividad al periodo óptimo del día. Los ritmos biológicos se pueden observar en todas las actividades, como el dormir, la nutrición y la reproducción, que gobiernan la existencia de todo ser viviente y que suelen estar muy relacionadas con los fenómenos geofísicos. Esta dependencia temporal de la conducta con los ciclos geofísicos requiere una compleja regulación fisiológica que lleva a una mejor adaptación de los organismos al medio cíclico en el que viven (*op cit.* Mendoza).

Los ritmos biológicos son las variaciones periódicas características de todos los sistemas vivientes, que aparecen a nivel molecular, celular, orgánico y social, tal, que constituyen una adaptación evolutiva a los cambios temporales presentes en el ambiente (Golombek y Rosestain, 2010). En el verdadero sentido de la palabra, son aquellas oscilaciones que se puede demostrar que continúan, aun en ausencia de cambios periódicos en el ambiente, tales como los cambios en la luz y la temperatura, es decir, son oscilaciones autosostenidas (Madrid y Rol de Lama, 2007). Estos ritmos pueden ser llamados endógenos, puesto que aparentemente surgen desde el interior del organismo (*op cit.* Madrid). En contraste, los sistemas pasivos que adoptan una apariencia rítmica, en función de su habilidad para responder a variables periódicas del ambiente, son llamados exógenos, puesto que su origen es externo; no son verdaderos ritmos debido a que no están autosustentados (*op cit* Madrid).

El tiempo que una oscilación requiere para cumplir un ciclo completo y volver otra vez al punto de partida, se conoce como periodo. El periodo de un ritmo biológico se refiere al tiempo necesario para que un mismo fenómeno se repita y es

generado por el reloj biológico. De acuerdo a su periodo los ritmos biológicos se clasifican en circanuales, circamensuales, circamareales y circadianos.

En 1959, el prefijo circa “cercano” fue introducido por Franz Halberg, para caracterizar ritmos de aproximadamente veinticuatro horas llamados circadianos (Golombek y Rosestain, 2010). En 1981, los ritmos biológicos se clasificaron en tres grupos de acuerdo con la frecuencia de su oscilación: los ritmos ultradianos son ritmos de alta frecuencia y se presentan más de una vez en un día; los ritmos circadianos tienen frecuencia similar a las 24 horas, y los ritmos infradianos son de baja frecuencia, es decir, se presentan menos de una vez en 24 hrs (Salgado-Delgado *et al.*, 2009) (Tabla 1). De ellos, los ritmos biológicos más estudiados y más frecuentes en los organismos vivos son los ritmos circadianos, que se ajustan a las variaciones cíclicas del día y la noche (*op cit.* Salgado-Delgado).

Tabla 1. Espectro de frecuencia de los ritmos biológicos.

Tipo de ritmo	Período	Ejemplo
Ultradiano	0.1 seg-90 min	Ritmo cardíaco, Secreciones hormonales
Circadiano	24 h	Actividad-reposo, Temperatura corporal
Infradiano	28 o 365 días	Ciclo menstrual, Hibernación

1.1 Ventajas adaptativas de los ritmos biológicos

Podemos citar un vasto listado de ventajas que nos ofrece el disponer de ritmos biológicos, que se han preservado a lo largo de la misma evolución. Un ejemplo de su utilidad desde un punto de vista ecológico, es que, la existencia de ritmos biológicos permite la coexistencia de especies que comparten un mismo nicho ecológico espacial. Al distribuir sus actividades en diferentes momentos del día, el nicho espacial se puede compartir en varios nichos temporales separados en los que las fases de actividad, de diferentes especies emparentadas entre sí, se hallan separadas temporalmente por estrechos intervalos de tiempo. (Madrid y Rol de Lama, 2007). (Fig. 1).

Otro tipo de ventaja se extiende en un amplio espectro de oscilaciones basadas en funciones termodinámicas del metabolismo celular y a la comunicación intra e intercelular, que se van favorecidas por la expresión de sistemas oscilantes, entre ellas la mayoría de las reacciones químicas que tienen lugar en una dirección determinada. (Madrid *et al.*, 2006)

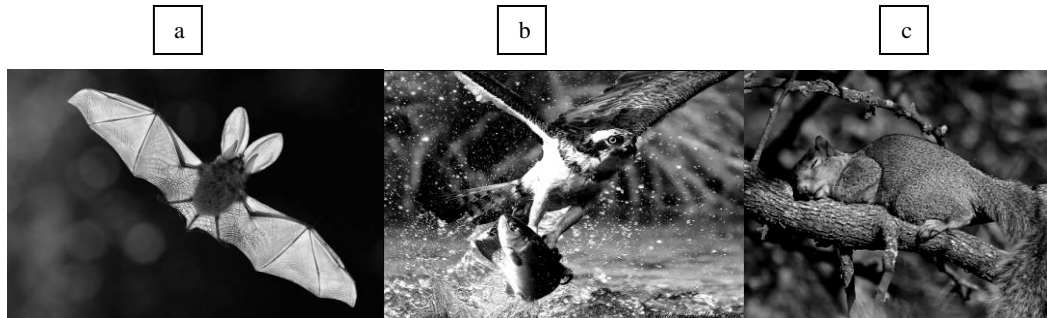


Fig. 1. Ventajas adaptativas que sugieren la existencia de un sistema circadiano en los seres vivos. a) La obtención de alimento nocturno en murciélagos, b) la caza diurna de peces por las aves y c) el descanso crepuscular de las ardillas, son ejemplos de actividades programadas temporalmente en las que interviene el sistema circadiano.

2. El Reloj Biológico

Los organismos han desarrollado la capacidad de predecir los ciclos, y han evolucionado para organizar su actividad en el día o la noche (Konturek *et al.*, 2011) y anticiparse a los cambios periódicos en el medio ambiente, adquiriendo con ello importantes mecanismos de adaptación (*op cit.* Konturek). Los ritmos circadianos desempeñan un papel fundamental en la supervivencia y la evolución de la vida.

La adaptación de la fisiología a los cambios cíclicos de ambiente se ha logrado gracias a la selección natural de un sistema intrínseco de mantenimiento del tiempo llamado reloj circadiano (Chen *et al.*, 2008). El reloj circadiano aumenta la eficiencia fisiológica y la supervivencia de un organismo mediante la organización de su comportamiento y función de su cuerpo (*op cit.* Chen), regula una serie de funciones fisiológicas y los ajusta a las 24 horas del día, incluyendo el sueño y la vigilia, la ingesta de alimentos, la temperatura corporal, la actividad cardiovascular y renal, la producción de hormonas, el metabolismo hepático y la respuesta inmune (Fu y Lee, 2003) (Fig. 2).

ESQUEMA DE CICLO CIRCADIANO

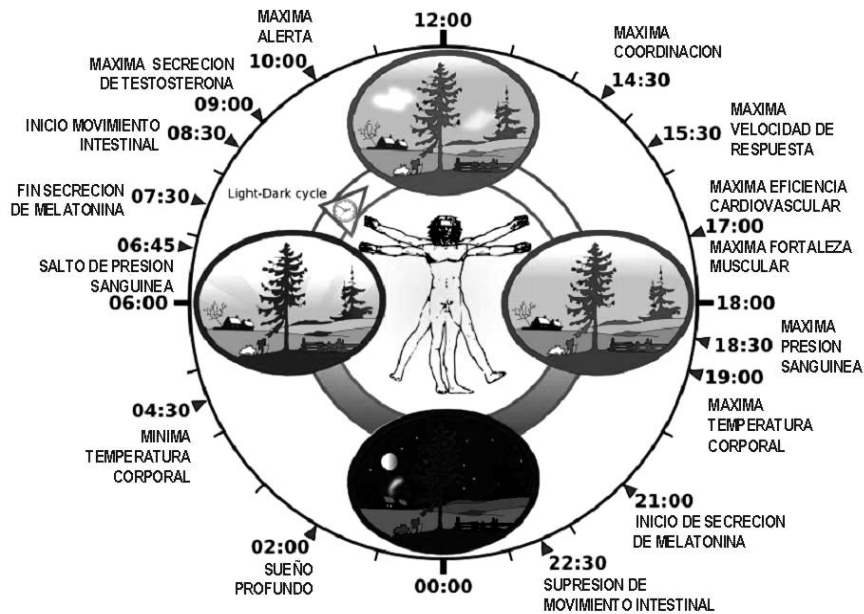


Fig. 2. Algunas de las funciones del reloj biológico ante factores externos

2.1 Utilidad del reloj biológico

Si se le pregunta a una persona por qué lleva reloj, lo más probable es que responda que le es útil para saber la hora del día y no llegar tarde a sus citas.

Dicho de otro modo, el reloj le sirve para anticipar sus actividades y estar en el lugar y momento adecuado de acuerdo a sus intereses.

De igual manera el reloj biológico sirve a los organismos para estimar el paso del tiempo y para anticiparse a los cambios periódicos y por tanto previsibles del ambiente (Madrid y Rol de Lama, 2007). Por ejemplo, para llegar a la madriguera antes de que sea la hora en que su predador sale a la caza (Fig.3).

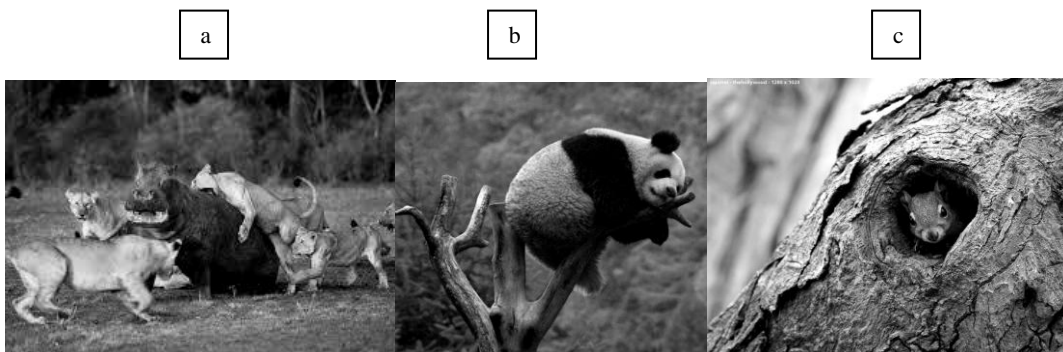


Fig. 3. a) Muestra a felinos de hábitos nocturnos obteniendo alimento mientras el hipopótamo dormía, b) en el caso de otros mamíferos como el panda, duerme durante gran parte del día para conservar su reserva energética y c) algunos roedores, como la ardilla se ocultan en su madriguera al atardecer.

Otro ejemplo, está dado en las plantas, donde el reloj biológico regulan el momento para realizar la fotosíntesis o florecer (Mas y Yonovsky, 2009). El mecanismo de los relojes biológicos son un conjunto de genes, presentes en una población determinada de células, cuya actividad ordena temporalmente las respuestas fisiológicas y los comportamientos de los seres vivos (*op cit.* Mas), de ahí la verdadera función de estos mecanismos reguladores de las funciones biológicas en todos los organismos vivos desde bacterias hasta mamíferos (*op cit.* Mas).

2.2 Núcleo Supraquiasmático del Hipotálamo (NSQ)

En los mamíferos existe un reloj biológico denominado núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ) principalmente mantenido por el ciclo luz/oscuridad (Moore y Bernstein, 1989) que genera y transmite señales de ritmicidad a otras zonas del cerebro y de ahí al resto del organismo (*op cit.* Moore). Por medio de proyecciones a otras zonas cerebrales y por el control de secreciones hormonales, el NSQ genera los ritmos bioquímicos, fisiológicos y conductuales (Akerstedt *et. al.*, 2004), como la actividad (Dallmann y Mrosovsky, 2006), el sueño y los horarios de alimentación (Mistlberger y Skene, 2005; Mendoza *et al.*, 2010) manteniendo de esta manera la sincronía interna de la homeostasis (Fig. 4).

El NSQ es el marcapasos principal existiendo además osciladores secundarios en núcleos del hipotálamo anterior y en diversas regiones del cerebro. Estos núcleos bajo condiciones normales, están bajo el control del marcapasos principal, el NSQ, el cual los coordina y acopla para que oscilen en sincronía (Damiola *et al.*, 2000).

Las señales circadianas son transmitidas por el NSQ, pero cuando las señales circadianas se ven alteradas por factores externos y no logran coordinar con los demás osciladores, éstos siguen oscilando a su propio ritmo y pierden coherencia temporal entre sí, lo que propicia una desincronización interna (Haus y

Smolensky, 2006), generando fluctuaciones desacopladas de las funciones metabólicas y conductuales (Salgado-Delgado *et. al.*, 2008).



Fig. 4. El NSQ transmite las señales día/noche hacia el resto del organismo.

3. Alteración de los ritmos biológicos sobre el metabolismo

El ritmo de vida tan acelerado propio de la sociedad actual, ha llevado al incremento de las horas de actividad en los individuos y que estos mismo se expongan a jornadas largas de trabajo. Este nueva estructura de trabajo a la que en sociedades altamente industrializadas se le conoce como 24/7 (horas, días), nos da un claro ejemplo de cómo hoy en día el horario de actividades no contempla la necesidad del descanso (Garaulet y Madrid, 2010).

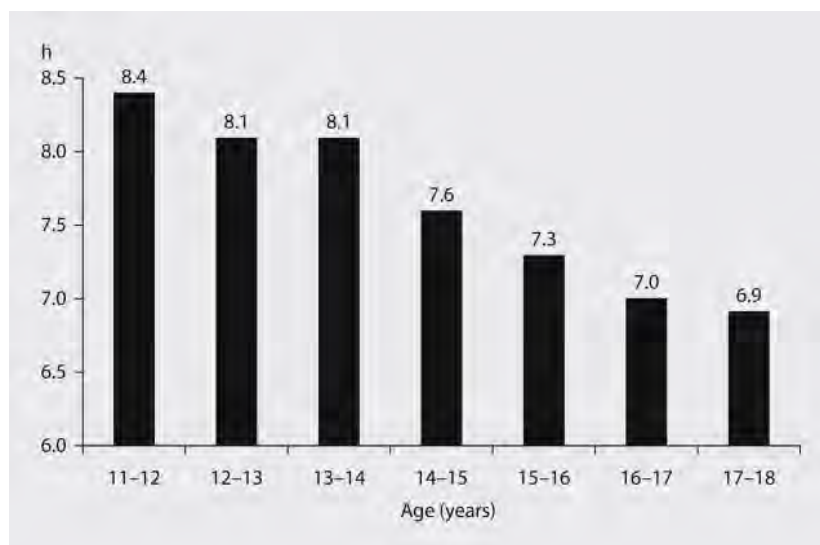
Este estilo de vida ha propiciado que los individuos realicen labores durante la noche ignorando las señales del NSQ, donde normalmente deberían estar durmiendo (Salgado-Delgado *et al.*, 2010). Tal es el caso de los trabajadores nocturnos, los cuales sufren un exceso de contaminación lumínica, de igual forma los adolescentes se exponen a un exceso de luz artificial y disminución de sus horarios de sueño debido al uso constante de la computadora (Graf. 1).

El impacto de un estilo de vida nocturno asociado a la privación de sueño se evidenció en un estudio realizado por Spiegel *et al.*,(1999). Ellos realizaron un estudio en 11 hombres saludables (18-27 años), los cuales se expusieron a

diferentes periodos de sueño, por 3 noches durmieron 8h (fase basal), las siguientes 6 noches durmieron 4h D1-D6 y las restantes 7 noches durmieron 12 h (fase de recuperación). Durante las noches D1-D6 los sujetos fueron expuestos antes de ir a la cama a situaciones comunes en su estilo de vida como ver televisión, jugar videojuegos, leer, utilizar la computadora e incluso conversar. También se les ofrecieron alimentos altos en contenido energético.

Los resultados muestran que la restricción del sueño (D1-D6) en jóvenes sanos se asocia con alteraciones metabólicas y de la función endocrina, con aparición de indicadores de síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa.

Estos signos desaparecieron en la fase de recuperación cuando se permitió a los mismos sujetos dormir 12 horas. Se especula que si se mantiene crónicamente una privación de sueño, a largo plazo puede tener efectos crónicos sobre la salud como la aparición de intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad e hipertensión (Spiegel *et al.*, 1999).



Grafica. 1. Duración de sueño en adolescentes estadounidenses en 2004. Leproult & Van Cauter, 2010.

3.1 Consecuencias por la alteración de los ritmos biológicos

Los estilos de vida modernos con frecuencia pueden alterar la expresión y la sincronía de los ritmos circadianos (Bechtold *et al.*, 2010), lo cual repercute en efectos profundos en la salud, incluyendo trastornos del sueño, enfermedades

gastrointestinales, síndrome metabólico, inflamación, depresión e incluso el cáncer (King y Takahashi, 2000 ; Fu y Lee, 2003; Bechtold *et al.*, 2010).

Diversos estudios han demostrado que la mayoría de los trabajadores nocturnos presentan alteraciones de conducta y de salud que se agravan con el tiempo (Knutsson, 2003). Estas anomalías se presentan a distintos niveles, entre ellos el metabólico, provocando desarrollo de obesidad, síndrome metabólico, desordenes gastrointestinales; también se presentan en el sistema cardiovascular y en el incremento de mortalidad por aumentar la propensión a desarrollar cáncer (Akersted *et al.*, 2004). Esto puede explicarse debido a que la actividad realizada en horarios inadecuados genera un conflicto de señales que se transmiten hacia el reloj biológico, el núcleo supraquiasmático (Hastings *et al.*, 2003) y que junto con osciladores periféricos desencadenan la desincronización interna (Knutsson, 2003; Haus y Smolensky, 2006).

Se propone que en parte las alteraciones en los patrones de alimentación pudieran propiciar la desincronización interna, ya que se encuentra bien documentado que en los trabajadores nocturnos se exhibe un cambio en los patrones alimenticios, caracterizados por aumento de la ingesta de alimentos durante la fase normal de descanso (Knutsson, 2003; Pasqua y Moreno, 2004).

También se ha descrito que los trabajadores nocturnos presentan la tendencia a consumir alimentos ricos en carbohidratos durante la noche, siendo más convenientes estos alimentos para el periodo matutino (Lennernäs *et al.*, 1994).

Evidencia reciente indica que el horario de alimentación ejerce una fuerte influencia sobre los osciladores periféricos, y ejerce un fuerte efecto como sincronizador de ritmos viscerales y metabólicos, sin afectar al NSQ (Mendoza *et al.*, 2010) y que puede ser el factor que promueva la desincronización (Salgado-Delgado *et al.*, 2010) (Fig.5).

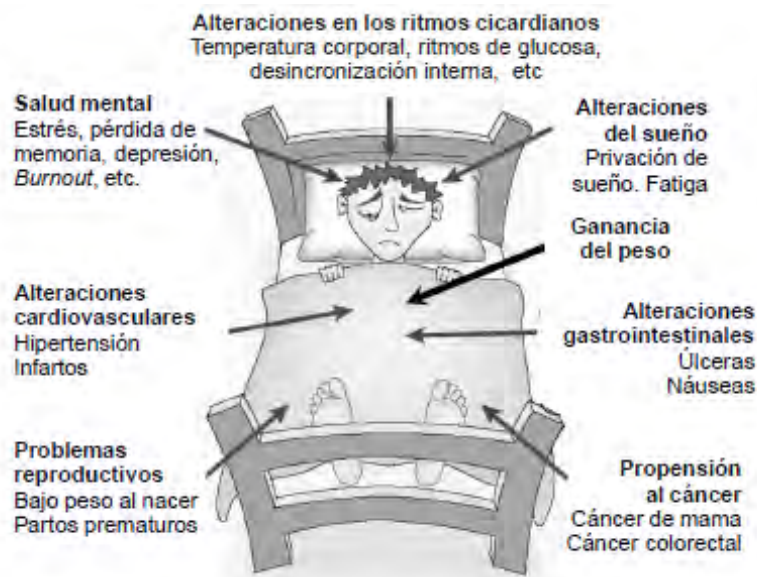


Fig. 5. Principales secuelas en la salud producidas por alteraciones circadianas. Salgado-Delgado *et al.*, 2009.

4. Sueño y el ciclo actividad-reposo

El sueño se define como un estado de reposo uniforme de un organismo (Park *et al.*, 2011). En contraposición con el estado de vigilia, cuando el individuo está despierto, el sueño se caracteriza por bajos niveles de actividad fisiológica y por una respuesta menor ante estímulos externos. La vigilia se caracteriza por la percepción e interpretación de los estímulos externos del ambiente, en este estado el organismo es consciente del exterior e interactúa con él, en cambio durante el sueño los organismos se retiran de esta interacción con el medio (Montes, 2009).

El sueño se considera como una característica biológica universal en todas las especies, y representa un estado global de inmovilidad con respuestas reducidas a estímulos del ambiente, que se distinguen del coma y la anestesia por su rápida reversibilidad (Cirelli y Tononi, 2008; Siegel, 2005).

Por otra parte el sueño en todos los vertebrados y especialmente los mamíferos muestra una arquitectura específica y cambios en la electrofisiología cerebral, neuroquímica, y en su anatomía funcional donde biológicamente se alternan las diferentes fases de sueño (Hobson y Pace-Schot, 2002). La arquitectura y propensión del sueño son a su vez controladas por la interacción de dos sistemas

de mantenimiento en el sistema nervioso central: el sistema circadiano, y la homeostasis del sueño-vigilia, es decir, la pulsión por dormir medida por la duración de la vigilia previa, con independencia de la hora del día (Borbély y Tobler, 1996; Leprout y Van Cauter, 2010).

Por otro lado, la actividad y el reposo son también necesidades básicas en cualquier organismo y que se relacionan entre sí (Van Reeth *et al.*, 1992).

Los organismos tienen un ritmo compuesto de ciclos de actividad y reposo, pero que se encuentra influenciado por factores como los ambientales (*op cit.* Van Reeth).

4.1 Función biológica del sueño

La función biológica del sueño como tal, sigue siendo el mayor misterio de todos los tiempos, aunque se sabe que es esencial para todos los seres vivos (Ishida *et al.*, 2009), ayuda a mantener la estabilidad física, psicosocial y metabólica (Haslam, 2010), así como también desempeña un papel clave en la prevención de enfermedades, en la restauración celular y fisiológica (Chaput, 2010). Su importancia vital está bien documentada en el hecho de que la privación del sueño en los roedores y moscas puede causar la muerte más rápidamente que las privadas de alimento (*op cit.* Chaput). Se sabe que el sueño es beneficioso para la conservación de la energía y la recuperación neuronal (Siegel, 2005), para la homeostasis sináptica (Tononi y Cirelli, 2006), y la plasticidad cerebral (Diekelmann y Born, 2010).

También, se encuentra bien documentado que el sueño interviene en procesos inmunológicos, así como en funciones cardiovasculares y respiratorias, además de jugar un papel indispensable en regulación de la homeostasis corporal (Siegel, 2005; Tononi y Cirelli, 2006 y Krueger *et al.*, 2008).

4.2 Alteración del ciclo actividad reposo y efectos metabólicos

La privación de sueño consiste en mantenerse sin dormir durante un lapso de tiempo que exceda las recomendaciones normales debido a exigencias intrínsecas o extrínsecas, generándose una deuda de sueño que demandará ser liquidada en el

transcurso de varios días. Para el ser humano el periodo máximo sugerido para realizar un trabajo es de 18 horas, alternando con 6 horas de descanso (Kramer, 2010).

La deuda o disminución de sueño debido a la restricción voluntaria se ha vuelto común en los últimos años, producida principalmente por las demandas y oportunidades de la sociedad moderna (Spiegel *et al.*, 2005) (Fig. 8). La privación de sueño puede ser total, cuando no se permite dormir, o parcial, cuando se retrasa el tiempo del dormir (Padilha *et al.*, 2011).

Múltiples estudios han demostrado que la privación de sueño, ya sea como resultado de la pérdida del sueño o del estilo de vida tiene consecuencias a corto y largo plazo (Van Cauter, 2005). Los efectos a corto plazo conducen a la disminución de la atención y la concentración, deterioro de la calidad de vida, aumento de las tasas de absentismo, con disminución de la productividad y los accidentes en el trabajo, el hogar o en la carretera (Vertes y Siegel, 2005).

Mientras que las consecuencias a largo plazo incluyen aumento de la enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, presión arterial alta, obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (Guilleminault y Zupancic, 2009; Collison, 2010,).

Estudios recientes han descrito un deterioro significativo del control de la glucosa en individuos que han disminuido la duración del sueño (Spiegel *et al.*, 1999; Spiegel *et al.*, 2004; Van Cauter y Knutsson, 2008) y, además, estos individuos son más susceptibles a problemas metabólicos como la resistencia a la insulina (Spiegel *et al.*, 1999; Spiegel *et al.*, 2004) y diabetes mellitus tipo 2 (Ayas *et al.*, 2003; Trenell *et al.*, 2007). También la disminución del sueño se asocia con el aumento de peso y la incidencia de la obesidad (Spiegel *et al.*, 1999; Agras *et al.*, 2004; Knutson, 2005 ; Chapul *et al.*, 2006; Eisenmann *et al.*, 2006; Fasting *et al.*, 2008; Van Cauter y Knutson, 2008), que por su prevalencia, es cada vez más reconocida como un problema de salud global (James *et al.*, 2004) siendo la quinta causa de muerte a nivel mundial (Al Rethaiaa *et al.*, 2010).

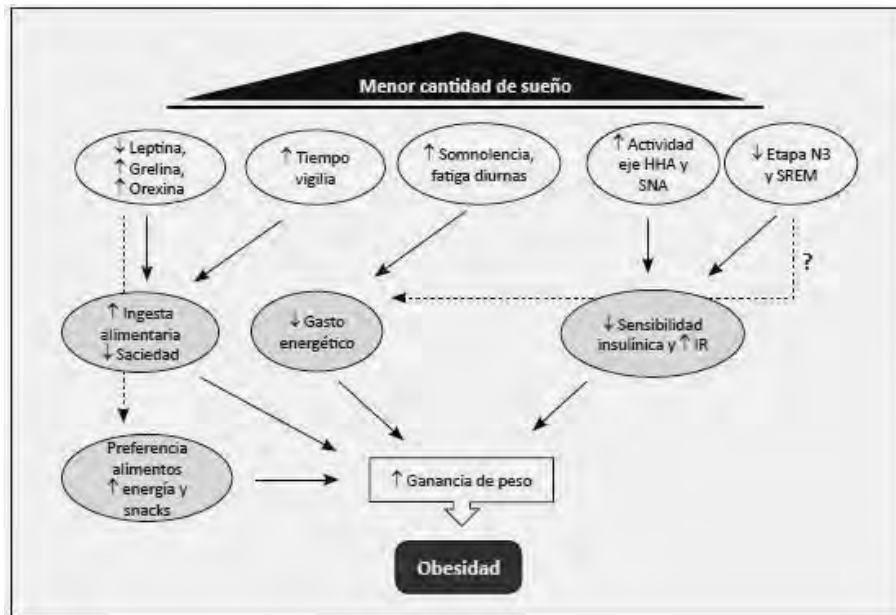


Figura 6. Mecanismos potenciales que relacionan menor cantidad de sueño con ganancia de peso y obesidad. Chamorro *et al.*, 2011.

5. Adolescencia

Se estima que la población mundial actual es de 7.000 millones de personas y que una de cada cinco personas es adolescente (OMS) así como que casi 2.000 millones son jóvenes de entre 10 y 24 años (UNFPA). La adolescencia es un periodo de grandes cambios físicos, fisiológicos y psicológicos, así como con una profunda transformación de las interacciones y relaciones sociales (OMS).

De acuerdo con los datos de la OMS, el periodo comprendido en la etapa de la adolescencia abarca de los 12 a los 21 años.

En la actualidad, la población adolescente y su salud se ha convertido en un foco de atención (Bonnet y Arand, 1995) ya que existen más de mil millones de individuos que tienen de 13-19 años de edad, constituyendo el 20% de la población mundial (Al Retalla *et al.*, 2010). En particular la adolescencia es un período crucial para el desarrollo de malos hábitos en el estilo de vida, que muchas veces se continúan durante la edad adulta (Akman *et al.*, 2010) y que constituyen riesgos de padecer enfermedades crónicas como resistencia a la insulina, daño hepático y síndrome metabólico (Dietz, 1998; Takayama *et al.*, 2010). Por ende existen

argumentos de sobra, económicos y sociales que exigen el seguimiento y estudio de la salud en este sector poblacional en específico (OMS).

5.1 Estilo de vida y efectos en la salud del adolescente

Hoy en día los avances en la tecnología, las influencias sociales y los atributos ambientales se han traducido en modificar nuestras actividades cotidianas, nuestro estilo de vida. Dentro del estilo de vida del adolescente se encuentran una serie de actividades muy recurrentes como lo son, estar en reuniones, uso de la computadora, ver televisión, inactividad física (Spiegel *et al.*, 1999) y la fuerte preferencia por consumir alimentos industrializados, ricos en carbohidratos y grasas saturadas (Sampey *et al.*, 2011).

El resultado a largo plazo de los malos hábitos de vida son el enfisema pulmonar, infertilidad y trastorno músculo-esquelético (Lebovitz y Banerji, 2005); también la resistencia a la insulina (Hirschler *et al.*, 2005), síndrome metabólico (Spiegel *et al.*, 2010), daño hepático (Gruart *et al.*, 2002) y algunos tipos de cáncer (Fair y Montgomery, 2009).

Evidencia de que en jóvenes el estilo de vida puede ser factor de riesgo fue publicado por Martinez-Gomez *et al.*,(2010), quienes realizaron un estudio durante 2006-2007 en 10 diferentes naciones europeas (Grecia, Alemania, Francia, Hungría, Bélgica, Italia, Suecia, Austria y España) con una población total de 3111 jóvenes (1563 hombres y 1748 mujeres) en edades entre 12.5-17.5 años de edad. Valoraron las horas de sueño, sedentarismo, tiempo en que se observaba la T.V. y los hábitos alimenticios. Reportaron que el 40% de la población dormía 8 horas, pero que en los que dormían menos, había mayor tendencia a padecer obesidad. Este mismo sector mostró vida más sedentaria, más horas frente a la T.V. y mayor preferencia por alimentos con contenido energético elevado como pastas, hamburguesas y pizza. De acuerdo con los datos obtenidos, se observó una clara asociación de adolescentes europeos con malos hábitos de estilo de vida y su enlace con la acumulación de grasa corporal e incluso la aparición de la obesidad.

En los últimos 40 años, la duración insuficiente del sueño entre los adolescentes ha aumentado notablemente (Qidwai *et al.*, 2010), por lo que hoy en día, de acuerdo a las cifras de la OMS, sólo el 33% de los adolescentes duerme las nueve horas recomendadas (Bonnet y Arand, 1995; Weiss *et al.*, 2010), coincidiendo con el aumento en la epidemia de la obesidad (Patel y Redline, 2004).

Se encuentra bien documentado que la obesidad también está ligada al consumo de ciertos alimentos altos en contenido energético, como lo es, la dieta de cafetería (Prats, *et al.*, 1987) que se asocia a las culturas altamente industrializadas (Sampey *et al.*, 2011) y que los jóvenes suelen consumir en generosas cantidades (Mushtaq *et al.*, 2011), ya que se encuentran en casi cualquier rincón del mundo por la globalización de los mercados (Sampey *et al.*, 2011).

6. Dieta de cafetería

Dentro de los factores involucrados en el desarrollo de obesidad y alteraciones del metabolismo y la función endocrina se encuentra el consumo de alimentos altos en grasa y carbohidratos (Sahin *et al.*, 2011). Entre estos alimentos se encuentra la dieta de cafetería, que está constituida por alimentos industrializados característicos de la sociedad occidental, que por su fácil disponibilidad, es consumida por los adolescentes, entre otros (Martinez-Gomez *et al.*, 2010).

Se define como dieta de cafetería (CAF por sus siglas en inglés “cafeteria diet”) a un régimen alimenticio de alto contenido calórico y muy palatable (Prats, *et al.*, 1987) enriquecido en carbohidratos y grasas saturadas así como con déficit en fibra dietética (Sclafani y Springer, 1974) (Fig. 7). Este tipo de alimentos promueven un aumento en la cantidad consumida por toma, y en la frecuencia de consumo, de lo cual resulta aumento del peso corporal, tanto en seres humanos como en animales de laboratorio (*op cit.* Sclafani).

Parece ser que la novedad de disponer de diversos alimentos palatables puede contrarrestar las señales normales de saciedad (Sampey *et al.*, 2011).

Una práctica similar a la CAF, observada a veces en animales de compañía, es la alimentación con restos de comida y el ofrecimiento constante de nuevos alimentos calóricamente densos. La oferta constante de diversos manjares atractivos en su sabor puede anular la tendencia natural del organismo a equilibrar la ingesta energética, provocando sobreconsumo de energía (Prats *et al.*, 1987).



Figura 7. Ejemplo de dieta de cafetería. a) Pizza, b) Snacks (KFC, McDonald's, etc.), c) Sodas

6.1 Consecuencias del consumo de CAF

Una de las principales modificaciones a la alimentación consecuente con la vida tan acelerada en la que nos encontramos hoy en día es la adición de alimentos en su mayoría empaquetados o de pronta disponibilidad. Por ende en la sociedad altamente industrializada, como la occidental, se consumen en demasía alimentos CAF (Pastore *et al.*, 2010).

El sobreconsumo de alimentos ricos en contenido energético, tiende a generar obesidad como factor común (Pastore *et al.*, 2010), así como distintas alteraciones en las funciones endocrinas y metabólicas (Spiegel *et al.*, 2004). Tal y como se presentan en el consumo de dieta de cafetería (Rolls *et al.*, 1979), donde se describen resistencia a la insulina (Lebovitz y Banerji, 2005), daño hepático al grado de fibrosis (Takayama *et al.*, 2010) y síndrome metabólico (Hirschler *et al.*, 2005; Sampey *et al.*, 2011).

7. Sobrepeso y obesidad (Alteraciones metabólicas)

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS). Desde el punto de vista biológico es más fácil diagnosticar la obesidad que definirla. Los avances continuos en cuanto a sus posibles causas, la gran cantidad de factores que participan en la regulación energética y hasta las peculiaridades individuales hacen difícil un consenso. Sin embargo, la mayoría de los expertos coinciden que se trata de una enfermedad crónica, de origen multifactorial en la que participan principalmente aspectos de tipo genético, ambiental, social, psicológico y de estilo de vida, que ocasionan profundas alteraciones metabólicas (Gómez *et al.*, 2012).

El índice de masa corporal (IMC), que se calcula (peso corporal en kg/ talla en (m)²), es un indicador que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. La definición de la OMS es la siguiente: Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso. Mientras que un IMC igual o superior a 30 determina obesidad. Como repercusión y eje de esta enfermedad se encuentra la pérdida del equilibrio en el balance energético ocasionada por el aumento en la ingesta de calorías o por disminución de su gasto (Morín y Lonngi, 2005).

Hoy en día la obesidad es considerada una epidemia global, en tanto, se estima que un cuarto de la población mundial adolescente padece sobrepeso u obesidad (Dietz y Robinson, 2005; Han *et al.*, 2010). Las anomalías metabólicas más recurrentes ligadas a la obesidad son la hipertensión arterial (Spiegel *et al.*, 2010), caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias, resistencia a la insulina (Leproult y Van Cauter, 2010), que es la disminución de la sensibilidad de las células a la acción de la insulina, hiperlipidemia (Rolls *et al.*, 1979) caracterizada por la presencia de niveles elevados de lípidos en la sangre, diabetes mellitus (DM) tipo 2 (Sclafani y Springer, 1974), que se caracteriza por altas concentraciones de glucosa en la sangre debido a una deficiente secreción de insulina del páncreas; y síndrome metabólico (Sampey *et al.*, 2011), caracterizado por un grupo de síntomas (hipertensión arterial, glucosa elevada, triglicéridos altos, niveles bajos de HDL y obesidad abdominal) que ponen en riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca y DM2. El MetS actualmente afecta a más

de un cuarto de la población en los países desarrollados y su prevalencia está aumentando rápidamente (*op cit.* Sampey).

En 2010 la FMD dió a conocer que alrededor de 4.5 millones de niños (5-12 años de edad) padecen sobrepeso y obesidad, colocando a México en primer lugar mundial en obesidad infantil. La consecuencia inmediata de ésta es la propensión a desarrollar enfermedades, como MetS. En nuestro país se estima que MetS causa el 35% de las defunciones anuales y un gasto anual para el Sector Salud superior a los 80 millones de pesos (FMD).

ANTECEDENTES DIRECTOS

Modelos en rata con alteración del ciclo actividad-reposo del sueño

Para entender mejor el mecanismo que asocia al sueño con las funciones metabólicas y endocrinas se han realizado diversos estudios en animales de laboratorio, entre ellos la rata. Existen diversas manipulaciones que intentan reproducir condiciones de deuda de sueño, entre ellos se utiliza la plataforma invertida y la rueda de actividad forzada, Salgado-Delgado *et al.*, (2008) utilizando una rueda de actividad forzada mostraron que cuando se exponen ratas a 8 horas diarias a esta rueda durante su fase de sueño durante 4 semanas se altera el patrón temporal de actividad y de consumo de alimentos.

Las ratas mostraron una pérdida de la ritmicidad de la glucosa y un ritmo invertido de los triglicéridos. En contraste un grupo expuesto a la misma rueda de actividad forzada durante su fase de vigilia no mostró tales cambios y exhibió ritmos metabólicos similares a los de los controles (C).

En las ratas expuestas a actividad durante su fase de sueño, el núcleo supraquiasmático no cambio, indicando que un régimen de actividad durante el período de sueño provoca desincronización interna. Estos datos sugieren que la actividad combinada con la alimentación durante las horas de sueño desacoplan las funciones metabólicas del reloj biológico que permanece fijo al ciclo luz-oscuridad (Salgado-Delgado *et al.*, 2010).

Modelos en rata con desincronización circadiana

Para poder entender la relación entre ritmos circadianos alterados y la propensión a sobrepeso y obesidad, se han tratado de replicar las condiciones de trabajo nocturno y de *jet-lag* en modelos experimentales con roedores. La estrategia más empleada para producir desincronización circadiana es exponer a los roedores a cambios frecuentes del ciclo luz/oscuridad, ya sea adelantando o retrasando el prendido y apagado de las luces. Con esta estrategia se ha constatado que los roedores aumentan más fácil de peso y acumulan grasa abdominal (Tsai *et al.*, 2005), especialmente si se les da una dieta alta en grasas (Tsai *et al.*, 2005; Mendoza *et al.*, 2008). Con estos cambios del ciclo luz/oscuridad también se ha comprobado que se establece una condición de desincronización interna, debido a que cada órgano se re-sincroniza con una velocidad distinta (Vujovic *et al.*, 2008; Salgado-Delgado *et al.*, 2010).

La exposición a luz durante la noche se ha modelado exponiendo a los roedores a luz constante. El efecto inmediato es la inhibición de la secreción de la hormona melatonina, la falta de esta, lleva a una respuesta inmune deficiente y a intolerancia a la glucosa (Blask *et al.*, 2002). Ratas expuestas a luz constante también muestran un metabolismo alterado, propensión a la obesidad y acumulación de tejido adiposo abdominal (Arble *et al.*, 2009).

Modelos en rata con CAF

Para entender mejor los mecanismos que asocian la homeostasis alterada con la obesidad en humanos, se han desarrollado modelos experimentales con ratas, expuestas a dietas con alto contenido en grasa y carbohidratos.

Tradicionalmente estos modelos consisten en administrar dietas ricas en carbohidratos o en grasa y comparar sus efectos con animales control expuestos a dietas balanceadas. También existen modelos experimentales en que se exponen las ratas a una dieta de cafetería (CAF) donde los animales tienen mayor disponibilidad y variedad de alimentos altamente palatables, enriquecidos en contenido energético y que los humanos también consumimos (Prats *et al.*, 1987)

Las dietas de cafetería en experimentación incluyen galletas, panecillos, queso, carne, cereales, entre otros y en general han mostrado ser más eficientes en producir obesidad y alteraciones metabólicas, que las dietas con alto contenido graso (HFD). Sampey *et al.*, (2011) demostraron que después de 15 semanas de exposición a HFD resultaba en aumento de la adiposidad y la hepatoesteatosis, sin embargo las ratas alimentadas con CAF tuvieron notable acumulación de tejido pardo y acumulación de tejido graso en hígado en comparación con los otros grupos. También se observó que las ratas CAF desarrollaron intolerancia a la glucosa. El equipo de investigación concluye que este modelo proporciona una plataforma única para estudiar los mecanismos bioquímicos, fisiológicos y genómica de la obesidad.

Planteamiento del problema

La falta de sueño y la desincronización circadiana son factores que favorecen el desarrollo del sobrepeso y la obesidad. Gran parte de los estudios que abordan la asociación entre dietas y peso corporal no consideran este factor.

Con base en lo anterior este proyecto propone explorar la asociación de ambos factores sobre el peso corporal y el metabolismo en ratas juveniles. Se definió rata adolescente (juvenil) a ratas de edad entre 45 y 90 días de edad, de acuerdo con la clasificación de Engelbregt *et al.* (2000).

Este modelo pretende simular las condiciones de desvelo e ingesta de comida chatarra que forma parte del estilo de vida en adolescentes y comprobar si este estilo de vida a largo plazo pudiera predisponer a alteraciones metabólicas y sobrepeso.

Hipótesis

La alteración temporal del ciclo actividad-reposo los patrones de sueño sumado a una CAF llevará a la alteración del metabolismo con presencia de indicadores de síndrome metabólico y obesidad en ratas jóvenes.

La recuperación a un alimento estándar y horas de sueño *ad libitum* revertirá los niveles metabólicos a valores óptimos.

Objetivo general

Evaluar en ratas jóvenes las consecuencias metabólicas por exposición a una dieta de cafetería (CAF) combinada con alteración de sus patrones temporales de sueño.

Objetivos particulares

Determinar cambios en el peso corporal por la alteración temporal del sueño asociado a la dieta de cafetería durante 12 semanas.

Evaluar la existencia de alteraciones metabólicas en ratas adolescentes expuestas a alteración temporal del ciclo actividad-reposo sumado al consumo de la dieta de cafetería.

Determinar una posible recuperación mediante sueño y alimento balanceado *ad libitum*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos y condiciones generales

Se utilizaron ratas de la cepa Wistar que al inicio del experimento pesaban 120-140 g. de peso (5-6 semanas de edad), se alojaron en un cuarto de registro dentro de lockers con capacidad para 8 animales en cajas de acrílico individuales (40 X 50 X 20 cm) y fueron mantenidas en un ciclo 12: 12-h luz / oscuridad (L/O; 08:00 am enciende luz/ 20 pm apaga luz), temperatura constante (22 +/- 1 C°), aire circulante, agua y comida estándar (Rodent Laboratory Chow 5001, Purina, Minnetanka, MN) o dieta de cafetería, según se especifica adelante.

Los experimentos siguieron los protocolos avalados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (proyecto 015-2012), en estricta conformidad con las normas mexicanas para el manejo de animales, Norma Oficial NOM-062-ZOO-1999, que se ajustan a los protocolos internacionales para el manejo de animales. Se tomaron las medidas necesarias para reducir el número de animales y su sufrimiento.

Diseño experimental

Para este estudio se utilizaron un total de 40 ratas macho que se asignaron aleatoriamente a 5 grupos de 8 integrantes cada uno: Control (C), Rueda (W), Cafetería (CAF), Cafetería/Rueda (CAF/W) y Recuperación (R).

Características de los grupos

El grupo (C) se mantuvo en condiciones 12-12 L/O con agua y comida estándar *ad libitum* durante 12 semanas y se manipuló lo menos posible.

El grupo (W) se expuso a la rueda de actividad forzada durante las primeras 4 horas de su fase de reposo durante 12 semanas. Las otras 20 horas del día permaneció en su jaula habitación con libre acceso a comida Chow y agua.

El grupo (Caf) recibió dieta de cafetería durante las primeras 4 horas de su fase de reposo durante 12 semanas.

El grupo (Caf/W) recibió dieta de cafetería simultáneamente con su estancia en la rueda de actividad forzada durante las primeras 4 horas de su fase de reposo durante 12 semanas. Las otras 20 horas del día permaneció en su jaula habitación con libre acceso a comida Chow y agua.

El grupo (R) se conformó de 8 animales que se tomaron de forma aleatoria del grupo Caf/W, así entonces, después de las 12 semanas de tratamiento, se expusieron a una fase de recuperación de sueño durante 4 semanas. En ella, los animales se dejaron en sus jaulas, libres de manipulación alguna y siempre con acceso de comida estándar y agua *ad libitum*.

Obtención de tejidos y muestras de sangre

Al finalizar los procedimientos experimentales se sacrificó a las ratas por sobredosis de pentobarbital sódico (0.6 ml/kg peso) y se tomó sangre de vena cava inferior para mediciones metabólicas, así como disección de hígado y páncreas preservados en PFA al 4% para su posterior análisis.

Rueda de actividad forzada

Los grupos W y Caf/W se sometieron a cuatro horas de actividad ligera para así promover una privación parcial del sueño durante las primeras 4 horas de su fase de reposo que corresponde a las 4 horas posteriores al prendido de la luz (0008-1200 h). De lunes a viernes las ratas se colocaron individualmente durante 4 horas en un tambor giratorio (33 cm de ancho x 33 cm de largo), con cuatro subdivisiones concéntricas y a una velocidad lenta (1 rpm/ 2 min) que de esta forma se mantuvieron despiertas. Debido a la velocidad de la rueda las ratas no tienen que moverse todo el tiempo, incluso pueden acostarse y pueden comer y beber libremente (mas detalles en Salgado-Delgado *et al.*,2010). Los fines de semana las ratas no sufrieron ninguna manipulación y se mantuvieron con alimento estándar y agua *ad libitum*.

Composición de la dieta de cafetería (CAF)

La dieta de cafetería consistió de dos menús que fueron ofrecidos alternadamente siempre *ad libitum*, de la siguiente manera, el primero en el día uno, el segundo el día dos y así sucesivamente hasta la finalización de la experimentación. Los menús se integraron por: 1) Galletas Oreo (Nabisco) + Galletas Ritz (Nabisco), 2) Papas saladas (Sabritas) + Salchicha de cerdo (D' hector) asada. Ambos menús siempre se acompañaron con agua azucarada al 12%.

Acomodo de la CAF

Las ratas Caf recibieron la dieta de cafetería en su jaula habitación, mientras que las Caf/W la recibieron durante su estancia en la rueda de actividad. Ambos grupos recibieron el agua azúcarada *ad libitum* durante el mismo lapso de tiempo que la CAF. Cumplidas 4 horas se retiró esta dieta y las ratas quedaron en condiciones *ad libitum* de alimento estándar Chow y agua.

Seguimiento de peso corporal, ingestión de alimento y agua

Se siguió el peso corporal de todos los grupos una vez a la semana durante toda la fase experimental (12 semanas) y únicamente para el grupo R durante 16 semanas por las cuatro semanas adicionales para la recuperación. También se midió el consumo de agua y alimento Chow, agua azucarada y CAF una vez a la semana. Para verificar el consumo de alimento tanto en la jaula-habitación como en la rueda de actividad se instauraron recipientes para contener los restos (migajas) de alimento. Se obtuvo el promedio de ingesta tanto para Chow como para los menús que comprendieron la CAF, el agua simple y el agua azucarada.

Obtención de grasa corporal

Al sacrificio se obtuvieron los depósitos de grasa a nivel retroabdominal y abdominal y se pesaron.

Mediciones metabólicas

Glucosa basal

Después de 11 semanas de exposición al protocolo experimental en todos los grupos se realizó la prueba de tolerancia a la glucosa vía intraperitoneal (ipGTT). Para ello las ratas se dejaron 12 horas en ayuno (durante toda la noche) y se realizó la prueba *ipGTT* por la mañana al día siguiente. Para este fin, se administró una dosis de anestésico hidrato de cloral (1ml/g de peso), bajo un estado profundo y estable de anestesia se inyectó Glucosa al 20% (1 g/kg de peso) diluida en solución salina (0.9%) en la cavidad abdominal y por medio de toma sanguínea en vena de cola se realizaron mediciones de la glucosa venosa con tiras Ascencia Elite (Bayer, Basel, Switzerland) y glucómetro Elite (Bayer, Elkhart, IN, USA) en una línea base, a los 10, 30, 60, 90 y 120 minutos posteriores a la administración de glucosa. Se graficaron los niveles de glucosa y se calculó el área bajo la curva (AUC) del perfil glucémico.

Medición de Tg, Glu y Chol total en sangre

Durante el sacrificio y extracción de los tejidos (72 horas aprox. después del examen de glucosa) se colectaron muestras de sangre (3 ml) por punción cardiaca y con una gota de dichas muestras, se midió glucosa, triglicéridos y colesterol con tiras Accutrend triglicerides, Accutrend cholesterol (Roche, Mannheim, Germany) y Accutrend GCT (Roche, Mannheim, Germany). El resto de la sangre se colocó en tubos Vacutainer y se centrifugaron durante 10 min. a 3000 rpm, posteriormente fueron preservadas en alícuotas de 250µl y se guardaron en el Revco para posteriores ensayos.

Ensayo por Inmuno Absorción Ligado a Enzimas (ELISA) para insulina y leptina

Para esta medición se utilizó el suero sanguíneo que previamente se obtuvo de la sangre centrifugada de los animales y preservada en el Revco. Con el suero correspondiente a cada muestra, se realizó la medición a través del Kit ELISA para leptina de rata (#EZRL-83-K, MILLIPORE, St. Charles, Missouri, USA) y Kit ELISA

para insulina en rata (#EZRL-13K, MILLIOPORE, St. Charles, Missouri, USA) de acuerdo con los protocolos establecidos en el Kit.

Análisis Estadístico

El consumo de alimento y agua, la proporción de ganancia de peso, glucosa, colesterol, triglicéridos en sangre, leptina, insulina en plasma y grasa abdominal se promediaron por grupo y se compararon con un ANOVA de una vía seguida de una prueba *post hoc* de Tukey con $P < 0.05$.

La ganancia de peso a lo largo de las 11 semanas de los 4 grupos se comparó con un ANOVA de dos vías (semanas X grupos).

Para elaborar la curva de tolerancia a la glucosa se normalizaron los datos con relación a la medición inicial y se analizó el último punto de la curva por medio de ANOVA de una vía (grupos) seguido de la prueba *post hoc* de comparación múltiple de Tukey para n desigual donde $\alpha P < 0.05$ y además se calculó el área bajo la curva.

Se utilizó el índice de resistencia a la insulina $HOMA_{IR}$ de Matthews (tomado de Sampey *et al.*, 2011, Muniyappa *et al.*, 2009 y Lee *et al.*, 2008) donde (glucosa X insulina / 405). Los valores > 2.5 se consideraron con resistencia a la insulina.

RESULTADOS

Consumo de alimento y agua

El consumo promedio de alimento tanto para el chow como para los menús que comprendieron la dieta de cafetería se muestra en la Figura 8 A, donde se observa cada grupo con su valor de ingesta de alimento estándar (negro) y de dieta de cafetería (gris). Se observó que los dos grupos que no tuvieron acceso a CAF (Control y Rueda) consumieron alrededor de 23 g diarios de alimento estándar esta cantidad de croquetas disminuyó significativamente en los dos grupos con acceso a CAF comparados con el Control y el grupo Rueda ($P < 0.01$). Las ratas que además consumieron CAF en la rueda, aumentaron significativamente el consumo de esta dieta CAF ($P < 0.0001$) comparado con las ratas que la consumieron en su jaula. El ANOVA indicó una diferencia significativa en el consumo de alimento entre los grupos ($F_{(3,33)}78.62$; $P < 0.001$).

El consumo de agua se midió con los mismos criterios que el alimento y se observa en la figura 8 B, agua simple (negro) y agua azucarada al 12% (gris). El consumo de agua promedio de los dos grupos sin acceso al agua azucarada (Control y Rueda) fue alrededor de 60 ml diarios, este volumen de agua disminuyó significativamente ($P < 0.01$) en los dos grupos con acceso al agua azucarada. Las ratas que además consumieron agua simple y azucarada en la rueda, aumentaron significativamente el consumo de la misma ($P < 0.01$) comparado con las ratas que la consumieron en su jaula.

El ANOVA indicó una diferencia significativa en la ingestión de agua entre los grupos ($F_{(3,33)}87.32$; $P < 0.0001$).

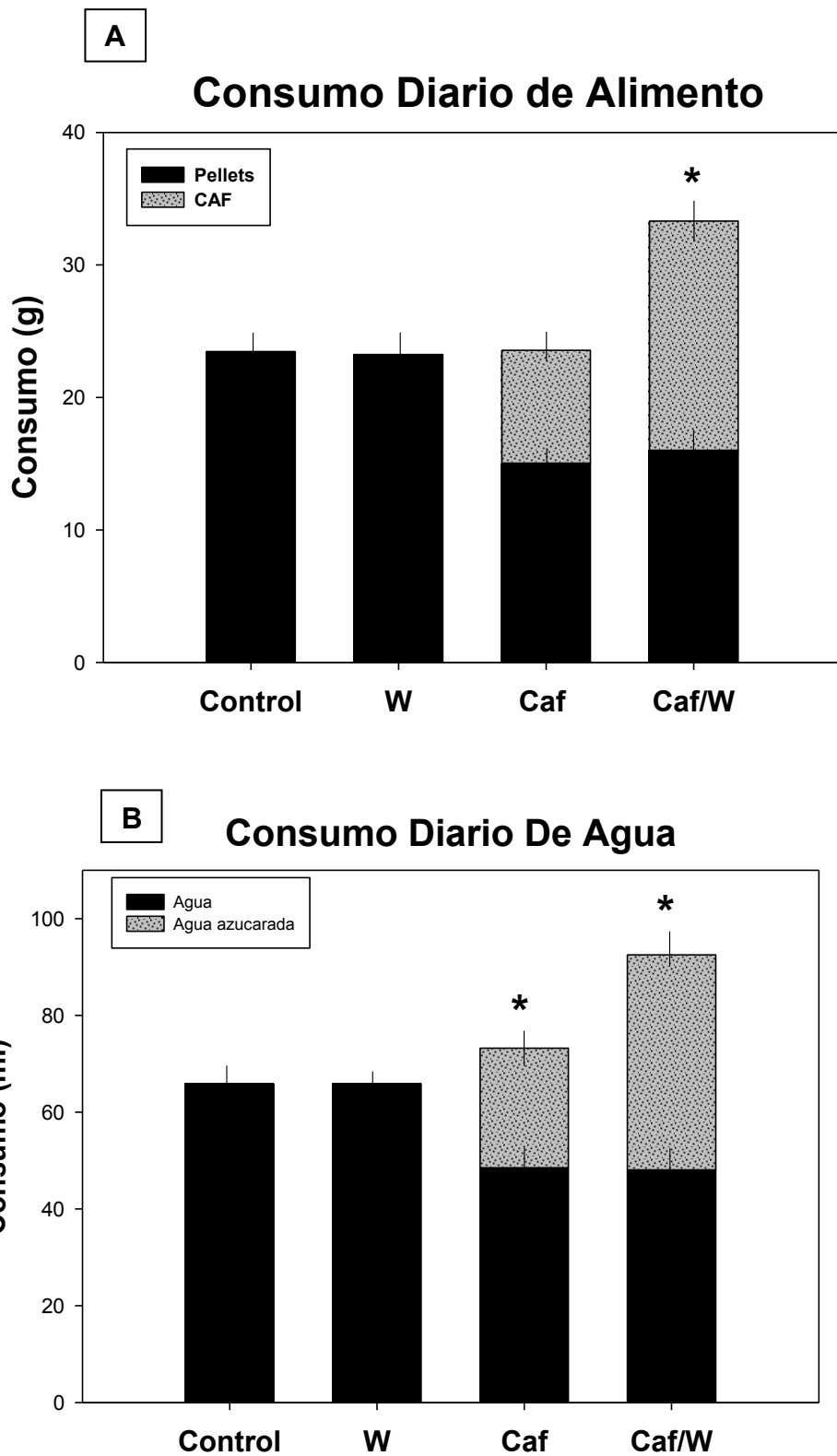


Figura 8. Consumo diario de alimento y agua. A) Muestra el consumo de alimento para los grupos Control y W que consumieron solamente pellets Chow (negro) y para los grupos Caf y Caf/W que además tuvieron acceso a dieta CAF(gris). Se observa la preferencia por el alimento chatarra y la disminución en el consumo de pellets. B) Se observa el consumo de agua para los grupos Control y W que consumieron solamente agua (negro) y para los grupos Caf y Caf/W que además tuvieron acceso a agua azucarada (gris). Los asteriscos indican diferencia estadística con el grupo control.

Consumo calórico

El consumo de los menús que comprendieron la dieta de cafetería ofrecida a los animales experimentales fue pesado semanalmente durante 11 semanas. Se realizó la sumatoria de ambos menús y se obtuvo el promedio de consumo semanal de ingesta calórica de acuerdo a las tablas del anexo 1. A este promedio se le sumó el promedio del consumo del chow en los grupos que consumieron ambos alimentos (Caf y Caf/W). Para los grupos que sólo consumieron alimento estándar (C y W) únicamente se utilizó el promedio de las croquetas (fig.9). Se observa que los animales que consumieron ambas dietas tuvieron un ingreso calórico más alto que el Control, donde existe una mayor ingesta calórica en el grupo que recibió los alimentos dentro de la rueda de actividad forzada (Caf/W) comparado con el grupo que recibió la dieta en su jaula habitación (Caf).

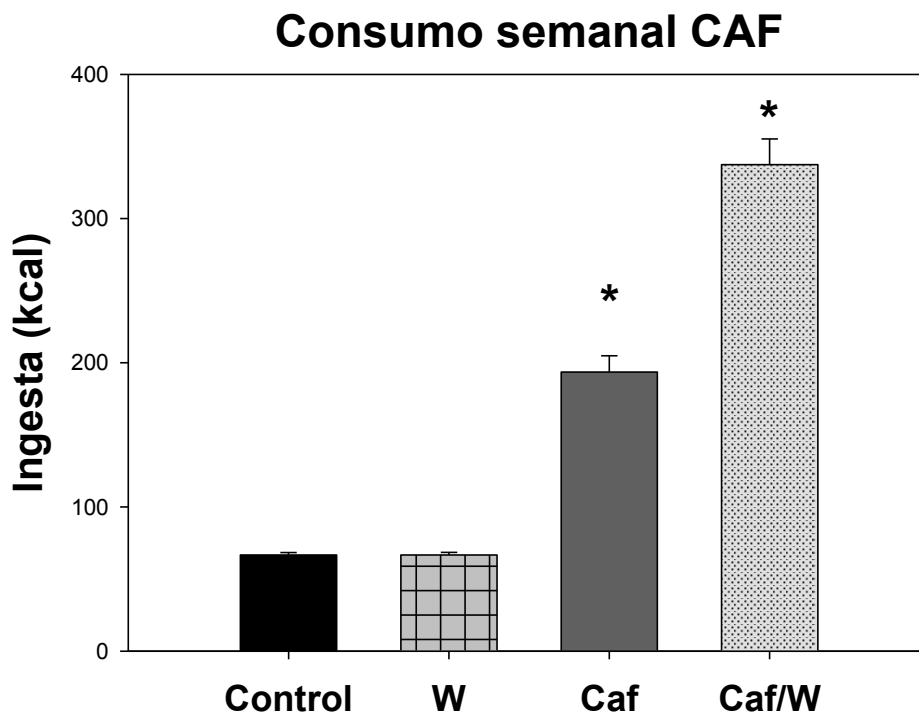
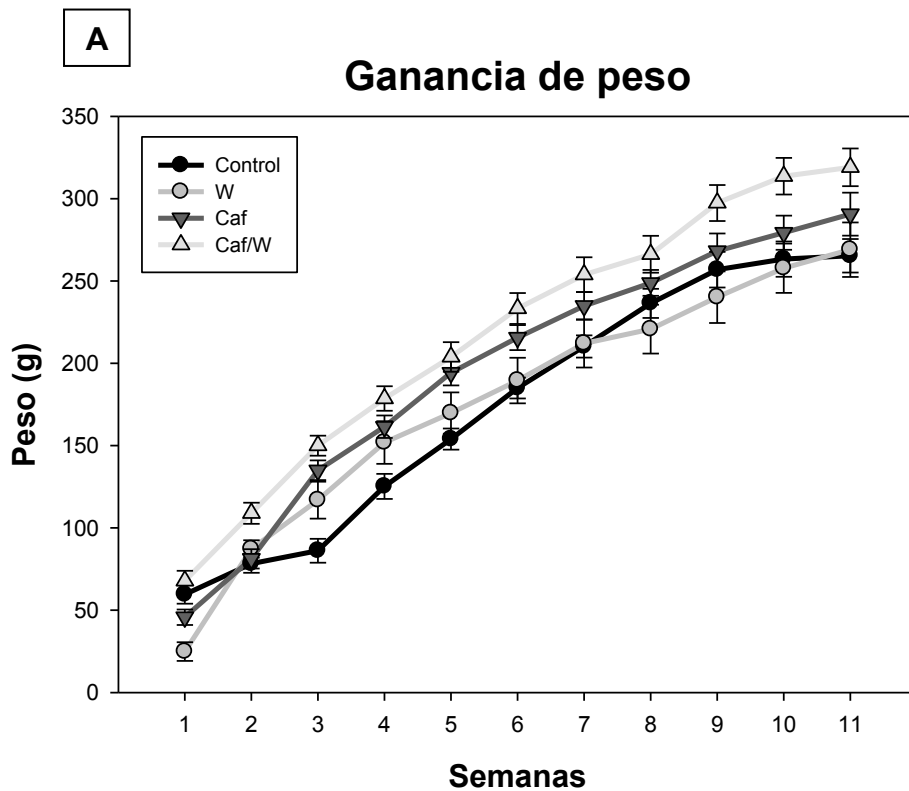


Figura 9. Consumo kilocalórico semanal. Se observa la ingesta semanal en los diferentes grupos experimentales y en el cual destaca el exceso calórico del grupo Caf/W con respecto al Control triplicando el valor. De igual forma Caf registro una ingesta calórica elevada comparado al Control duplicando el contenido energético. Los asteriscos indican diferencia estadística ($p < 0.01$) del control.

Peso corporal

La ganancia de peso corporal a lo largo de 11 semanas se representa en la Figura 10A. El grupo Caf/W y en menor grado el grupo Caf exhiben una tendencia consistente a mostrar mayor peso que los otros grupos. El ANOVA de dos vías indicó diferencias significativas entre los grupos ($F_{(3,363)} 47.89$; $P < 0.00001$) y diferencias significativas entre las semanas ($F_{(10,363)} 231.90$; $P < 0.00001$), sin embargo la prueba *post hoc* no indicó diferencias significativas entre grupos por semana. La figura 10B representa la proporción en la ganancia de peso para la última semana (semana 12) con respecto al peso del grupo Control, donde se observó que el grupo Caf/W pesaba 26% más que el grupo Control ($p < 0.01$). El ANOVA indicó una diferencia significativa entre los grupos ($F_{(3,33)} 6.80$; $P < 0.001$).



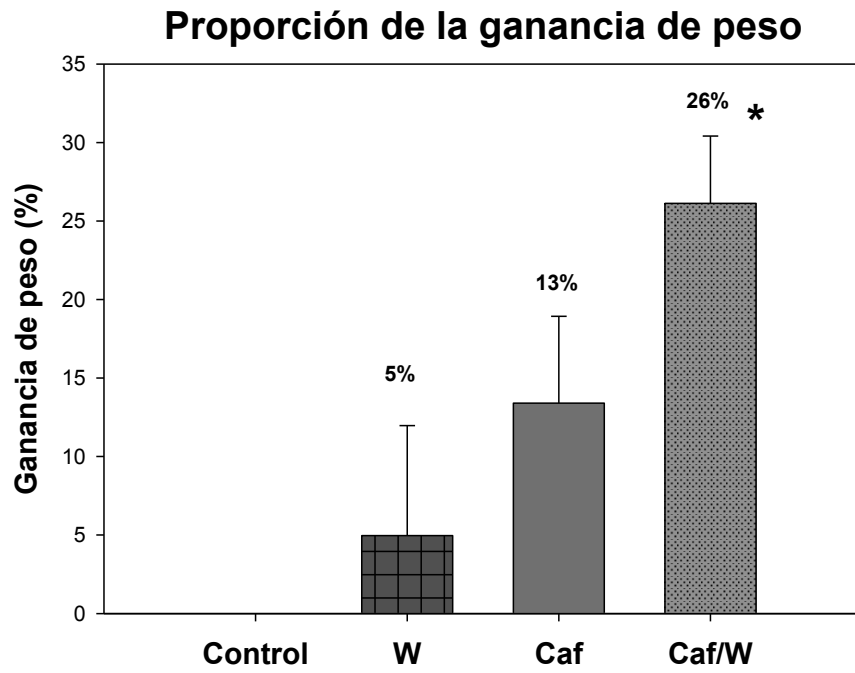
B

Figura 10. Ganancia de peso. A) Muestra la ganancia de peso semanal a partir de la primera semana de manipulaciones comparada con la línea base (considerada "0") en los 4 grupos, donde se refleja la mayor ganancia de peso en el grupo Caf/W (verde). B) Muestra la proporción de la ganancia de peso de la última semana comparada con el grupo control siendo significativamente diferente ($P < 0.01$) el grupo Caf/W con un 26%.

Test de Tolerancia a la Glucosa

Se realizó el test de tolerancia a la glucosa a 120 minutos. Posterior a la inyección intraperitoneal de glucosa al 20% se puede observar que todos los grupos alcanzaron valores máximos de glucemia entre los 30 y los 60 minutos.

El grupo control logró bajar los valores de glucosa para casi alcanzar los valores iniciales, mientras que los grupos Caf y Caf/W mantuvieron sus valores elevados hasta los 120 min al término de la prueba. Mientras que los grupos W y R bajaron sus valores glucémicos de manera considerable pero no alcanzaron el valor inicial. Se realizó el análisis estadístico ANOVA para el último punto de la gráfica y este indicó diferencias significativas entre los grupos ($F_{(4,36)} 6.78$; $P < 0.0001$). La prueba *post hoc* indicó diferencias significativas ($P < 0.0001$) entre los grupos CAF y CAF/Rueda con respecto al Control. (fig. 11 A).

El área bajo la curva (AUC) mostró que la mayor amplitud se presenta en el grupo Caf donde a los 120 min. el AUC fue de 10656.42. Los grupos W, Caf/W y R también mostraron un área bajo la curva mayor que el control. (fig. 11 B).

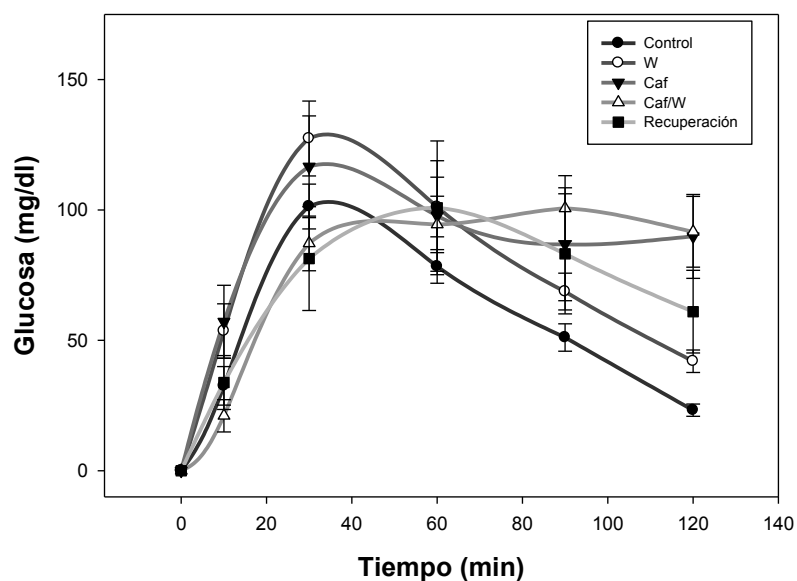
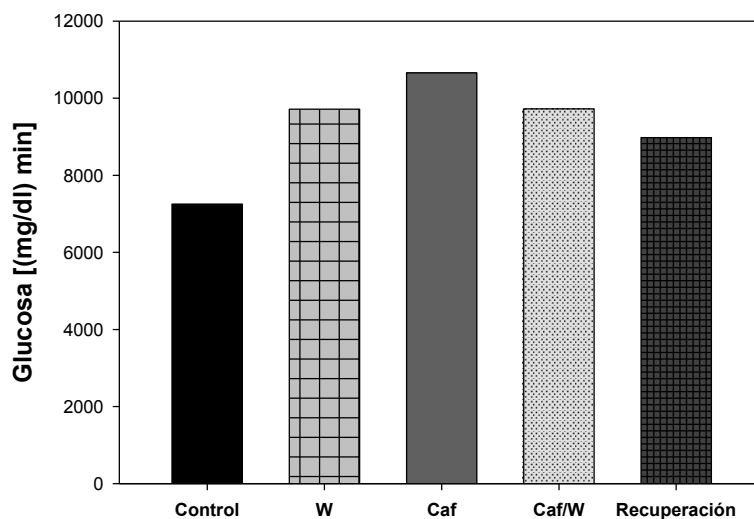
A**Test de tolerancia a la glucosa****B****Área bajo la curva del ipGTT**

Figura 11. Curva de Tolerancia a la Glucosa. A) Muestra el ipGTT a 120 min., donde se observa la reacción de los diferentes grupos a una inyección intraperitoneal de glucosa al 20%. Se aprecia como todos los grupos alcanzan valores máximos de glucemia a los 30 mín. y en donde el Control es capaz de regular la glucosa hasta casi llegar al valor inicial. B) Representa el área bajo la curva del ipGTT, se observa la apertura de curva mas elevada en el grupo CAF.

Indicadores metabólicos

La glucosa sanguínea se determinó antes de iniciar la curva de tolerancia a la glucosa posterior a 12-16 horas de ayuno. Se puede observar que los grupos que consumieron dieta de cafetería y agua azucarada tuvieron valores glucémicos en ayunas elevados a diferencia de los grupos C y W que sólo consumieron chow y agua simple. Por otra parte el grupo R que se rehabilitó (4 semanas) posterior a las 12 semanas de condiciones Caf/W, redujo su índice glucémico hasta casi los niveles del Control. El ANOVA indicó una diferencia significativa entre los grupos ($F_{(4,29)} 8.65$; $P < 0.004$) y la prueba *post hoc* indicó diferencias significativas ($P < 0.0001$) entre el grupo Caf/W con respecto al Control. (Fig. 5)

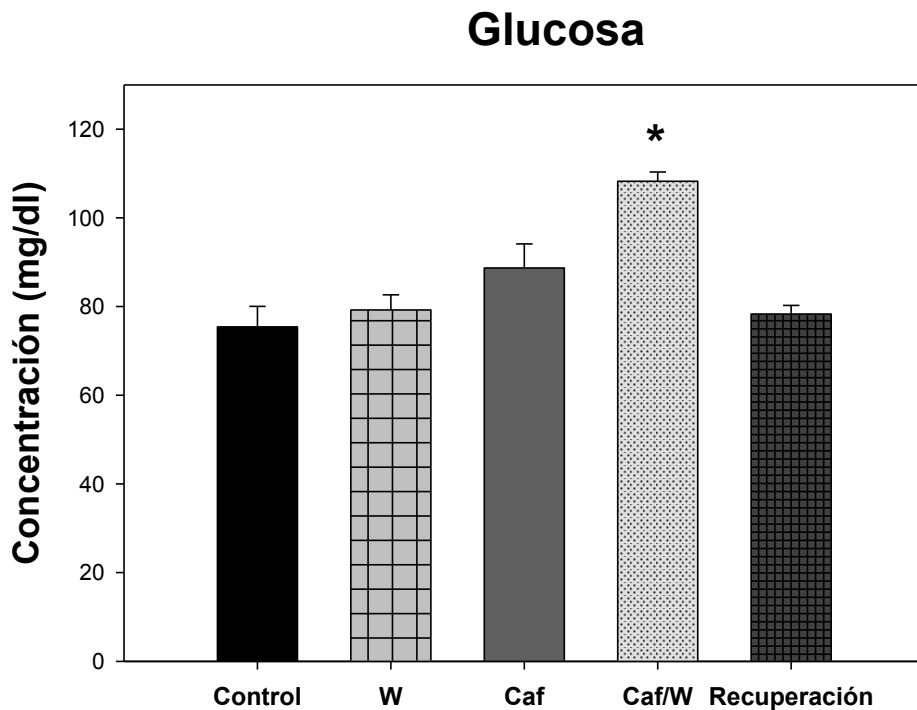


Figura 5. Glucosa en ayuno. Los niveles basales de glucosa en plasma muestran valores elevados significativos en el grupo CAF/Rueda El asterisco representa diferencia significativa con respecto al Control $P < 0.001$.

Las concentraciones de colesterol sanguíneo se muestran en la figura 12, donde se puede observar que los grupos que recibían tratamiento en la rueda (W y Caf/W) presentan valores elevados comparados con el control. El protocolo de recuperación no revirtió estos efectos. El ANOVA indicó diferencias significativas entre los grupos ($F_{(4,28)} 27.54$; $P < 0.00000001$) y el *post hoc* indicó diferencias significativas ($P < 0.0001$) para los grupos W, Caf/W y R comparados con el control.

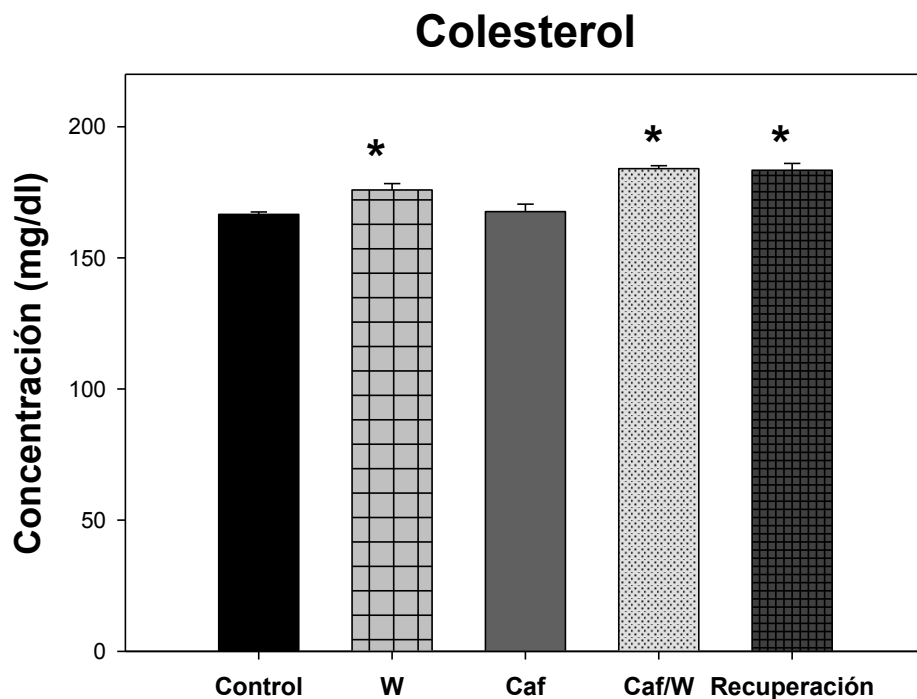


Figura 6. Colesterol en sangre. Se observa que después de 12 semanas de tratamiento los grupos W, Caf/W y R tienen los valores mas elevados con respecto al Control. Mientras que Caf se comportó de manera similar al Control. El asterisco representa diferencia significativa con respecto al Control $P < 0.001$.

Los triglicéridos en plasma se observan en la figura 13 donde se muestra que los grupos que recibieron alimento rico en contenido calórico (Caf y Caf/W) presentan valores elevados comparados con el Control que promedió 95 mg/dl. El ANOVA indicó diferencias significativas entre los grupos ($F_{(4,25)} 94.87$; $P < 0.0001$), y el análisis *post hoc* indicó diferencias significativas ($P < 0.001$) entre los grupos Caf, Caf/W y R con respecto al Control. Los grupos Caf y R se comportaron de manera similar con valores superiores a los 140 mg/dl mientras que Caf/R presentó valores más elevados con 188 mg/dl.

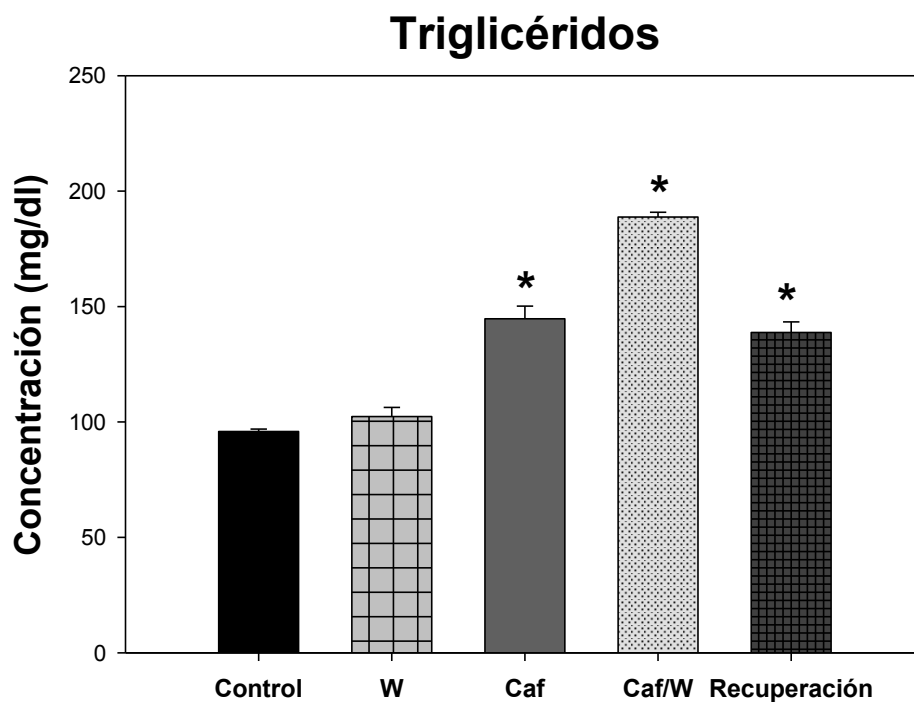


Figura 7. Triglicéridos. Muestra las concentraciones de triglicéridos después de 12 semanas de tratamiento donde CAF/Rueda obtuvo los valores mas elevados con respecto al Control, además los grupos CAF y Recuperación también mostraron ser estadísticamente más altos que el Control. Los * representan diferencias significativas con respecto al Control $P < 0.001$.

Grasa corporal

La grasa retroabdominal se muestra en la figura 13 donde se observa claramente que el grupo que recibió dieta de cafetería en la rueda presentó un mayor acumulo de grasa con respecto al grupo control. El grupo R, a pesar de las 4 semanas de rehabilitación nutricional, continuó mostrando niveles significativamente elevados de grasa retroabdominal. El ANOVA indicó diferencias significativas entre los grupos ($F_{(4,26)} 26.62$; $P < 0.000001$) y la prueba *post hoc* indicó diferencias significativas ($P < 0.001$) para los grupos Caf/W y R con respecto al Control y los otros grupos.

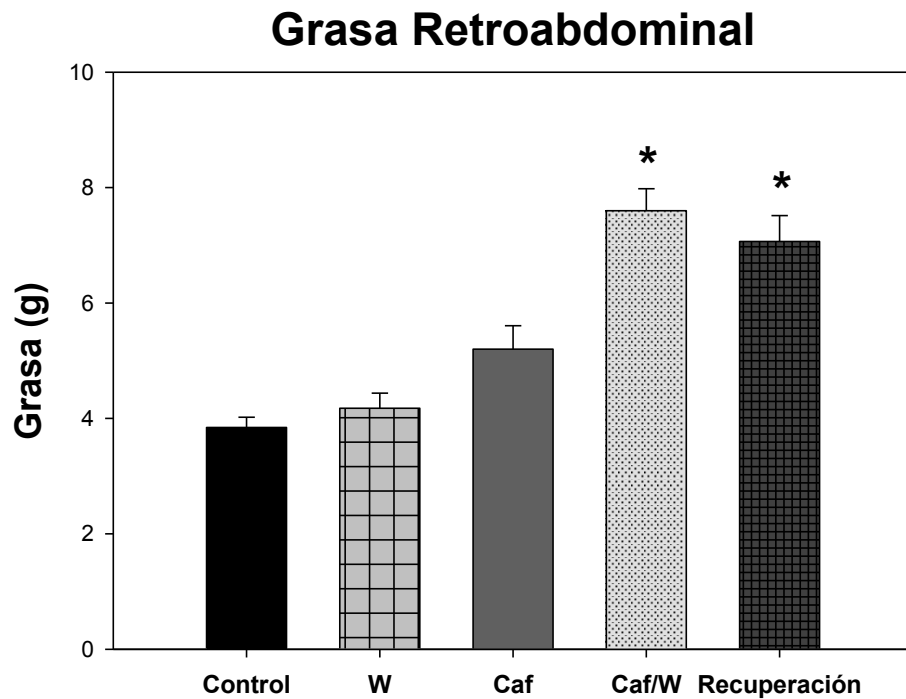


Figura 13 Grasa retroabdominal. Muestra la grasa retroabdominal donde se encontró aumento significativo con respecto al Control en los grupos Caf/W y R. Los * representan diferencia significativa con respecto al Control $P < 0.0001$.

Para la grasa abdominal, figura 14 se observaron efectos similares en donde los grupos C, W y Caf muestran niveles bajos mientras que Caf/W y R registraron mayor acúmulo de grasa en dicha zona corporal. El ANOVA indicó diferencias significativas entre los grupos ($F_{(4,30)} 14.67$; $P < 0.00000001$). El *post hoc* indicó diferencias significativas ($P < 0.0001$) para los grupos Caf/W y R con respecto al Control.

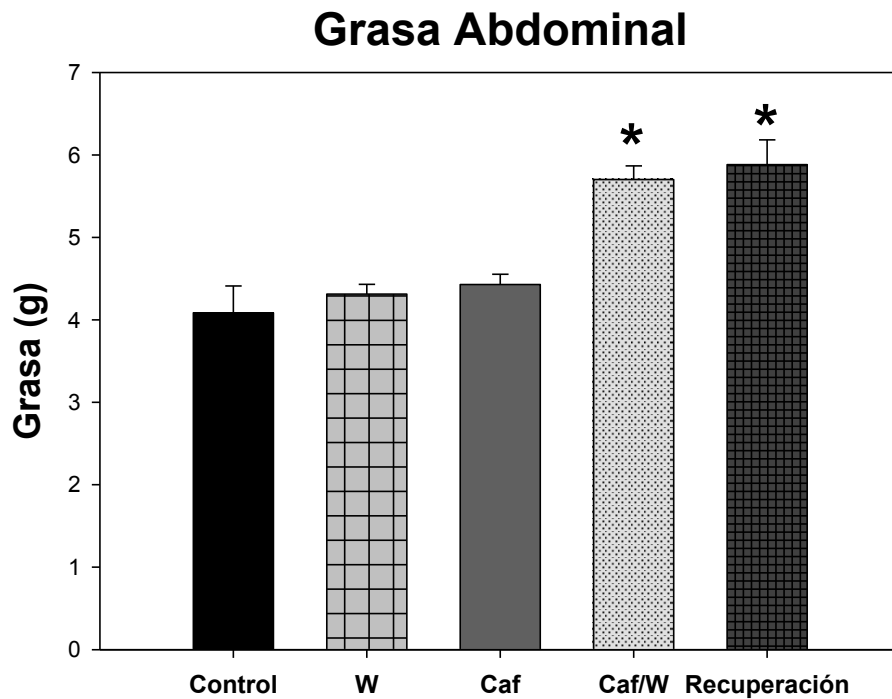


Figura 14 Grasa abdominal. Muestra la grasa abdominal donde se encontró un aumento significativo con respecto al Control en los grupos Caf/W y R. Los asteriscos representan diferencia significativa con respecto al Control $P < 0.0001$.

Insulina total en plasma

La insulina total en plasma se observa en la figura 15 donde los grupos Caf, Caf/W y R presentan valores elevados de insulina. El ANOVA indicó diferencias significativas entre los grupos ($F_{(4,24)} 15.64$; $P < 0.001$) y el *post hoc* también indicó diferencias significativas ($P < 0.0001$) en los grupos Caf, Caf/W y Recuperación comparados con el Control.

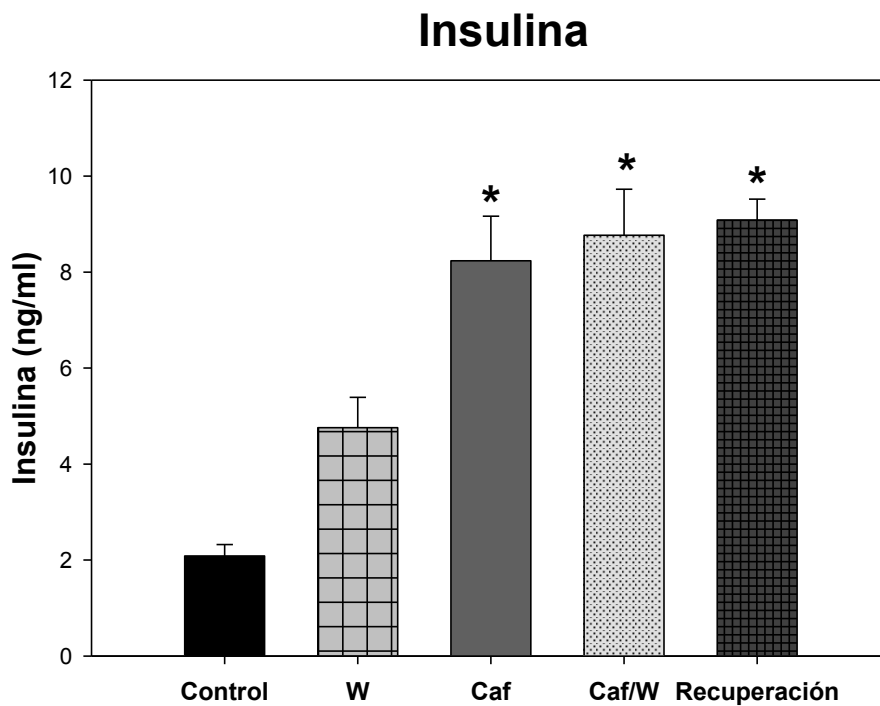


Figura 15 Insulina en plasma. Muestra la leptina en plasma donde se encontró un aumento significativo con respecto al Control en los grupos Caf, Caf/W y R. Los asteriscos representan diferencia significativa con respecto al Control $P < 0.0001$.

Leptina total en plasma

La leptina total en plasma se ilustra en la figura 16 donde el grupo Caf/W presenta las concentraciones más elevadas y el grupo Recuperación también presenta valores elevados pero tendientes a los valores control de leptina. El ANOVA indicó diferencias significativas entre los grupos ($F_{(4,19)} 21.49$; $P < 0.001$) y el *post hoc* no indicó diferencias entre grupos.

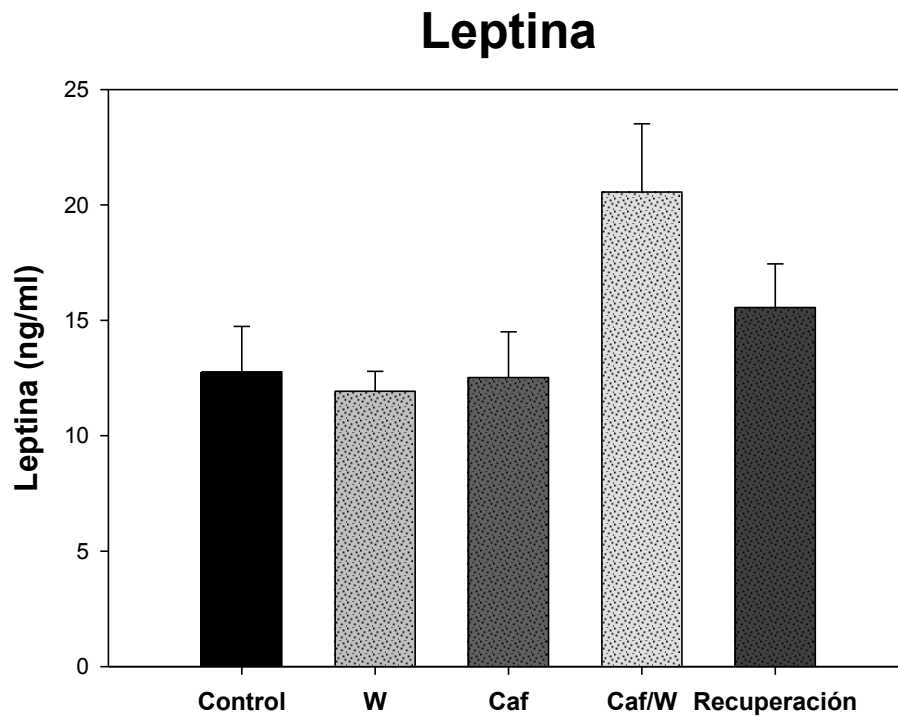


Figura 16 Se muestran las concentraciones de leptina total en plasma. Después de 12 semanas de tratamiento no se encontraron diferencias significativas, los niveles más elevados se presentan en el grupo Caf/W, seguido de Recuperación.

Tabla 2. Criterios para establecer Síndrome Metabólico.

Grupo/ Condición	C	W	Caf	Caf/W	Recu
Ganancia de peso		5%	13%	26%	28%
Grasa abdominal (g)	4.0	4.2	4.4	7.5	7.7
Intolerancia a glucosa	No	No	Sí	Sí	No
HOMA_{IR}	0.62	1.48	2.87	3.37	2.46
Glucosa mg/dL	75	79	90	120	80
Triglicéridos mg/dL	95	100	145	178	140
Colesterol mg/dL	166	170	166	180	179
Insulina ng/mL	2.08	4.75	8.23	8.76	9.08
Leptina ng/mL	11.92	12.76	12.52	20.55	15.55

De acuerdo a los criterios de la IDF (International Diabetes Federation), ATP III (Adult Treatment Panel III) un organismo necesita presentar 3 de las siguientes condiciones, así como estar acompañado de obesidad abdominal central para diagnosticar Síndrome Metabólico:

1. Triglicéridos >150 mg/dl o previo diagnóstico de dislipidemia
2. Colesterol >170 mg/dl o previo diagnóstico de dislipidemia
3. Glucosa en ayuno >100 mg/dl o previo diagnóstico de DM 2
4. Presión arterial >140/90 mm HG o previo diagnóstico de hipertensión

DISCUSIÓN

El sueño, el metabolismo energético y el sistema circadiano han evolucionado conjuntamente durante millones de años para optimizar la coordinación del organismo con su entorno, procesos fisiológicos y moleculares.

Este trabajo resalta como factores promotores de la obesidad y sus efectos metabólicos al sobre consumo de alimentos ricos en energía y la restricción de las horas de sueño, que tanto en personas como en roedores genera desde sobrepeso hasta deterioro en la señalización hormonal como grelina y leptina (Leproult y Van Cauter, 2010; Knutson *et al.*, 2011; Martínez-Gómez *et al.*, 2011; Roenneberg *et al.*, 2012).

Sueño y trastornos metabólicos

En la actualidad no hay ningún estudio que examine el impacto de la restricción del sueño sobre el metabolismo en niños y adolescentes (Leproult y Van Cauter, 2010) asociado con la ingesta de alimento alto en contenido energético por ende la necesidad de realizarlos en modelos animales.

Barf *et al.* (2011) durante 8 semanas hicieron caminar en tambores rotatorios durante 10 horas al día a ratas Wistar, con el fin de perturbar su ciclo sueño-vigilia, sin limitar el tiempo de sueño. Realizaron prueba de tolerancia a la glucosa al inicio y en el día 8 de restricción de sueño. Reportan aumento de peso corporal, hiperglucemia y disminución en las concentraciones de insulina, mientras que la ingesta del alimento no se modificó. Neto *et al.* (2010) privaron de sueño durante 4 días a ratas Wistar, donde al agua y alimento se proporcionó *ad libitum*. Después de la privación de sueño las concentraciones de corticosterona, glucosa, colesterol y triglicéridos mostraron un aumento significativo. Ambos estudios comprueban que los trastornos del sueño afectan marcadamente la homeostasis de la glucosa y el control del peso corporal en ratas sanas que sufrieron trastornos del sueño.

Leproult *et al.* (2010) reportan que individuos jóvenes sometidos a menor cantidad de horas de sueño (4h/ noche) presentaron mayor susceptibilidad a ganar peso y acumular grasa corporal, estos mismos sujetos ingirieron más alimento que los individuos que durmieron al menos 8 horas diarias. Esto demuestra el vínculo tan estrecho que existe entre la disminución de las horas de sueño y la obesidad (Knutson *et al.*, 2011), así como la relación que existe entre la obesidad, la deuda de

sueño y el propio estilo de vida (Keith *et al.*, 2006; Chaput *et al.*, 2009; Quidwai *et al.*, 2010). Se ha reportado que la restricción parcial de sueño aumenta la concentración plasmática de insulina (van Leeuwen *et al.*, 2011), así también que su sensibilidad disminuye, luego de tan sólo 1 noche de restricción de sueño en adultos (Donga *et al.*, 2010).

Tasali *et al.* (2008) mostraron que la privación selectiva de la fase 3 del sueño de ondas lentas durante 3 noches consecutivas redujo notablemente la sensibilidad insulínica y la tolerancia a la glucosa, induciendo cambios similares a los de un estado pre diabético. Estos datos sugieren que la calidad del sueño afecta negativamente los mecanismos que participan en la regulación del metabolismo de la glucosa (Spiegel *et al.*, 2009). En un contexto de largo plazo, dichos cambios podrían afectar tempranamente su tolerancia y contribuir a mayor riesgo para DM2 (*op cit.* Spiegel).

Recuperación metabólica con sueño

Modelos animales con privación de sueño han mostrado patrones similares de recuperación metabólica como los observados por nosotros cuando se les permite un rebote de sueño.

Por ejemplo, Martins *et al.* (2011) realizaron una investigación donde privaron de sueño a ratas Wistar durante 96 horas y después fueron puestas durante 24 horas a una etapa de recuperación. Los resultados muestran que el grupo privado de sueño mostró los valores más elevados en glucosa y colesterol, y que la reversión a condiciones apropiadas de sueño puede influir a un estado de recuperación metabólica. Hipólido *et al.* (2006) muestran que la privación del sueño produce aumento del gasto energético y aumento de glucosa plasmática y que este efecto se invierte por la recuperación del sueño.

Por otro lado trabajos experimentales en humanos han reportado el mecanismo de restauración de sueño después de una privación total o parcial del mismo (Leproult y Van Cauter, 2010). Spiegel *et al.* (1999) estudiaron adultos-jóvenes saludables que durante 6 días se sometieron a una deuda de sueño en diferentes horarios y alimentados con dieta rica en energía. Reportan que 1 semana con este protocolo se asocia con alteraciones metabólicas y en la función endocrina. Pero también que estos mismos sujetos expuestos durante 6 días a 12 horas de

sueño normalizan sus concentraciones de glucosa a los de un hombre sano.

Efectos metabólicos de la CAF

La dieta de cafetería induce sobrepeso y obesidad tanto en seres humanos (Bull, 1988) como en roedores (Rothwell *et al.*, 1983). En particular la dieta de cafetería en roedores durante 6 semanas induce un aumento de peso corporal, y acumulación de grasa corporal, aumento de glucosa, colesterol y triglicéridos en sangre, así como leptina en plasma (Jindal *et al.*, 2011).

Sampey *et al.* (2011) realizaron una investigación donde las ratas fueron expuestas a 4 tipos de dietas (Chow, HFD, DIO y CAF) las cuales se ofrecieron *ad libitum* durante todo el día. Sus resultados muestran la preferencia de estos por la CAF. Este grupo reporta alto consumo energético, mayor ganancia de peso y acumulación de grasa, incluso reportan existencia de esteatosis hepática no alcohólica. Ellos proponen que a diferencia de los otros alimentos la CAF proporciona mayor variedad y palatabilidad, de esta manera es posible que los animales la consumieran en mayor demanda, como lo notaron en los demás alimentos donde se ve una clara dosificación en el consumo. Sus datos son similares a los recabados por nosotros, ya que nuestro grupo Caf muestra un patrón de consumo casi idéntico al de Sampey, aún cuando en nuestro estudio la dieta de cafetería se proporcionó por cuatro horas y no durante todo el día, como lo hicieron ellos. La ventaja de nuestra estrategia fue que por la dosificación restringida, no observamos la resistencia a la dieta descrita por otros grupos, que oscila entre 50 y 75% del total de ratas expuestas a la dieta HFD (Chang *et al.*, 1990). En nuestro estudio obtuvimos una resistencia a la obesidad del 25% para Caf y del 6% para Caf/W, donde las ratas Caf/W pesaban 26% más que las controles.

Nuestros resultados muestran que los animales a lo largo de la investigación presentaron notable preferencia por el alimento CAF ya que los grupos que recibieron tal dieta, disminuyeron la ingesta de chow para así suplirla e incluso triplicar su consumo promedio por la CAF, que fue ofrecida durante un breve periodo de 4 horas mientras que el alimento estándar (croquetas) lo tuvieron disponible durante todo el día. En el momento de ofrecerles la CAF se observó que los animales comían en grandes cantidades dicho alimento.

Levin y Dunn-Meynell (2002) reportan que el sabor de los alimentos es primordial para que los animales muestren mayor preferencia por la dieta. Estudios en ratas han demostrado que el uso de alimento chatarra desencadena síndrome metabólico. Pasarín *et al.* (2012) reportan que con sólo 4 semanas de consumir dieta de cafetería los animales mostraron ganancia de peso de 33% por encima del control, además de intolerancia a la glucosa e insulina, hipertensión arterial, niveles elevados de triglicéridos en plasma y fibrosis en hígado.

Haddock *et al.* (2011) reportan que 20 semanas después de consumir dieta de cafetería los animales adquirieron el mayor peso considerándose obesidad con un 37% arriba del control, daño en hígado y riñón, mayor cantidad de grasa a nivel retroperitoneal y gonadal, glucosa en sangre, insulina y leptina significativamente elevados. Los datos de Kamalakkannan *et al.* (2010) indican que después de 90 días de dieta de cafetería *ad libitum* las ratas mostraron una ganancia de peso estadísticamente significativa, además de niveles de colesterol y triglicéridos elevados comparados con el control.

También reportan mayor cantidad de grasa en la zona perirrenal, mesentérica y epididimal. Kumar *et al.*, (2010) observaron que con 6 semanas de exponer las ratas CAF los animales presentaron ganancia de peso elevada, acumulación de tejido graso, niveles de lípidos e insulina aumentados. En roedores, se ha reportado que la leptina se secreta principalmente por el tejido adiposo, en proporción aproximada a las reservas de grasa. Varios autores han reportado que el consumo de dieta alta en grasa resulta en el desarrollo de resistencia a la leptina, marcado por un aumento de los niveles circulantes de leptina, y se expresa como un fracaso ya sea para inhibir la ingesta de alimentos o para inducir la pérdida de peso (Lin *et al.*, 2000).

Nuestros resultados reflejan estas teorías, ya que los animales que presentaron niveles elevados de leptina (Caf y Caf/W) son los grupos que consumieron mayor cantidad de alimento de cafetería, los que presentan mayor ingesta calórica y a su vez una ganancia de peso más elevada.

Recuperación metabólica por alimento balanceado

En el grupo Recuperación después de cuatro semanas de haber sido restituido a condiciones estándar, con alimento estándar (croqueta), sin dieta de

cafetería y sin actividad forzada durante el ciclo actividad-reposo, se mantuvo elevada la acumulación de grasa e incluso a nivel abdominal siguió aumentando, además de que la ganancia de peso también siguió en incremento, de lo que podemos concluir que ya no hubo recuperación. Esto sugiere que cuando el metabolismo energético y de los ácidos grasos en particular se ve alterado, ya no existe una reversión de señalización, al menos no en un periodo de cuatro semanas, en que se esperaba ver por lo menos parcialmente una regresión del fenómeno de sobrepeso y alteración metabólica.

Efectos de la combinación restricción de sueño y CAF

En el grupo Caf/W la ingesta de alimento se duplicó a lo observado en el grupo Caf y a lo reportado por (Sampey *et al.*, 2011). Esto se debe a que Caf/W al tener actividad forzada durante las 4 horas de acceso a la dieta palatable, no podían dormir y por lo tanto la situación de estar despiertos los estimulaba a consumir más alimento; a diferencia del grupo Caf que se encontraban en su jaula-habitación y posterior a un primer evento de ingestión se echaban a dormir.

Ante este fenómeno se han reportado datos interesantes que asocian los estados de vigilia alterados con el sobreconsumo de alimento y con el sobrepeso. Salgado-Delgado *et al.* (2008) reportan que animales con actividad forzada durante su fase de sueño ganaron más peso a lo largo de 4 semanas comparadas con el control y el grupo expuesto a la rueda de actividad en fase de actividad.

Por otro lado animales que consumen alimento durante su fase de sueño y/o que fueron sometidos a rueda de actividad tienden a subir de peso y a acumular mayor tejido graso a nivel abdominal y retroperitoneal comparado con los que se alimentan en su ciclo de actividad normal (Salgado Delgado *et al.*, 2010; Arble *et al.*, 2009). Estos resultados indican que en nuestro estudio la estancia en la rueda propició mayor ingesta de alimento y confirman que el consumo de alimento durante la fase de reposo propicia la ganancia de peso, y acumulación de grasa. Aún más, esto se observó en ratas jóvenes, que normalmente son resistentes. Cuando a este factor le sumamos una dieta rica en grasas y carbohidratos se traduce en obesidad y aparición de signos metabólicos aberrantes notorios como en la glucosa, triglicéridos, colesterol, leptina e insulina. Lo que nos hace pensar que cuando un individuo joven en constante deuda de sueño, una alimentación de cafetería lo llevará a sobrepeso y obesidad, además de posibles enfermedades

cardiovasculares. Esta situación es preocupante porque el estilo de vida moderno ha propiciado que los horarios de actividad se vayan corriendo hacia la noche y este periodo adicional de vigilia propicia la ingesta de alimentos en la fase equivocada. Todavía más, sujetos sometidos a horarios cortos de sueño (short sleepers) muestran apetito aumentado por alimentos ricos en contenido energético, y más aún durante la noche (Morselli *et al.*, 2010). Lo que puede desencadenar sobrepeso y obesidad.

De hecho el decremento en las horas de sueño coincide con el incremento de la obesidad a nivel mundial (Van Cauter y Knutson, 2008) y que podría estar influenciado por la preferencia de los alimentos industrializados consumidos durante la noche.

Regulación de la glucosa y la homeostasis energética

Nuestros resultados reflejan un proceso alterado en el manejo de la glucosa, en los animales forzados a mantener actividad y que consumieron CAF durante su fase de reposo. En estos grupos se presentan signos de intolerancia a la glucosa. Sampey *et al.* (2011) y Noda *et al.* (2010) reportaron que los animales que consumieron dieta de cafetería resultaron ser intolerantes a la glucosa. Esto confirma que el consumo de la dieta de cafetería promueve un desajuste metabólico en la glucosa, similar a lo observado en nuestro estudio.

Salgado-Delgado *et al.* (2008) reportaron que el ritmo general de actividad de la glucosa se modifica en animales forzados a actividad en su fase de reposo dando como resultado el cambio en el patrón temporal de glucosa en sangre y de otras hormonas así como de la temperatura corporal. Este desajuste temporal predispone a la acumulación excesiva de tejido graso. Un posible mecanismo podría ser una alteración en el pico de secreción de la hormona de crecimiento, la cual depende del sueño y es primordial para la captación de glucosa por el músculo y la síntesis de proteínas. Está bien documentado que la privación de sueño conlleva a la disminución general y pérdida del pico nocturno en la secreción de dicha hormona (Brandenberger y Weibel, 2004). En un estudio futuro resultará importante determinar los niveles de la hormona de crecimiento en animales sujetos a actividad durante el reposo combinada con la CAF.

En los grupos Caf, Caf/W y Recuperación tanto las concentraciones de glucosa y leptina se observan bastante elevadas respecto al Control. Por ende en

ratas que se alimentan y que tienen actividad principalmente durante su fase de reposo, la pérdida de coordinación entre estos procesos podría haber promovido una mayor capacidad para almacenar energía y que posiblemente desencadene sobrepeso e intolerancia a la glucosa (Van Cauter *et al.*, 2007).

Regulación de lípidos

Además de la glucosa, ligado a un proceso de obesidad también se encuentra alterados el colesterol y los triglicéridos, más aún cuando se trata de alimentos altos en grasa y contenido energético. Estudios en ratas indican que cuando se administra dieta de cafetería, aparecen parámetros elevados en colesterol y triglicéridos, lo que se traduce en obesidad (Rothwell *et al.*, 1983; Bull, 1988). También se han reportado signos de esteatosis no alcohólica y acumulación de grasa neutra no esterificada en órganos blancos (Jindal *et al.*, 2011; Noda *et al.*, 2010) lo que supondría riesgo cardiovascular elevado (Frohlich y Dovasioba, 2003). En modelos experimentales de diabetes, se encuentra una fuerte correlación entre los niveles plasmáticos de triglicéridos y de hemoglobina glucosilada (HbA1c), lo que sugiere una estrecha relación entre la severidad de la condición diabética y el metabolismo lipídico aberrante, como lo es en seres humanos con síndrome metabólico y diabetes (Noda *et al.*, 2010).

Nuestros animales Caf/W presentaron esas mismas condiciones ya que el colesterol mostró valores más elevados incluso equiparables a los establecidos como de riesgo por la IDF y OMS para humanos. El grupo Recuperación no mostró mejoría alguna pero tampoco aumentó en sus niveles, lo que nos indica que a diferencia de la glucosa, el colesterol no presenta una recuperación, al menos después de 4 semanas de dieta estándar. A diferencia de nuestros resultados Martins *et al.* (2011) reportan que después de un estado de recuperación en sus animales el rango de colesterol inclusive se mostró por debajo del control. Esta contradicción entre nuestros datos y los de Martins pudiera deberse a los diferentes protocolos para inducir obesidad. También observamos que el grupo W presentó rangos casi idénticos a Caf/W y Recuperación, lo que indica una posible contribución de la actividad forzada durante la fase de reposo en el colesterol.

Por otra parte los triglicéridos en los dos grupos que consumieron CAF presentaron niveles elevados, esta alteración mostró un proceso de recuperación

parcial a las 4 semanas de mantenerse sin manipulación alguna, sugiriendo que los altos niveles de triglicéridos estaban principalmente provocados por la excesiva ingestión de CAF. El mismo trabajo de Martins *et al.*, (2011) reporta que la privación de sueño y su recuperación no alteran los niveles de triglicéridos sugiriendo que el ciclo sueño-vigilia no está íntimamente ligado con este lípido.

De acuerdo a la tabla 2 se observa que la dieta de cafetería por 12 semanas induce varios de los signos considerados para clasificar el síndrome metabólico y que en particular la condición Caf/W cumplió con todos los requisitos. En otros estudios se observa que el consumo de alimento alto en contenido energético, como la dieta de cafetería, desencadenan una serie de alteraciones metabólicas que culminan en síndrome metabólico (Rothwell *et al.*, 1983). En nuestro estudio el acceso a solamente 4 h de dieta de cafetería llevó a un sobreconsumo, lo cual enfatiza la fortaleza de nuestro modelo experimental.

De esta manera nuestros resultados reflejan que el tener un horario corto de sueño y al mismo tiempo ingerir alimento rico en energía promueve obesidad en individuos jóvenes.

CONCLUSION

El uso de la dieta de cafetería promueve hiperfagia en los animales y es un excelente modelo para estudiar enfermedades como obesidad, diabetes y MetS, por ser los mismos alimentos que consumimos los humanos. Además con el uso de actividad forzada durante la fase de reposo, el consumo de esta dieta se incrementó llevando a alteraciones mayores las cuales constituyen un síndrome metabólico.

Nuestros resultados indican que la alteración de los patrones de sueño por una vigilia prolongada durante la primera mitad de la noche combinada con comida altamente industrializada promueve sobrepeso y obesidad y más de 3 criterios para determinar un estado de síndrome metabólico (Tabla 2).

El presente estudio mimetiza dos aspectos clave en el estilo de vida humano y en particular de los adolescentes, disminuyendo así sus horas de sueño, donde, además tienden a consumir alimentos altos ricos en energía. Esto desencadena un metabolismo alterado y obesidad.

Podemos concluir que el modelo de actividad forzada combinado con la dieta de cafetería promueve la aparición de síndrome metabólico en animales jóvenes, que normalmente presentan alta resistencia homeostática.

Esta investigación es pionera en su campo ya que no se conocen trabajos que aborden estas dos variables para el estudio del MetS y que son comunes en el estilo de vida humano. Por ende es necesario continuar con esta línea de investigación para comprender la etiología e identificar los principales mecanismos moleculares y genéticos del MetS, que hoy en día sigue estando incompleta y que es necesaria para obtener medios, terapias y sobre todo un tratamiento más efectivo.

Nuestro modelo aporta información de lo que pudiera resultar de un estilo de vida con actividades predominantemente nocturnas asociadas a la ingestión de alimentos ricos en energía durante la noche.

Referencias

1. Agras-WS., Hammer-LD., McNicholas-F and Kraemer-HC (2004) Risk as factors for childhood overweight: a prospective study from birth to 9.5 years. *Pediatr J.*145, 20-5.
2. Akerstedt-T., Kecklund-G and Johansson-S (2004) Shift work and mortality. *Chronobiol Int.* 21:(6), 1055-61.
3. Akman-M., Akan-H., İzbirak-G., Tanrıöver-Ö., Mine-S., Yıldız-A., Tektaş-A., Vitrinel-A and Hayran-O (2010) Eating patterns of Turkish adolescents: a cross-sectional survey. *Nutri J.* 9, 1-5.
4. Al Rethaiaa-A., Fahmy-A and Al Shwaiyat-N (2010) Obesity and eating habits among college students in Saudi Arabia: a cross sectional study. *Nutr.* 19:(9), 39-42.
5. Antunes-A and Moreira-P (2011) Prevalence of overweight and obesity in Portuguese children and adolescents. *Acta Med Port.* 24:(2), 279-84.
6. Arble-D., Bass-J., Laposky-A., Vitaterna-M and Turek-F (2009) Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity.* 17:(11), 2100-2.
7. Ayas-N., White-D., Manson-J., Stampfer-M., Speizer-F., Malhotra-A and Hu-F (2003) A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med.* 163:(2), 205-9.
8. Basiotis-P., Carlson-A., Gerrior-S., Juan-W and Lino-M (2002) United States Department of Agriculture Center for Nutrition Policy and Promotion. *The Healthy Eating Index.* 1999-2000.
9. Barf-R., Meerlo-P and Scheurink-A (2011) Chronic sleep disturbance impairs glucose homeostasis in rats. *Int J Endocrinol.* 819414.
10. Bechtold-DA., Gibas-JE and Loudon-AS (2010) Circadian dysfunction in disease. *Trends Pharmacol Sci,* 31,191-98.
11. Borbély-A and Tobler-I (1996) Sleep regulation: relation to photoperiod, sleep duration, waking activity, and torpor. *Prog Brain Res.* 111, 343-8.
12. Bonnet-M and Arand-D (1995) We are chronically sleep deprived. *Sleep J.* 18, 908-11.
13. Brandt-N., De Bock-K., Richter-E and Hespel-P (2010) Cafeteria diet induced insulin resistance is not associated with decreased insulin signaling or AMPK activity and is alleviated by physical training in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 299, E215-224.

14. Brandenberger-G and Weibel-L (2004) The 24-h growth hormone rhythm in men: sleep and circadian influences questioned. *J Sleep Res.* 13:(3), 251-5.
15. Bull-NL (1988) Studies of dietary habits, food consumption and nutrient intake of adolescents and young adults. *World Rev Nutr Diet.* 57,24-74.
16. Cirelli-C and Tononi-G (2008) Is sleep essential? *PLoS Biol.* 6:e216.
17. Chang-S., Graham-B., Yakubu-F., Ling-D., Peters-J and Hill-J (1990) Metabolic differences between obesity-prone and obesity resistant rats. *Am Physiol Soc.* 90, R103-10.
18. Chaput-JP., Brunet-M and Tremblay-A (2006) Relationship between short Sleeping Hours and childhood overweight/obesity: results from the 'Quebec en Forme' project. *Obes J.* 30,1080-5.
19. Chaput-J., Despres-J., Bouchard-C., Astrup-A and Tremblay-A (2009) Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: analyses of the Quebec Family Study. *Sleep Med.* 10, 919-24.
20. Chaput-JP (2010) Short Sleep Duration Promoting Over consumption of Food: A Reward-Driven Eating Behavior? *Sleep J.* 33, 1135-6.
21. Chen-R., oh Seo-D., Bell-E., von Gall-C and Lee-C (2008) strong resetting of the mammalian clock by constant light followed by constant darkness. *J Neuro.* 28:(46), 11839-47.
22. Collison-K., Zaidi-M., Subhani-S., Al Rubeaan-K., Shoukri-M and Al Mohanna-F (2010) Sugar-sweetened carbonated beverage consumption correlates with BMI, waist circumference, and poor dietary choices in school children. *BMC Public Health J.* 10, 1471-2458.
23. Dallmann-R and Mrosovsky-N (2006) Scheduled wheel access during daytime: A method for studying conflicting zeitgebers. *Physiol Beha.* 88:(5), 459-465.
24. Damiola-F., Le Mihn-N., Preitner-N., Kormann-B., Fleury-Olela F and Schibler-U (2000) Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.* 14:(23), 2950-61.
25. Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci.* 11:114-126.
26. Dietz-WH (1998) Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics J.* 101, 518-25.

27. Dietz-WH y Robinson-TN (2005) Overweight children and adolescents. *N Engl J Med.* 352. 2100-2109.
28. Donga-E., van Dijk-M., van Dijk-J., Biermaz-N., Lammer-G and van Kralingen-K (2010) A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2963-8.
29. Eisenmann-JC., Ekkekakis-P and Holmes-M (2006) Sleep duration and overweight among Australian children and adolescents. *Acta Paediatr.* 95, 956-63.
30. Engelbregt-M., Houdijk-C., Popp-Snijders H and Delemarre-van de Waal A (2000) The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal undernutrition on onset of puberty on male and female rats. *Pediatric Research.* 48, 803-7.
31. Escobar-C., Díaz-Muñoz M., Encinas-F and Aguilar-Roblero-R (1998) Persistence of metabolic rhythmicity during fasting and its entrainment by restricted feeding schedules in rats. *Am J Physiol.* 274(5 Pt 2), R1309-16.
32. Everson-C., Bergmann-B and Rechtschaffen-A (1989) Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. *Sleep.* 12, 13-21.
33. Fair-AM and Montgomery-K (2009) Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol J.* 472, 57-88.
34. Fasting-MH., Pilsen-TI., Colmen-TL and Vik-T (2008) Life style related to blood pressure and body weight in adolescence: cross sectional data from the Young-HUNT study, Norway. *BMC Public Health.* 9, 111.
35. Frohlich-J and Dobiasova-M (2003) Fractional esterification rate of cholesterol and ratio of triglycerides to HDL-cholesterol are powerful predictors of positive findings on coronary angiography. *Clin Chem.* 49,1873-80.
36. Fu-L and Lee-CC (2003) The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 3, 350-61.
37. Garaulet-M and Madrid-J (2010) Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev.* 62:(9-10), 967-78.
38. Golombek-D and Rosenstain-R (2010) Physiology of Circadian Entrainment. *Physiol Rev.* 90, 1063-1102.
39. Gómez-Abellán-P., Madrid-J., Ordovás-J and Garaulet-M (2012) Chronobiological aspects of obesity and metabolic syndrome. *Endocrinol Nutr.* 59:(1), 59-61.
40. Gruart-A., Delgado-JM., Escobar-C and Aguilar-R. Los relojes que gobiernan la vida. México: Fondo de Cultura Económica; 2002.

41. Guilleminault-C and Zupancic-M. Obstructive sleep apnea syndrome. In: Chokroverty S, editor. *Sleep disorders medicine: Basic science, technical considerations and clinical aspects*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009. p. 319-39.
42. Haddock-R., Grayson-T., Morris-M., Howitt-L., Chadha-P and Sandow-S (2011) Diet-induced obesity impairs endothelium-derived hyperpolarization via altered potassium channel signaling mechanisms. *Plos One*. 6:(1), e16423.
43. Han-JC., Lawlor-DA and Kimm-SYS (2010) Childhood obesity. *Lancet*. 375. 1737-1748.
44. Haslam-D (2010) Obesity and diabetes: the links and common approaches. *Prim Care Diabetes J*. 4,105-112.
45. Hastings-M., Reddy-A and Maywood-E (2003) A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 4, 649-61.
46. Haus-E and Smolensky-M (2006) Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control*. 17, 489-500.
47. Hipólido-D., Suchecki-D., Pimentel de Carvalho Pinto-A., Chiconelli Faria-E., Tufik-S and Luz-J (2006) Paradoxical sleep deprivation and sleep recovery: effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Energy balance and body composition of rats. *J Neuroendocrinol*. 18:(4), 231-8.
48. Hirschler-V., Aranda-C., Calcagno-ML., Maccalini-G and Jadzinsky-M (2005) Can waist circumference identify children with the Metabolic Syndrome? *Pediatr Adolesc Med Arch*. 159, 740-44.
49. Hobson-JA and Pace-Schott-EF (2002) The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci*. 3,679-93.
50. Ishida-T., Obara-Y and Kamei-C (2009) Effects of some antipsychotics and a benzodiazepine hypnotic on the sleep-wake pattern in animal model of schizophrenia. *J Pharmacol Sci*. 111:(1), 44-52.
51. James-W., Jackson-R., Mhurchu-C., Kalamara-E., Shayeghi-M., Rigby-N., Nishida-C and Rodgers-A (2004) Overweight and obesity (high body mass index). In Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. *WHO*. 97, 596-98.
52. Jindal-V., Dhingra-D., Sbrama-S., Parle-M and Kumar-Harna R (2011) Hypolipidemic and weight reducing activity of the ethanolic extract of *Tamarindus*

indica fruit pulp in cafeteria diet-and sulpiride-induced obese rats. *J Pharm & Pharmacol.* 2:(2), 80-4.

53. Kamalakkannan-S., Rajendran-R., Venkatesh-R., Clayton-P and Akbarsha-M (2010) Antiobesogenic and antiatherosclerotic properties of *Caralluna fimbriata* extract. *J Nutrit Metabol.* 1-6.

54. Keith-S., Redden-D., Katzmarzyk-P., Boggiano-M., Hanlon-E., Benca-R., Ruden-D., Pietrobelli-A., Barger-J., Fontane-K., Wang-C., Aronne-L., Wright-S., Baskin-M., Dhurandhar-N., Lijoi-M., Grilo-C., DeLuca-M., Westfall-A and Allison-D (2006) Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes.*30, 1585-94.

55. King-DP., Takahashi-JS (2000) Molecular genetics of circadian rhythms in mammals. *Annu. Rev. Neurosci.*, 23, 713-42

56. Knutsson-A (2003) Health disorders of shift workers. *Occup Med.* 53, 103-108.

57. Knutson-KL (2005) Sex differences in the association between sleep and body mass index in adolescents. *Pediatr J.* 147, 830-4.

58. Knutson-K., Van Cauter-E., Zee-P., Liu-K and Lauderdale-D (2011) Cross-sectional associations between measures of sleep and markers of glucose metabolism among subjects with and without diabetes: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Sleep Study. *Diabetes Care.* 34:(5), 1171-6.

59. Koban-M and Swinson-K (2005) Chronic REM-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate increases UCP1 gene expression in brown adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 289, E68-74.

60. Konturek-PC., Brzozowski-T and Konturek-SJ (2011) GUTCLOCK: Implication of Circadian Rhythms in the Gastrointestinal Tract. *J Physiol Pharma,* 62:(2), 139-50.

61. Kramer-M (2010) Sleep loss in the resident physicians: the case of medical errors? *Front Neurol.* 20:(1), 128.

62. Kumar-S., Alawagadi-K and Rao-M (2010) Effect of *Argyrea speciosa* root extract on cafeteria diet-induced obesity in rats. *Indian J Pharmacol.* 43:(2), 163-7.

63. la Fleur-S., Kalsbeek-A., Wortel-J., Fekkes-M and Buijs-R (2001) A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes.* 50:(6), 1237-43.

- 64.** Lebovitz-HE and Banerji-MA. (2005) Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. *Diabetes Care J.* 28, 2322-25.
- 65.** Lennernäs-M., Akerstedt-T and Hambræus-L (1994) Nocturnal eating and serum cholesterol of three-shift workers. *Scand J Work Environ Health.* 20:(6), 401-6.
- 66.** Leproult-R and Van Cauter-E. (2010) Role of Sleep and Sleep Loss in Hormonal Release and Metabolism. *Endocr Dev.* 17, 11-21.
- 67.** Lee S, Muniyappa R, Yan X. *et al.* (2008) Comparison between surrogate indexes of insulin sensitivity and resistance and hyperinsulinemic euglycemic clamp estimates in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 294, E261-70.
- 68.** Levin-B and Dunn-Meynell A (2002) Defense of body weight depends on dietary composition and palatability in rats with diet-induced obesity. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 282, R46-54.
- 69.** Lin-S., Storlien-L and Huang-X (2000) Leptin receptor, NPY, POMC mRNA expression in the diet-induced obese mouse brain. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 24:(5), 639-46.
- 70.** Madrid-JA. Los relojes de la vida. Una Introducción a la Cronobiología. 1th edn (eds Madrid-JA y Rol de la Lama-A) 41-79 (Editeca Red, Madrid, 2006).
- 71.** Martínez-Gómez-D., Rey-López-J., Chillón-P., Gómez-Martínez-S., Vicenter-Rodríguez-G., Martín-Matillas-M., Gracia-Fuentes-M., Delgado-M., Moreno-L., Veiga-O., Eisenmann-J and Marcos-A (2011) Excessive TV and cardiovascular disease risk factors in adolescents. The AVENA cross-sectional study. *BMC Public Health.* 10:(10), 274.
- 72.** Martins-P., Fernández-L., de Oliveira-A., Tufik-S and D'Almeida-V (2011) Type of diet modulates the metabolic response to sleep deprivation in rats. *Nutr Metab.* 8:(1), 86-98.
- 73.** Más-P and Yanovsky-M (2009) Time for circadian rhythms: plants get synchronized. *Curr Opin Plant Biol.* 12:(5), 574-9.
- 74.** Mendoza-J., Pévet-P and Challet-E (2008) High-fat feeding alters the clock synchronization to Light. *J Physiol.* 586(Pt 24), 5901-10.
- 75.** Mendoza-J and Challet-E (2009) Brain Clocks: From the Suprachiasmatic Nuclei to a Cerebral Network, *Neuroscientist.* 15:(5), 477-88.
- 76.** Mendoza-J (2009) Neurobiología del sistema circadiano: Su encuentro con el metabolismo. *Sum Psico.* 16:(1), 85-95.

- 78.** Mendoza-J., Clesse-D., Pevet-P and Challet-E (2010) Food-reward signalling in the suprachiasmatic clock. *J Neurochem.* 112, 1489-99.
- 79.** Mistlberger-RE and Skene-DJ (2005) Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms.* 4, 339-52.
- 80.** Montes-CJ. Sueño y sobrevivencia neuronal. Tesis de Doctorado en Ciencias Biomedicas. UNAM, México, D.F, 2009.
- 81.** Morselli-L., Leproult-R., Balbo-M and Spiegel-K (2010) Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 24:(5), 687-702.
- 82.** Moore-R and Bernstein-M (1989) Synaptogenesis in the rat suprachiasmatic nucleus demonstrate by electron microscopy and synapsin I immunoreactivity. *J Neurosci.* 9:(6),2151-62.
- 83.** Morin-R and Lonngi-G (2005) Farmacoterapia de la Obesidad. Primera edición. Lito-Grafo. Mex., D.F. Pp 134.
- 84.** Mushtaq-Mu., Gull-S., Mushtaq-K., Shahid-U., Shad-MA and Akram-J (2011) Dietary behaviors, physical activity and sedentary lifestyle associated with overweight and obesity, and their socio-demographic correlates, among Pakistani primary school children. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 25:(8),130-45.
- 85.** Neto-J., Lira-F., Venancio-D., Cunha-C., Oyama-L., Pimentel-G., Tufik-S., Oller do Nascimento-C., Santos-R and Mello-M (2010) Sleep deprivation affects inflammatory marker expression in adipose tissue. *Lipids in Health and Disease.* 9, 125-30.
- 86.** Noda-K., Melhorn-M., Zandi-S., Frimel-S., Tayyari-F., Hisatomi-T., Almulki-L., Pronczuk-A., Hayes-K and Hafezi-Moghadam-A (2010) An animal model of spontaneous metabolic syndrome. Nile grass rat. *FASEB J.* 24:(7), 2443-53.
- 87.** Novati-A., Roman-V and Cetin-T (2008) Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neurendocrine stress reactivity in rats. *Sleep.* 31:(11), 1579-85.
- 88.** Padilha-H., Crispim-C., Zimberg-I., De-Souza-D., Waterhouse-J., Tufik-S. and de-Mello-M (2011) A link between sleep loss, glucose metabolism and adipokines. *Braz J Med Biol Res.* 44:(10),992-999.
- 89.** Park-J., Rmar-K., Olson-J (2011) Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc.* 86:(6), 554-5.

90. Pasarín-M., La Maura-V., Gracia-Soto J., García-Calderó H., Rodríguez-Vilarrupla A., García-Pagán J., Bosch-J and Albraldes-J (2012) Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a model of NAFLD. *Plos One*. 7:(4), e32785.
91. Pasqua-I and Moreno-R (2004) The nutritional status and eating habits of shift workers: a chronobiological approach. *Chronobiol Int*. 21:(6), 949-60.
92. Pastore-A., Cesaretti-M., Ginoza-M., Voltera-A and Kohlman-J (2010) Effects of the association of experimental neuroendocrine and exocrine obesity on tail blood pressure and glucose metabolism in Wistar rats. *J Bras Nefrol*. 32:(2), 195-200.
93. Patel-SR and Redline-S (2004) Two Epidemics: Are we getting fatter as we sleep less? *Sleep*. 27, 602-3.
94. Pereira-Lancha O., Campos-Ferraz P and Lancha-A (2012) Obesity: considerations about etiology, metabolism, and use of experimental model. *Dove Press*. 5, 75-87.
95. Prats-E., Castellá-J., Iglesias-R and Alemany-M (1987) Energy Intake of Rats Fed a Cafeteria Diet. *Physiol & Behav*. 45, 263-272.
96. Piernas-C and Popkin-B (2010) Trends in snacking among U.S. children. *Health Aff (Millwood)*. 29, 398-404.
97. Qidwai-W., Ishaque-S., Shah-S and Rahim-M (2010) Adolescent Lifestyle and Behaviour: A Survey from a Developing Country. *Plos One J*. 5(9), 1-6.
98. Reaven-G and Chen-Y (1996) Insulin resistance, its consequences, and coronary heart disease. Must we choose one culprit? *Circulation*. 15:(93), 1780-3.
99. Madrid-J., Rol de Lama-A (2007) Cronobiología: Básica y Clínica. Editeca Red. 860 p.
100. Muniyappa-R., Chen-H., Muzumdar-R *et al.* (2009) Comparison between Surrogate Indexes of Insulin Sensitivity/Resistance and Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp Estimates in Rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*.
101. Roenneberg-T., Allebrandt-K., Merrow-M and Vetter-C (2012) Social Jet lag and obesity. *Curr Biol*. [en impresión]
102. Rolls-B., Rowe-EA and Turner-RC (1979) Persistent obesity in rats following a period of consumption of a mixed, high energy diet. *J Physiol*. 290, 415-37.
103. Roman-V., Walstra-I., Luiten-P and Meerlo-P (2005) Too little sleep gradually desensitizes the serotonin 1A receptor system. *Sleep*. 28:(12), 1505-10.

- 104.** Rothwell-N., Stock-M and Warwick-B (1983) The effect of high fat and high carbohydrate cafeteria diets on diet-induced thermogenesis in the rat. *Int J Obes.* 7,263-70.
- 105.** Sahin-I., Aydin-S., Ozkan-Y., Dagli-AF., Akin-KO., Guzel-SP., Catak-Z and Ozercan-MR (2011) Diet-induced obesity suppresses ghrelin in rat gastrointestinal tract and serum. *Mol Cell Biochem.* 10, 11010-11.
- 106.** Salgado-Delgado R., Angeles-Castellanos M., Buijs-R and Escobar-C (2008) Internal desynchronizaton in a model of night-work by torced activity in rats. *Neuroscience.* 154, 922-31.
- 107.** Salgado-Delgado-R, Fuentes-B and Escobar-C (2009) La desincronización interna como promotora de enfermedad y problemas de conducta. *Salud Mental.* 32, 69-76.
- 108.** Salgado-Delago-R., Sadieri-N., Angeles-Castellanos-M., Buijs-R and Escobar-C (2010) In rat model of night work, activity during the normal resting phase produces desynchrony in the hypothalamus. *J Biol Rhtyhtms.* 25:(6), 421-31.
- 109.** Salgado-Delgado R., Angeles-Castellanos M., Saderi-N., Buijs-R and Escobar-C (2010) Food Intake during the Normal Activity Phase Prevents Obesity and Circadian Desynchrony in a Rat Model of Night Work. *Endo J.* 151, 1019-1029.
- 110.** Sampey-B., Vanhooose-A., Winfield-H., Freerman-A., Muehlbauer-M., Fueger-P.,Newgard-C and Makowski-L (2011) Cafeteria Diet Is a Robust Model of Human Metabolic Syndrome With Liver and Adipose Inflammation: Comparison to High-Fat Diet. *Oby J.* 18, 1-9.
- 111.** Sclafani-A and Springer-D (1974) Dietary in adult Rats: Similarites to Hypotalamis and Human Obesity Síndromes. *Physiol & Beba.* 17, 461-4711.
- 112.** Siegel JM (2005) Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature.* 437,1264-71.
- 113.** Sishi-B., Loos-B., Ellis-B., Smith-W., du Toit-F and Engelbrecht-A (2011) Diet-induced obesity alters signaling pathways and induces atrophy and apoptosis in skeletal muscle in a prediabetic rat model. *Exp Physiol.* 96:(2), 179-93.
- 114.** Spiegel-K., Leproult-R and Van Cauter-E (1999) Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The Lancet J.* 343, 1435-39.
- 115.** Spiegel-K., Leproult-R., L'Hermite-Bale' M., Copinschi-G., Penev-P and Van Cauter-E (2004) Leptin Levels Are Dependent on Sleep Duration: Relationships with

Sympathovagal Balance, Carbohydrate Regulation, Cortisol, and Thyrotropin. *Clin Endocrinol Metab J.* 89, 5762-71.

116. Spiegel-K., Tasali-E., Penev-P and Van Cauter-E (2004) Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Ann Intern Med.* 141, 846-50.

117. Spiegel-K., Knutson-K., Leproult-R., Tasali-E and Van Cauter-E (2005) Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol.* 99, 2008-19.

118. Spiegel-K., Tasali-E., Leproult-R and Van Cauter-E (2009) Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol.* 5,253-61.

119. Spiegel-K., Tasali-E., Leproult-R and Van Cauter-E (2010) Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat. Rev. Endocrinol.* 5, 253–261.

120. Takayama-Fusako., Nakamoto-Kazuko., Totani-Nagao., Yamanushi-Tomoyo., Kabuto-Hideaki., Kaneyuki-Takao and Mansura-Mitsumasa. (2010) Effects of Docosahexaenoic Acid in an Experimental Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis. *JOS J.* 59, 407-414.

121. Tasali-E., Van Cauter-E., Hoffman-L and Ehrmann-D (2008) Impact of obstructive sleep apnea on insulin resistance and glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 93:(10), 3878-84.

122. Tononi-G and Cirelli-C (2006) Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 10:(1), 49-62.

123. Trenell-M., Marshall-N and Rogers-N (2007) Sleep and metabolic control: waking to a problem? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 34:(1-2), 1-9.

124. Tsai-L., Tsai-Y., Hwang-k., Huang-Y and Tzeng-J (2005) Repeated light-dark shifts speed up body weight gain in male F344 rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 289:(2), E212-7.

125. Van Cauter-E. Endocrine physiology. In Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th edn (eds Kryger, M., Roth, T. and Dement, W. C. 266–282 (elsevier–saunders, Philadelphia, 2005).

126. Van Cauter-E., Holmbäck-U and Knutson-K (2007) Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res.* 67:(1), 2-9.

- 127.** Van Cauter-E and Knutson- KL (2008) Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Endocri. J.* 159, 59-66.
- 128.** van Leeuwen-W., Hublin-C., Sallinen-M., Harma-M., Hirvonen-A and Porkka-Heiskanen T (2011) Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. *Int J Endocrinol.* 108641.
- 129.** Van Reeth-O., Zhang-Y., Zee-P and Turek-F (1992) Aging alters feedback effects of the activity-rest cycle on the circadian clock. *Am J Physiol.* 263(4 Pt 2), R981-6.
- 130.** Vertes-R and Siegel-JM (2005) Time for the sleep community to take a critical look at the purported role of sleep in memory processing. *Sleep.* 28,1228-
- 131.** Vujovic-N., Davidson-A., Menaker-M (2008) Sympathetic input modulates, but does not determinate, phase of peripheral circadian pscillators. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physio.* 295:(1), 355-60
- 132.** Wang-Y and Beydoun-MA (2007) The obesity epidemic in the United States- gender, age. Socieconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review ande meta-regression analysis. *Epidemiologic Rev.* 29, 6-28.
- 133.** Weiss-A., Xu-F., Storfer-I., Thomas-A., Levers-C and Redline-S (2010) The Association of Sleep Duration with Adolescents' Fat and Carbohydrate Consumption. *Sleep J.* 33, 1201-9.

Anexo 1

Tabla 3. Muestra los principales componentes químicos de los alimentos que comprenden la dieta de cafetería expresados por gramo de alimento.

Composición de la Dieta de Cafetería									
Alimento/ Valor por gramo	Kcal	Gra sa	Car bohí dra tos	Prote ínas	Fibra dieté tica	Azu cares	Grasas satura das	Coles terol mmg	Sodio mmg
Salchicha	1.61	1.0	0.09	0.09	0.00	0.00	0.03	-----	0.01
Crackets	4.8	0.21	0.64	0.07	0.02	0.10	0.11	0.00	11.10
Oreo	5.0	0.20	0.72	0.06	0.03	0.36	0.12	0.00	3.9
Chips	5.2	0.32	0.52	0.04	0.04	0.00	0.16	0.00	5.6

Tabla 4. Composición de los pellets. Muestra los principales componentes químicos de los pellets expresados por gramo de alimento.

Composición del chow									
Alimento/ valor por gramo	Kc al	Gra sas	Car Bohí dra tos	Pro tei nas	Fibra dietéti ca	Azu cares	Grasas satura das	Coles terol mmg	Sodio mmg
Pellets	0.4	0.05	0.48	0.23	0.05	0.31	0.057	0.0002	0.004

Anexo 2

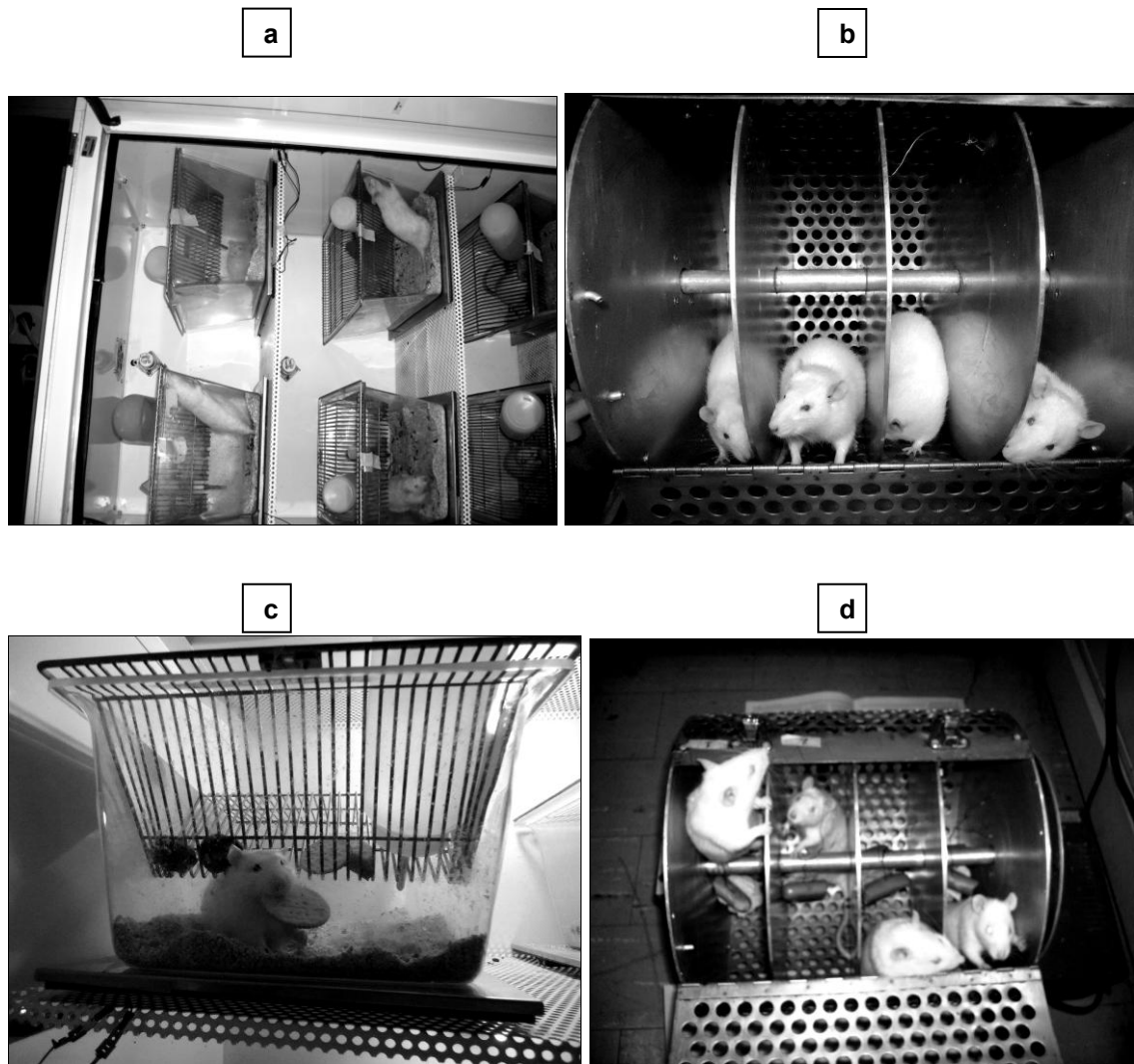


Fig 14. a) Muestra al Grupo Control, b) Grupo Rueda (W), c) Grupo Caf, d) Grupo Caf/W.

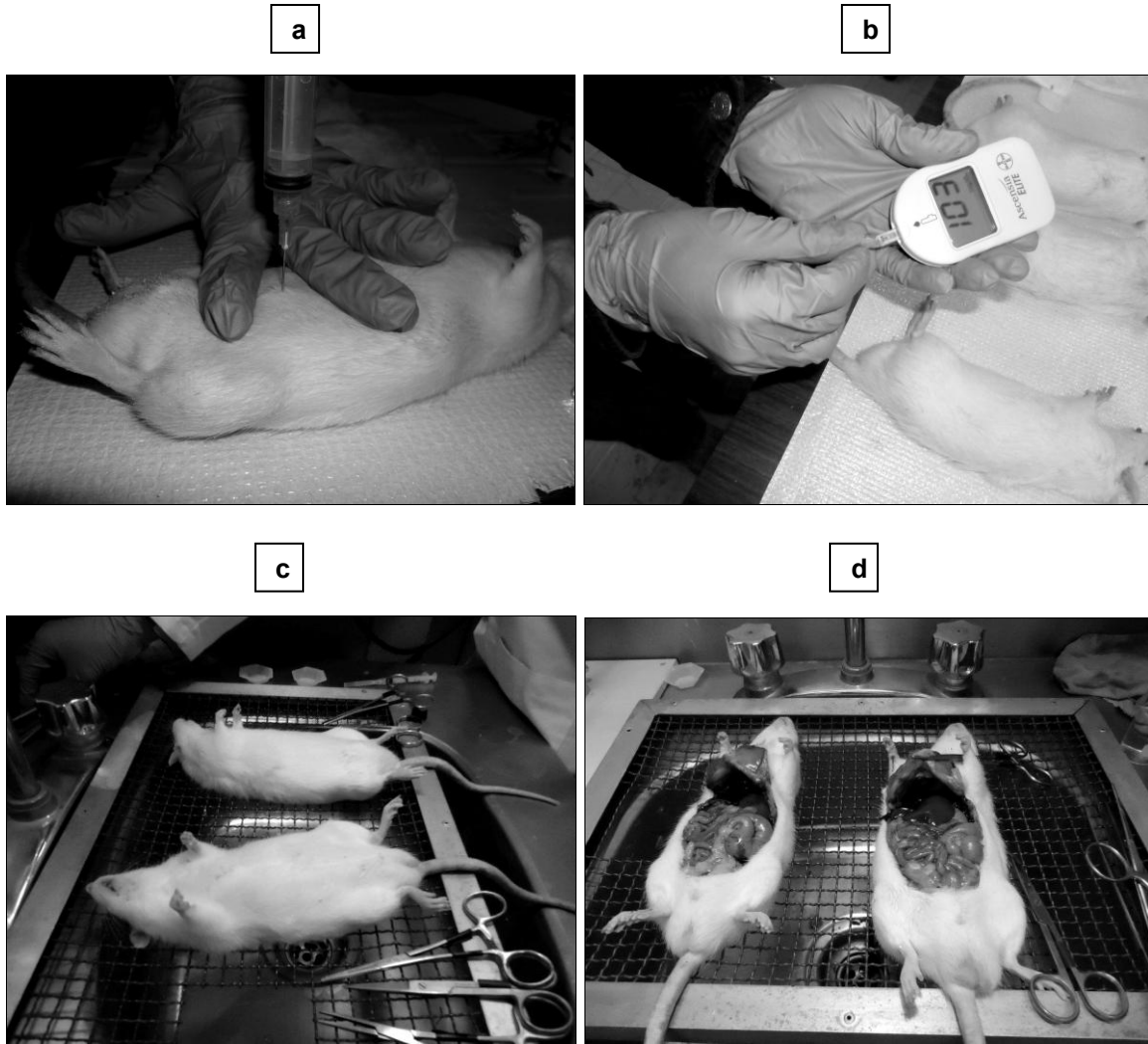


Fig. 15. a) Muestra el suministro de glucosa durante el test de glucosa, b) Medición de glucosa, c) Sacrificio de animales, d) Disección y toma de muestras.

