

Ayuno Intermitente: ¿mito o realidad?

Intermittent fasting: myth or reality?

Mussi Stoizik, Jessica Anabella¹; Heredia, Rocío¹; Elías, María Lucía¹; Avena, María Virginia^{1,2}; Boarelli, Paola¹.

¹Laboratorio de Enfermedades Metabólicas. Universidad Juan Agustín Maza, Mendoza

²Instituto de Histología y Embriología de Mendoza - CONICET (IHEM)

Contacto: jsmussi@gmail.com

Autor de correspondencia: Jessica Anabella Mussi Stoizik

Palabras claves: marcadores metabólicos,

marcadores proinflamatorios, peso corporal, glucemia, perfil lipídico

Key words: metabolic markers, pro-inflammatory markers, weight, blood glucose, lipid profile.

Resumen

El ayuno intermitente constituye un cambio de paradigma en la nutrición tradicional. A través de las redes sociales y las plataformas de generación de contenido se han «viralizado» diferentes conceptos sobre sus beneficios y debilidades, de las cuales, la mayor parte, no poseen referencias científicas. El objetivo es revisar y analizar las publicaciones científicas actuales, sobre el ayuno intermitente y su impacto en el metabolismo. Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de artículos seleccionados de las bases de datos: Scielo, PubMed, Medline, Cochrane Library y Researchgate y se utilizaron las palabras clave: *fasting*, *intermittent fasting*, *intermittent energy restriction* y *time-restricted feeding*. Los protocolos de ayuno intermitente son variados, pero siguen o son modificaciones de uno de dos patrones de ayuno/alimentación. Con estas estrategias dietéticas, se altera el patrón de restricción de energía y/o el momento de la ingesta de alimentos con el propósito de obtener beneficios metabólicos. Se evaluaron investigaciones en modelos animales y estudios en humanos, de los cuales se reportaron cambios en biomarcadores metabólicos, como glucemia, perfil lipídico y hormonas asociadas al metabolismo de los mismo, reducción en la expresión de genes proinflamatorios, mejores resultados en el control del peso y la salud metabólica. Los estudios sugieren efectos beneficiosos sobre el peso corporal, los biomarcadores metabólicos, sobre procesos degenerativos y envejecimiento. Sin embargo, se requieren protocolos bien establecidos de ciclos ayuno/alimentación a largo plazo, para poder determinar lo comprobado en estudios determinados.

Abstract

Intermittent fasting constitutes a paradigm shift in traditional nutrition. Through social networks and content generation platforms, different concepts about their benefits and weaknesses have been «viralized», most of which do not have scientific references. The goal is to provide information on intermittent fasting and its impact on metabolism through the analysis of current scientific publications. For our analysis, a systematic bibliographic review of selected articles from the databases: Scielo, PubMed, Medline, Cochrane Library and Researchgate was carried out and the keywords were used: «fasting», «intermittent fasting», «intermittent energy restriction» and «Time-restricted feeding». All protocols are varied, but follow or are modifications of one of two fasting / eating patterns. With these dietary strategies, the pattern of energy restriction and / or the timing of food intake is altered in order to obtain metabolic benefits. In this way, research in animal models and studies in humans were evaluated, of which changes in metabolic biomarkers were reported, such as blood glucose, lipid profile and hormones associated with their metabolism, reduction in the expression of pro-inflammatory genes, better results in the weight management and metabolic health. It studies suggest beneficial effects on body weight, metabolic biomarkers, on degenerative processes and aging. But, well-established long-term fasting / feeding cycle protocols are required to determine what is proven in certain studies.

Introducción

En los últimos tiempos, uno de los temas que ha surgido y que es el centro de esta reflexión y revisión es el ayuno intermitente (AI), el cual constituye un cambio de paradigma en la nutrición tradicional, sobre todo asociado a la pérdida de peso. Por un lado, los defensores del AI, sostienen que el hombre no necesita consumir alimentos con esa frecuencia. Para fundamentar el AI toman como bandera las investigaciones del doctor Yoshinori Ohsumi, quien en el 2016 ganó el premio Nobel por sus investigaciones sobre los mecanismos de la autofagia en ratones. La autofagia es parte de la fisiología celular, descubierta y denominada así en la década de 1960 por el bioquímico belga Christian de Duve. Literalmente el término autofagia significa «comerse a uno mismo» (deriva del griego *auto* uno mismo; *phagos* comer). Las investigaciones sobre la autofagia tomaron gran auge en la década de 1990 asociando este fenómeno con otros procesos celulares como la proliferación y diferenciación celular y la apoptosis (muerte celular programada). La autofagia se ha convertido en una potencial estrategia para prevenir procesos degenerativos, y este solo se logra con el ayuno^{1,2,3,4}.

El AI puede definirse como una abstinencia voluntaria de ingesta de alimentos y bebidas durante periodos de tiempo específicos y recurrentes⁵. Es una estrategia dietética en la que los períodos de consumo normal están marcados por períodos de restricción energética o ayuno y el objetivo es crear una reducción neta en la ingesta energética que haga que caiga por debajo del gasto, creando así un estado de balance negativo e induciendo la pérdida de peso⁶. Diversos estudios científicos indican una mejora en la salud de los pacientes que realizan este modelo nutricional, el cual sustenta sus bases en los métodos de alimentación desde la antigüedad donde se alternaban períodos de ayuno y ventanas de alimentación⁷.

A lo largo de la historia, los humanos evolucionaron en entornos donde los alimentos eran escasos, lo que les ha permitido adaptarse y así tener un alto rendimiento tanto físico como cognitivo ante periodos de ayunos de tiempo prolongados⁸. En la actualidad, en las sociedades modernas, se alimentan por lo menos tres veces al día, y el consumo excesivo de determinados alimentos puede conducir a morbilidades metabólicas tales como resistencia a la insulina y acumulación excesiva de grasa visceral, principalmente si este tipo de alimentación va acompañado de un estilo de vida sedentario⁹. Por lo tanto, el AI se presenta como una herramienta clínica muy interesante, que cada vez es más conocida en nuestra sociedad, no solo por sus beneficios, sino por la comodidad de practicar este tipo de distribución alimentaria. No debemos olvidar que, en muchas tradiciones religiosas y étnicas el ayuno es una práctica importante¹⁰. Es el caso del Ramadán, el cual es parte de la práctica islámica para que los musulmanes adultos sanos ayunen desde el amanecer hasta el atardecer durante el mes sagrado.

En general, los regímenes de AI tienen la hipótesis de influir en la regulación del metabolismo a través de los efectos sobre la biología circadiana, la microbiota intestinal y el estilo de vida. Existe un gran potencial de reducir el riesgo de muchas enfermedades crónicas, particularmente en personas con sobrepeso y sedentarias, mejorando los factores que predisponen a desarrollarlas^{11,12}. El objetivo del presente trabajo es analizar las publicaciones científicas actuales sobre el AI y su impacto en el metabolismo. Asimismo, cabe destacar que el espíritu de nuestra revisión no constituye un metaanálisis, solamente busca acercar información relevante que pueda aportar un enfoque formal sobre el mismo.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de los artículos recuperados de la literatura científica sobre AI. De manera independiente, todos los autores evaluaron los títulos, resúmenes y palabras claves de los registros recuperados para evaluar su relevancia respecto de los criterios de inclusión y exclusión descriptos a continuación junto a las bases de datos consultadas.

Los artículos fueron seleccionados de las siguientes bases de datos: Scielo, PubMed, Medline, Cochrane Library y Researchgate. Se utilizaron las palabras clave: *fasting*, *intermittent fasting*, *intermittent energy restriction* y *time-restricted feeding*.

Uno de los criterios de inclusión fue que los artículos estuvieran disponibles a texto completo y por acceso abierto. Se incluyeron tanto estudios en animales y humanos, debido a que representan la mayor parte de la información científica respecto al tema hasta la actualidad, al ser este último el modelo experimental más habitual en estudios de AI. En el caso de estudios en humanos, fueron considerados aquellos artículos con participantes adultos y criterios de valoración que incluían cambios en el peso corporal o biomarcadores de riesgo de diabetes y/o enfermedad cardiovascular. Fueron excluidos estudios *in vitro*, en modelos animales diferentes al establecido y estudios que observaban el efecto de fármacos y alcohol. La búsqueda se realizó entre los meses de septiembre y noviembre de 2020. De forma paralela, y a medida que se incluyeron estudios de acuerdo a los criterios marcados, se realizaron búsquedas manuales sobre las referencias bibliográficas de los registros incluidos para detectar documentos relevantes que hubieran pasado inadvertidos en las estrategias de búsqueda bibliográfica.

Las publicaciones sobre AI relacionados a prácticas religiosas no se tuvieron en cuenta dentro de los criterios ya que no se encuentran vinculados a problemas de salud y/o asociados a la búsqueda de pérdida de peso.

Resultados

Protocolos de investigaciones

Uno de los primeros problemas que enfrentamos en el análisis de las publicaciones al respecto del AI es que la mayoría de ellos son en animales de laboratorio o *in vitro*. En comparación, los estudios en humanos son mucho menor en número. Como mencionamos, esto es debido a que los ambientes donde están alojados los animales permiten contar con parámetros estables. Es decir, puede estandarizarse las fases luz/día, que mimetizan las horas de vigilia y sueño. En el caso de la alimentación, esta es suministrada en ciertos periodos de tiempo y luego es retirada del recinto cuando se busca reducir la ingesta. En otros casos, el alimento no es retirado y permite el consumo *ad-libitum*. La temperatura también se encuentra estable y no existen otros estímulos que podrían influir en los ensayos. De este modo, en la presente investigación los ensayos *in vitro* no se tuvieron en cuenta, ya que el espíritu del mismo es dar claridad a la información que se encuentra disponible en los medios de difusión masiva directamente asociados a salud humana y bienestar. En los estudios bajo revisión se observó, que en general, los ensayos en humanos son realizados con un número bajo de individuos, y en ocasiones en un solo género. El tiempo de intervención es de entre 8 a 12 semanas y como máximo un año. Es decir, no son intervenciones a largo plazo. Además, las personas que participan de estos estudios tienen alguna enfermedad de base y muy pocos ensayos son realizados en individuos fisiológicamente sanos^{13,14,15,16,17,18,19}. Los protocolos de AI son variados, pero siguen o son modificaciones de uno de dos patrones de ayuno/alimentación. El primero de ellos se caracteriza por alternar días de ayuno con días de consumo habitual. Es decir, un día sin aporte energético (calórico) y otro día sin ningún tipo de restricción^{7,16,20}. En el segundo, se propone solo reducción calórica continua sin días de ayuno total o parcial^{7,14,17,21}. En los protocolos de AI podemos encontrar algunas variantes. Como mencionamos anteriormente, se pueden realizar ayunos en días alternos, sin consumo en 24 horas. Por otra parte, pueden realizarse dos días continuos de ayuno y el resto de los días el consumo es habitual, esto es la base del protocolo 5:2²². En otros protocolos no se realizan ayunos de 24 horas, sino que se busca extender las horas entre consumo de alimentos. Los más comunes son 16:8, 14:10, 12:12 horas, en las cuales solo hay dos comidas al día en lugar de seis, propuestas tradicionalmente, y se establecen momentos de consumo, con restricción de calorías o sin restricción^{19,23,24,25}. Con todas estas estrategias dietéticas, se altera el patrón de restricción energética y/o el momento de la ingesta de alimentos para obtener beneficios metabólicos²⁶. Con respecto a lo que se refiere a restricción energética, esta se encuentra alrededor del 25-30% hasta el 100% en los casos de días de restricción completa. Al mismo tiempo, en la mayoría de los estudios no mencionan si los individuos realizan actividad física durante la intervención¹³.

Relación con la saciedad

Por otra parte, en relación con la sensación de hambre u otro tipo de efecto adverso a nivel de saciedad, en animales se observan comportamientos compensatorios al ser sometidos al ayuno, es decir, experimentan adaptación a la falta de alimento²⁷. Este es un aspecto importante a tener en cuenta en las intervenciones de AI en humanos, ya que existe una continua exposición a estímulos que generan deseo de consumir alimentos y bebidas. Además de la sensación de hambre emocional y/o algún otro tipo de sentimiento frente a este tipo de intervención. Algunos autores reportaron estados de distracción, alteración en el ánimo, bajo rendimiento laboral. Curiosamente, algunos individuos no manifiestan sentir hambre²⁸. Por otra parte, otros estudios sí reportan que existe la sensación de hambre y esta es creciente en el tiempo¹⁶. El AI en algunos estudios parece no presentar efectos secundarios importantes más que náuseas y mareos. Aunque esto no se observa en los grupos que siguen protocolos de restricción calórica continua. En cuanto a la adhesión al protocolo, las tasas de abandono son similares entre ambos tipos de protocolos, AI y restricción calórica continua. La restricción continua sería una alternativa adecuada para personas que no pueden seguir una restricción completa²⁹.

Influencia sobre biomarcadores metabólicos

En los estudios bajo AI y sus modificaciones o bajo restricción energética continua se reportaron cambios en biomarcadores metabólicos, tales como: glucemia, perfil lipídico y hormonas asociadas al metabolismo de glúcidos y/o lípidos. Además, en muchos de ellos también se analizó el efecto en el peso corporal y en la presión arterial. El AI mejora múltiples indicadores de la salud tanto en animales como en humanos, incluyendo: presión sanguínea, la frecuencia cardíaca en reposo, colesterol, los niveles de lipoproteínas de alta y baja densidad (HDL-LDL respectivamente), triglicéridos, glucosa^{30,31,32,33}, insulina^{31,32,33,34} y resistencia a la insulina evaluada por el índice HOMA^{35,36,37}. No obstante, no se observan mejoras significativas en comparación con los resultados obtenidos con una dieta hipocalórica o de restricción energética continua²⁹. Con el acompañamiento de actividad física, en los estudios en humanos donde se combina reducción energética o días de ayuno con días sin restricción calórica continua, puede observarse mejores resultados en la pérdida de peso y mejoría en los parámetros metabólicos en comparación a aquellos estudios donde no se incluyó ejercicio físico^{13,38}. En individuos con diabetes mellitus tipo II (DMII), se ha demostrado que el AI mejora el control glucémico y el perfil lipídico³⁹, y en estudios donde se restringe el consumo con ayunos de 24 horas, tres veces por semana, revierte la resistencia a la insulina, reduce los niveles de hemoglobina glicosilada, el estrés oxidativo y el apetito³⁶. Por el contrario, muchos de los estudios de AI dentro de poblaciones heterogéneas no diabéticas, que han abarcado de 4 a 24 semanas, no han podido mostrar ningún efecto significativo en niveles de glucosa en ayunas^{15,16,23,40}.

o hemoglobina glucosilada¹⁴. El AI en días alternos en modelos de obesidad en roedores, además de reducir las concentraciones totales de colesterol y triglicéridos en plasma, reduce la esteatosis hepática y la expresión de genes proinflamatorios, y tiene efectos beneficiosos sobre el riesgo de cáncer^{15,18,41,42}. Un estudio piloto de 8 semanas con 26 participantes obesos, tanto hombres como mujeres, reportó pérdida de peso promedio del 9%, acompañada de reducción en el nivel de LDL y triglicéridos en ayunas⁴³. Una investigación en ratones reportó disminución del tejido adiposo visceral, secreción de leptina, resistencia y aumento de adiponectina. En humanos se obtienen resultados similares en algunos trabajos, pero en otros no presentan diferencias significativas. En algunos estudios se observa disminución de genes proinflamatorios como IL-6 y TNF- α , además de cambios en la reactividad a la proteína C reactiva^{45,46}. Sin embargo, no todas las investigaciones consideran medición de estos factores o encuentran diferencias significativas^{14,16,17,19}.

Relación con ritmo circadiano

En la actualidad, ha comenzado a asociarse la ingesta con el ritmo circadiano. Es decir, acompañar el tiempo de consumo con momentos específicos del día, permitiendo la alimentación durante el día y suprimiendo la misma en las horas de oscuridad. En animales pudo observarse que existía reducción en el peso corporal y mejora de los parámetros metabólicos en aquellos que consumían alimento solo en las fases de luz-día, en contraste con animales que se alimentaban *ad-libitum* tanto en la fase luz-día como en la fase oscuridad, ya que disponían todo el tiempo del alimento. Hay reportes que apoyan el consumo energético en las primeras horas del día y restringir o no ingerir ningún tipo de alimentos por la tarde y/o la noche¹³. El ritmo circadiano tiene impacto en el metabolismo y estos efectos son maleables por intervención conductual⁷. El reloj circadiano regula la expresión génica y afecta ampliamente a varios órganos y red de señales de control⁴⁷. El ayuno durante la noche, se asocia con un aumento de ácidos grasos (AG) libres (GL), grelina, hormona de crecimiento (somatotrofina) y de la gluconeogénesis hepática, así como la sensibilidad a la insulina; los cuales disminuye a lo largo del día⁷. El tejido adiposo organiza el ciclo de los triglicéridos, controlando la absorción, la esterificación y liberación de AGL para satisfacer las demandas metabólicas del hígado y del tejido muscular. Es así que la interrupción de los patrones normales de sueño, puede desembocar en resistencia a la insulina y mayores riesgos de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares^{48,49,50,51,52,53,54}. Así mismo, la regulación metabólica de glucosa y lípidos está influenciada por los cambios en la dieta, incluyendo las variaciones en el horario de las comidas, así como cambios abruptos en estado de energía, como en el caso del estado de ayuno, el cual, cuando se extiende, induce cambios profundos en la utilización de nutrientes, que persisten hasta el período posterior de alimentación^{22,55}. Es así, que las respuestas posprandiales de insulina y glucosa a las comidas aumentan durante el día hasta la noche^{56,57,58,59,60}. Numerosos estudios observacionales han informado que la alimentación nocturna está asociada con reducción de la duración y calidad del sueño^{61,62}, lo que puede provocar resistencia a la insulina y mayores riesgos de obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer^{49,50,51,52,53,54}. Específicamente, se supone que comer comidas a horas circadianas anormales (es decir, a altas horas de la noche) conduce a desincronización circadiana⁶³ y la posterior interrupción de los patrones normales de sueño. Por lo tanto, la integración de ritmos circadianos y de alimentación controlados, podrían ser beneficiosos.

Cáncer y trastornos neurodegenerativos

En relación al AI con patologías como el cáncer, las evidencias muestran que protege de la toxicidad y mejora la eficacia de una amplia variedad de quimioterápicos en el tratamiento de varios tumores. Los bajos niveles de glucemia durante el ayuno imponen un estrés adicional en las células tumorales, ya que las necesidades energéticas en estas circunstancias se satisfacen principalmente por medio de la glucólisis. Además, inhiben su crecimiento y por eso las hace susceptibles a los tratamientos clínicos³⁶. Sin embargo, en relación al cáncer no hay consenso por parte de la comunidad científica con respecto al protocolo de alimentación y al AI. Por lo tanto, la alimentación siempre deberá ser supervisada por un profesional²⁷. Con respecto a la intervención en algunos trastornos neurodegenerativos a través del AI, este induce modificaciones coordinada de muchos mecanismos metabólicos y transcripcionales, que puede influir en el sistema nervioso, optimizando la bioenergética de las neuronas, la plasticidad y la resistencia al estrés; manteniendo o mejorando el rendimiento cognitivo^{13,36}.

Discusión

En los últimos años, varias variantes de AI han recibido considerables intereses como estrategias dietéticas alternativas para controlar el peso y mejorar la salud metabólica. Incluso ha llegado a postularse al AI, «la próxima gran moda de pérdida de peso»²³.

Por esta razón, nuestro grupo de investigación quiso indagar en el impacto del AI y como se difunde la información en los medios masivos. Así, al realizar el análisis de las diferentes variantes de protocolos de alimentación en las que establecen horas de ayuno con ventanas de alimentación, y particularmente como estrategia dietética alternativa para controlar el peso y mejorar la salud metabólica, podemos comprender las controversias en los fundamentos que se plantean. También, adosando datos que demuestran las aplicaciones exitosas, por ejemplo, en el mantenimiento de peso por períodos de hasta un año^{14,64}.

Artículo completo

Ciencias de la Salud Humana

De esta manera podemos entender que, tanto en estudios en animales como en humanos, con régimen de AI como de restricción energética continua, impactan en el peso corporal sobre todo en individuos obesos y mejoran los niveles de glucemia y sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los ensayos en humanos son en general a corto plazo, denotando el menor cumplimiento de los patrones de consumo de alimentos asignados. A pesar de producir considerables mejoras en parámetros metabólicos. La sensación de hambre y disminución en el rendimiento y ánimo son las que dificultan que el AI sea una intervención saludable. Aunque, otros estudios sugieren que las tasas de abandono son similares a las de las personas que siguen una dieta hipocalórica²⁹, y no se observa una mayor pérdida de peso ni tampoco una mejora de los indicadores de riesgo de patologías¹⁴.

La glucosa es la principal fuente de energía para la mayoría de los tejidos durante el día, mientras que los ácidos grasos (AG) representan una fuente de combustible alternativa para los órganos más metabólicamente activos, incluido el músculo, hígado y cerebro. De aquí se plantea el «ciclo de glucosa y AG», metabolismo energético que ocurre durante la alimentación y el ayuno, donde la glucosa y la AG compiten por la oxidación^{65,66}. Varios estudios han revisado el proceso y observado que en roedores alimentados con normalidad o con bajo contenido de grasa, han presentado mejoras en el control glucémico^{67,68}. Esto podría indicar una protección contra la diabetes, con la mejora de la sensibilidad de insulina^{37,41}, aunque no todos concuerdan con esto³⁵.

Por ejemplo, el AI al generar ciclos de oxidación de AG, mantiene activo el metabolismo de los lípidos y disminuiría la resistencia a la insulina. Incluso, en roedores, se ha observado que puede reducirse la esteatosis hepática, pero en humanos todavía no hay conclusiones. Si bien la disminución de la oxidación de los AG conduce a una resistencia a la insulina, se ha observado que un aumento de los ácidos grasos libres (AGL) serían los responsables de este fenómeno. El aumento de los AGL a nivel mitocondrial genera estrés, lo que conduce a la producción de especies reactivas del oxígeno. En el caso del hígado, este posee la capacidad de canalizar los AGL hacia otras vías metabólicas alternativas, como la generación de cuerpos cetónicos²⁶.

Otro aspecto relevante, es proponer estudios en individuos sin una patología de base ya que no puede relacionarse con un metabolismo saludable sin estar frente a estados de daño que podrían ser permanentes y no permitirían reconocer los beneficios.

Por lo tanto, es necesario desarrollar investigaciones con protocolos a largo plazo, que permitan establecer los potenciales beneficios o daños que podría causar el AI. Además, es necesario hacer hincapié en el efecto sobre tejidos específicos, como por ejemplo el músculo esquelético. Otro punto relevante, es establecer las determinaciones bioquímicas y/o moleculares para evaluar los fenómenos que se producen, así como el momento para realizar dichas pruebas.

Conclusiones

El análisis de los estudios en animales y en humanos sugieren que el AI puede tener efectos beneficiosos sobre el peso corporal, los biomarcadores metabólicos y sobre procesos degenerativos y de envejecimiento. A nivel celular, el AI también puede aumentar la resistencia contra el estrés oxidativo, disminuyendo la inflamación crónica. Sin embargo, los estudios varían mucho en su definición de AI, el protocolo aplicado y la duración de mismo. Además, los estudios se han realizado en diversas poblaciones con resultados mixtos. La escasez de investigación sobre AI con protocolos bien establecidos de ciclos ayuno/alimentación a largo plazo, dificulta la prescripción con seguridad. Si bien, los estudios en animales no son sencillos de ser extrapolados a humanos, sí permite obtener información relevante. La mayoría de los estudios se han realizado sobre este modelo en ambientes controlados. Justamente, los estudios en humanos tienen la dificultad de estar bajo estímulos ambientales que entorpecen el seguimiento de los protocolos.

El AI es una estrategia interesante y las evidencias sobre sus efectos son alentadoras. Sin embargo, las investigaciones futuras deben enfocarse en establecer las variables que permitan un análisis con mayor exactitud. Es necesario desarrollar estudios a largo plazo, ya que, las intervenciones de pocas semanas o meses no permiten o no son suficientes para poder establecer diferencias y poder concluir si es bueno o malo desde el punto de vista metabólico. Además, es crítico establecer protocolos estandarizados, y así, analizar los fenómenos bioquímicos y moleculares.

Agradecimientos

El equipo de investigación agradece a la Universidad Juan Agustín Maza por el apoyo otorgado.

Artículo completo

Ciencias de la Salud Humana

Bibliografía

- 1 Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. The role of autophagy in aging: its essential part in the anti-aging mechanism of caloric restriction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007; 1114 (1): 69-78.
- 2 Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2018 Nov;47:183-197. doi: 10.1016/j.arr.2018.08.004. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30172870.
- 3 Antunes F, Erustes AG, Costa AJ, Nascimento AC, Bincoletto C, Ureshino RP, Pereira GJS, Smaili SS. Autophagy and intermittent fasting: the connection for cancer therapy? *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Dec 10;73(suppl 1):e814s. doi: 10.6061/clinics/2018/e814s. PMID: 30540126; PMCID: PMC6257056.
- 4 Liu H, Javaheri A, Godar RJ, Murphy J, Ma X, Rohatgi N, Mahadevan J, Hyrc K, Saftig P, Marshall C, McDaniel ML, Remedi MS, Razani B, Urano F, Diwan A. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy*. 2017;13(11):1952-1968. doi: 10.1080/15548627.2017.1368596. Epub 2017 Nov 25. PMID: 28853981; PMCID: PMC5788488.
- 5 Phillips M. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients*. 2019; 11(10):2501. DOI: 10.3390/nu11102501.
- 6 Hill J, Wyatt H, Peters J. Equilibrio energético y obesidad. *Circulación*. 2012; 126 (1): 126-32.
- 7 Horne B, Muhlestein J, Anderson J. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2015; Vol 102, Issue 2: 464-470.
- 8 Crittenden A, Schnorr S. Current views on hunter-gatherer nutrition and the evolution of the human diet. *Am J Phys Anthropol*. 2017; 162:84-109. 3.
- 9 Mattson M, Longo V, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews* 2017; 39:46-58.
- 10 Golbidi S, Daiber A, Korac B, Li H, Essop M, Laher I. Health benefits of fasting and caloric restriction. *Curr Diab Rep*. 2017; 17:123.
- 11 Longo V and Mattson M. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014; 19:181-92
- 12 Longo V and Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab*. 2016; 23:1048-59.
- 13 Patterson R and Sears D. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu. Rev. Nutr.* 2017; 37:371-93.
- 14 Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *British Journal of Nutrition*. 2013; 110(8):1534-1547.
- 15 Harvie M, Sims A, Pegington M et al. Intermittent energy restriction induces changes in breast gene expression and systemic metabolism. *Breast Cancer Res* 2016; 18, 57.
- 16 Heilbronn L, Smith S, Martin C, Anton S, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81:69-73.
- 17 Johnson J, Summer W, Cutler R, Martin B, Hyun D, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42:665-74.
- 18 Varady K and Hellerstein M. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86:7-13.
- 19 Varady K, Bhutani S, Church E, Klempel M. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardio-protection in obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90:1138-43.
- 20 Halberg N, Henriksen M, Soderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99:2128-36.
- 21 Williams K, Mullen M, Kelley D, Wing R. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:2-8.
- 22 Antoni R, Johnston K, Collins A et al. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. *Br J Nutr* 2016; 115, 951-959.
- 23 Collier R. Intermittent fasting: The science of going without. Canadian Medical Association CMAJ. 2013; Vol. 185p. E363-4.
- 24 Tinsley G and La Bounty P. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 2015; 73 (10): 661-74.
- 25 St-Onge M, Ard J, Baskin M, Chiuve S, Johnson H, Kris-Etherton P, et al. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e96-121.
- 26 Antoni R, Johnston K, Collins A and Robertson M. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society* 2017; 76, 361-368. DOI:10.1017/S0029665116002986.
- 27 Saz C and Bargues G. El ayuno intermitente: ¿La panacea de la alimentación? *Actualización en Nutrición* 2020; Vol. 21, 1. 25-32 ISSN 1667-8052 (impresa) ISSN 2250-7183 (en línea).
- 28 Appleton K and Baker S. Distraction, not hunger, is associated with lower mood and lower perceived work performance on fast compared to non-fast days during intermittent fasting. *J. Health Psychol.* 2015; 20:702-11.
- 29 González U and Colina. Efecto del ayuno intermitente en la pérdida de grasa y en la salud. *Universitat Oberta de Catalunya (UOC)* 2020. <http://hdl.handle.net/10609/120603>.
- 30 Pedersen C, Hagemann I, Bock T et al. Intermittent feeding and fasting reduces diabetes incidence in BB rats. *Autoimmunity* 1999; 30, 243-250.
- 31 Anson R, Guo Z, de Cabo R et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100, 6216-6220.

Artículo completo

Ciencias de la Salud Humana

- 32 Wan R, Camandola S and Mattson M. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr* 2003; 133, 1921-1929.
- 33 Wan R, Ahmet I, Brown M et al. Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats. *J Nutr Biochem* 2010; 21, 413-417.
- 34 Gotthardt J, Verpeut J, Yeomans B, Yang J, Yasrebi A, et al. 2016. Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice. *Endocrinology* 2016; 157:679-91.
- 35 Higashida K, Fujimoto E, Higuchi M et al. Effects of alternate-day fasting on high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle. *Life Sci* 2013; 93, 208-213.
- 36 Canicoba M. Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente. *Rev. Nutr. Clin. Metab.* 2020; vol;3(2):87-94. DOI: <https://doi.org/10.35454/rncm.v3n2.174>.
- 37 Baumeier C, Kaiser D, Heeren J et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 851, 566-576.
- 38 Bhutani S, Klempel M, Berger R, Varady K. Las mejoras en los indicadores de riesgo de enfermedad coronaria mediante el ayuno en días alternos implican modulaciones del tejido adiposo. *Obesidad* 2010; 18 (11): 2152-9.
- 39 Ash S, Reeves M, Yeo S et al. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: a randomized trial. *Int J Obes* 2003; 27, 797-802.
- 40 Eshghinia S and Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2013; 12:4.
- 41 Yang W, Cao M, Mao X et al. Alternate-day fasting protects the livers of mice against high-fat diet-induced inflammation associated with the suppression of Toll-like receptor 4/nuclear factor κ B signaling. *Nutr Res* 2016; 36, 586-593.
- 42 Joslin P, Bell R, Swoap S. Obese mice on a high-fat alternate-day fasting regimen lose weight and improve glucose tolerance. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 2017; <https://doi.org/10.1111/jpn.12546>.
- 43 Catenacci V, Pan Z, Ostendorf D et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity* 2016, 24, 1874-1883.
- 44 Varady K, Bhutani S, Klempel M, Kroeger C, Trepanowski J, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr. J.* 2013; 12:146.
- 45 Faris M, Kacimi S, Al-Kurd R, Fararjeh M, Bustanji Y, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutr. Res.* 2012; 32:947-55.
- 46 Aksungar F, Topkaya A, Akyildiz M. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann. Nutr. Metab.* 2007; 51:88-95.
- 47 Bass J and Lazar M. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science* (80-) [Internet]. 2016; 354:994-9.
- 48 Nørrelund H. The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm IGF Res* [Internet]. Vol. 15. Elsevier; 2005.; 95-122.
- 49 Buxton O and Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc. Sci. Med.* 2010; 71:1027-36.
- 50 Ford E, Li C, Wheaton A, Chapman D, Perry G, Croft J. Sleep duration and body mass index and waist circumference among U.S. adults. *Obesity* 2014; 22:598-607.
- 51 Gallicchio L and Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J. Sleep Res.* 2009; 18:148-58.
- 52 Grandner M, Hale L, Moore M, Patel N. Mortality associated with short sleep duration: the evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med. Rev.* 2010; 14:191-203.
- 53 Patel S and Hu F. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity* 2008; 16:643-53.
- 54 Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J. Appl. Physiol.* 2005; 99:2008-19.
- 55 Potter G, Cade J, Grant P et al. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr* 2016; 16, 434-442.
- 56 Frape D, Williams N, Scriven A, Palmer C, O'Sullivan K, Fletcher R. Diurnal trends in responses of blood plasma concentrations of glucose, insulin, and C-peptide following high- and low-fat meals and their relation to fat metabolism in healthy middle-aged volunteers. *Br. J. Nutr.* 1997; 77:523-35.
- 57 Gibbs M, Harrington D, Starkey S, Williams P, Hampton S. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clin. Nutr.* 2014; 33:889-94.
- 58 Morgan L, Hampton S, Gibbs M, Arendt J. Circadian aspects of postprandial metabolism. *Chronobiol. Int.* 2003; 20:795-808.
- 59 Polonsky K, Given B, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J. Clin. Investig.* 1988; 81:442-48.
- 60 Saad A, Dalla Man C, Nandy D, Levine J, Bharucha A, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes* 2012; 61:2691-700.
- 61 Antelmi E, Vinai P, Pizza F, Marcattelli M, Speciale M, Provini F. Nocturnal eating is part of the clinical spectrum of restless legs syndrome and an underestimated risk factor for increased body mass index. *Sleep Med.* 2014; 15:168-72.

- 62 Yamaguchi M, Uemura H, Katsuura-Kamano S, Nakamoto M, Hiyoshi M, et al. Relationship of dietary factors and habits with sleep-wake regularity. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2013; 22:457-65.
- 63 Bass J and Takahashi J. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* 2010; 330:1349-54.
- 64 Wegman M, Guo M, Bennion D et al. Practicality of intermittent fasting in humans and its effect on oxidative stress and genes related to aging and metabolism. *Rejuvenation Res* 2015; 18, 162-172.
- 65 Randle P, Garland PB, Hales C, Newsholme E. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* [Internet] Elsevier 1963; Vol. 281, 785-9.
- 66 Hue L and Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Metab* [Internet]. Vol. 297. *Am Physiological Soc*; 2009; E578-91.
- 67 Jiang H, Koike T, Li P, Wang Z et al. Combined effects of short-term calorie restriction and exercise on insulin action in normal rats. *Horm Metab Res* 2010; 42, 950-954.
- 68 Boutant M, Kulkarni S, Joffraud M et al. SIRT1 gain of function does not mimic or enhance the adaptations to intermittent fasting. *Cell Rep* 2016; 14, 2068-2075.

Declaración de conflicto de intereses

Finalmente se aclara que los autores del presente manuscrito no presentan conflicto de intereses alguno.