



UNIVERSIDAD JUAN AGUSTÍN MAZA

FACULTAD DE EDUCACIÓN

CARRERA: Licenciatura en Educación Física

**REVISIÓN SISTEMÁTICA (2004 A 2023) SOBRE EL RESTABLECIMIENTO
DE LOS RITMOS CIRCADIANOS A TRAVÉS DE LA PRÁCTICA DE
EJERCICIO FÍSICO, ALIMENTACIÓN RESTRINGIDA EN EL TIEMPO
(TRF), EN DETERMINADO MOMENTO DEL DÍA, COMO HERRAMIENTAS
PARA EL TRATAMIENTO DEL SINDROME METABÓLICO**

**SYSTEMATIC REVIEW (2004 TO 2023) ON THE RESTORATION OF
CIRCADIAN RHYTHMS THROUGH THE PRACTICE OF PHYSICAL
EXERCISE, TIME-RESTRICTED FEEDING (TRF), AT A CERTAIN TIME OF
THE DAY, AS TOOLS FOR THE TREATMENT OF METABOLIC
SYNDROME**

Autor: Prof. Maria Paula Sottano

Tutor disciplinar: Dra. Glorianny Ibañez

Tutor metodológico Dra. Marisa Pimienta

Director: Lic. Esp. María Cristina Estrella

Mendoza, marzo de 2024

Página de Información Institucional

Mediante el presente TFI y la defensa oral del mismo, aspiro al título
de Licenciada en Educación Física

Datos del alumno:

Prof. María Paula Sottano

DNI 34324394

Fecha:

Calificación:

Docentes del tribunal evaluador:

.....

DEDICATORIA

Dedico esta tesis de manera especial y primeramente a Dios a quien le ore día a día para que me levante, me dé ganas, me de energía, sabiduría, conocimiento, entendimiento y ciencia para afrontar cada reto, cada examen, cada paso transitado en estos años. A mis padres que me apoyaron todos los días a pesar de que me independice de ellos hace 7 años, pero se comprometieron a ayudarme emocional y económicamente, para que disminuya mi trabajo y me pusiese a pelear por un título, sabiendo ellos lo que amo estudiar y lo que vivo instruyéndome en el área del deporte y la salud.

A mis padrinos, que fueron los primeros en considerar mi situación y proponerme colaborar ellos conmigo, para que renunciara donde trabajaba hace algunos años muchas horas al día, hasta fines de semana y feriados, trabajo que no me daba tiempo a cumplir con un cursado y estudiar.

Al resto de mi familia y mis amigos, que me apoyaron durante estos años, que yo ya no estuviese con ellos como antes, ni compartiera las mismas cosas incluso que no me preocupara por sus vidas como antes lo hacía, pero entendieron que hay un momento de la edad y la vida, que debemos ponernos a pelear por nuestro futuro, y eso fue lo que decidí hacer sin parar, por amor a mis proyectos y sueños.

A mi tutora disciplinar y amiga, la doctora Glorianny Ibañez, con quien trabajo actualmente, que Dios me dio la oportunidad de conocer en otro país donde viví por un año y confió en este trabajo plenamente.

Y a todos los que me colaboraron y me pusieron fe en mí.

AGRADECIMIENTOS

Mis agradecimientos son para las autoridades de la Universidad Maza que colocaron el turno vespertino para que un curso como el nuestro, conformado por personas trabajadoras, con responsabilidades mayores como hogares y familia tuviésemos pudiésemos estudiar. Agradezco que nuestro curso haya estado conformado por personas responsables todos con un mismo objetivo y haya sido pequeño, ya que conocimos excelentes profesionales con los que tuvimos un trato muy personal y de respeto y eso nos ayudó a profundizar cada conocimiento, a prestar atención a cada enseñanza y avanzar de una manera menos compleja y más rápida.

Estos profesionales y hoy colegas, nos formaron, nos ayudaron, consideraron cada una de nuestras situaciones cuando no podíamos cumplirles ciento por ciento, dieron todo su conocimiento, actitud y más de lo que deberían habernos dado para superar esta etapa. También, al personal administrativo que, con suma amabilidad, solucionaron cada una de nuestras inquietudes de una manera instantánea.

Por último, a mi tutora de tesis y mi profesora, la Lic. Cristina Estrella, por su inmensa vocación y amor al guiarme en hacer este proyecto de investigación.

A todos ellos, gracias por la posibilidad y el cumplimiento de mi objetivo, formarme como Licenciada en Educación Física.

RESUMEN

Palabras Clave: Ritmos Circadianos, Alimentación, Ejercicio, Síndrome metabólico

Correo electrónico del autor: paula.sottano19@gmail.com

Estudio de tipo descriptivo, correlacional con diseño no experimental. Se elaboró una revisión bibliográfica sistemática de una n= 20 trabajos publicados entre (2004 y 2023), realizada con el objetivo general de este estudio, que es analizar el impacto de ritmos circadianos biológicos en el metabolismo humano, como su desalineación altera los componentes del síndrome metabólico y comorbilidades asociadas, y como su restablecimiento a partir de la alimentación restringida en el tiempo (TRF) y el ejercicio pueden ser eficaces para el tratamiento no farmacológico del síndrome metabólico.

Para medir las variables se recurrió al análisis y recopilación de datos de 38 investigaciones de rigor científico, entre ellas, otras revisiones sistemáticas, metaanálisis de ensayos controlados aleatorios y otros diseños experimentales.

De los 20 estudios evaluados, los resultados generales obtenidos fueron que la alteración de los ritmos circadianos se asocia con aumento de grasa visceral, de la circunferencia de cintura y del IMC, un perfil lipídico alterado como HDL bajo, TGL más altos y aumento de TGL postprandiales (la relación TGL/HDL es un predictor más fiable de riesgo cardiovascular y de resistencia a la insulina). También, esta alteración aumenta el riesgo de resistencia a la insulina, porque disminuye la capacidad de las células beta que producen insulina, produciendo intolerancia a la glucosa y una alteración de la PA matutina. Por otro lado, la TRF durante el día y el ejercicio son capaces de restablecer los ritmos circadianos endógenos y revertir todos los parámetros metabólicos.

Como conclusión, la alimentación restringida en el tiempo y el ejercicio pueden impactar en los relojes circadianos central y periféricos del músculo, tejido adiposo e hígado logrando restablecerlos y, por tanto, mejorando significativamente la tolerancia a la glucosa, revirtiendo la resistencia a la insulina y produciendo reducciones significativas de peso corporal, TGL y PA.

ABSTRAC

Keywords: Circadian Rhythms, Diet, Exercise, Metabolic syndrome

Author email: paula.sottano19@gmail.com

Descriptive, correlational study with non-experimental design. A systematic bibliographic review of n= 20 works published between (2004 and 2023) was carried out with the general objective of this study, which is to analyze the impact of biological circadian rhythms on human metabolism, how their misalignment alters the components of the metabolic syndrome and associated comorbidities, and how their restoration through time-restricted feeding (TRF) and exercise can be effective for the non-pharmacological treatment of metabolic syndrome.

To measure the variables, the analysis and collection of data from 38 scientifically rigorous investigations was used, including other systematic reviews, meta-analysis of randomized controlled trials and other experimental designs.

Of the 20 studies evaluated, the general results obtained were that the alteration of circadian rhythms is associated with an increase in visceral fat, waist circumference and BMI, an altered lipid profile such as low HDL, higher TGL and increased TGL postprandial (the TGL/HDL ratio is a more reliable predictor of cardiovascular risk and insulin resistance). Also, this alteration increases the risk of insulin resistance, because it decreases the capacity of beta cells that produce insulin, producing glucose intolerance and an alteration in morning BP. On the other hand, TRF during the day and exercise are capable of reestablishing endogenous circadian rhythms and reversing all metabolic parameters.

In conclusion, time-restricted eating and exercise can impact the central and peripheral circadian clocks of the muscle, adipose tissue and liver, restoring them and, therefore, significantly improving glucose tolerance, reversing insulin resistance and producing significant reductions in body weight, TGL and BP. **Keywords: Circadian Rhythms, Time-Restricted Eating, Exercise at a certain time of day, Components of the metabolic syndrome, Comorbidities associated with metabolic syndrome, Intermittent fasting.**

INDICE GENERAL

RESUMEN	5
I.INTRODUCCIÓN	14
II. MARCO TEÓRICO	19
II.1 CONTEXTUALIZACIÓN	19
II.2 SUJETOS DE ESTUDIO	19
II.3 SÍNDROME METABÓLICO	19
II.3.1 Fisiopatología del síndrome metabólico.....	19
II.3.2 Definiciones	21
II.4 RITMOS CIRCADIANOS	24
II.4.1 Historia de los ritmos circadianos.....	26
II.4.2 Mecanismos de los ritmos circadianos celulares	28
II.4.3 Influencia de los ritmos circadianos en el metabolismo humano.....	31
II.5 AYUNO INTERMITENTE.....	40
II.5.1 Perspectiva evolutiva.....	44
II.5.2 Alimentación restringida en el tiempo (TRF).....	46
II.6 EJERCICIO FÍSICO.....	52
II.6.1 Ejercicio físico y ritmo circadiano.....	53
III. MÉTODO	60
III.1 TIPO DE ESTUDIO	60
III.2 DISEÑO	61
III.3 HIPÓTESIS	61
III.4 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	61
III.5 POBLACIÓN Y MUESTRA	62
III.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	63
III.7 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS.....	64
IV.PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	66
IV.1 ALTERACIÓN DE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO	66
IV.1.1 Alteración del HDL.....	66
IV.1.2 Alteración del Glucosa en ayunas.....	68
IV.1.3 Alteración de la Insulina en ayunas.....	70
IV.1.4 Alteración del IMC.....	72
IV.1.5 Alteración de TGL	74
.....	74
IV.1.6 Alteración de PAS	76
IV.1.7 Alteración de PAD.....	78
IV.1.8 Alteración de la CC	80
IV.2 RESPUESTA A LAS HIPÓTESIS	81
V. CONCLUSIONES	82
VI. BIBLIOGRAFÍA	85
VII. ANEXOS	91
VII.1 CARACTERIZACIÓN DE LOS TRABAJOS ANALIZADOS.....	91
VII.2 RITMO CIRCADIANO, ALIMENTACIÓN RESTRINGIDA EN EL TIEMPO (TRF) Y EJERCICIO FÍSICO	92
VII.3 VARIABLES METABÓLICAS Y CONCLUSIONES	97

GLOSARIO

Ac CoA: acetil coenzima A.

Ac: acetona.

AcAc: acetoacetato o ácido aceto acético.

ADF: Ayuno en días alternos.

ADMF: Ayuno modificado en días alternos.

AG: ácidos grasos.

AGL: ácidos grasos libres.

AHA: Asociación Americana del Corazón.

AI: ayuno intermitente.

ALF: alimentación ad libitum.

AMP: monosfosfato de adenosina.

Apo B: apolipoproteína B.

ARNm: ARN mensajero es el ácido ribonucleico que transfiere el código genético procedente del ADN del núcleo celular a un ribosoma en el citoplasma.

Arrastre: el período que no es de 24 horas del ritmo circadiano endógeno se puede ajustar, alinear o sincronizar con el período exacto de 24 horas del mundo exterior mediante un proceso llamado arrastre.

ATP III: Tercer Panel de Tratamiento de Adultos.

ATP: trifosfato de adenosina.

BAT: tejido adiposo marrón.

BHB: beta-hidroxibutirato.

Biogénesis mitocondrial: formación de nuevas mitocondrias.

Biorritmos: ritmos biológicos.

CC: circunferencia de cintura.

CCG: genes del reloj central.

Cetoacidosis diabética: es un estado patológico que resulta de la ausencia total o casi total de insulina y niveles altos de glucosa sérica, que da lugar a niveles altos de cuerpos cetónicos (entre 10 y 20 mmol).

Cetonas: cuerpos cetónicos.

Cetosis: es un estado metabólico en el que el hígado produce cuerpos cetónicos a partir del Acetil-CoA en niveles "suficientes" para inducir un estado de cetosis nutricional.

CHO: carbohidratos.

Cronobiología: estudio de los ritmos circadianos.

Cronodisrupción: alteración de los ritmos circadianos.

Crononutrición: patrón de alimentación adaptado a los ritmos circadianos.

Cuerpos cetónicos: acetona, acetoacetato y beta-hidroxibutirato

Desalineación, alteración o arritmia circadiana: es la desincronización crónica entre el sistema circadiano interno y las señales de sincronización externa.

DIO: protocolo de obesidad inducida por la dieta hecho en ratones.

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

ECA: ensayo controlado aleatorio.

ECV: enfermedades cardiovasculares.

EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina.

ENT: enfermedades crónicas no transmisibles.

Especies diurnas: especies que en su mayoría están despiertas y activas durante el período de luz, como los humanos.

Especies nocturnas: especies que están principalmente despiertas y activas durante el período de oscuridad, como la mayoría de los roedores.

FAA: actividad anticipatoria de los alimentos.

FFA: ácidos grasos libres.

FFA: ácidos grasos libres.

FID: Federación Internacional de diabetes.

GAA: alteración de la glucosa en ayunas.

GLP1: péptido similar al glucagón-1.

GLUT4: proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina.

HbA1c: hemoglobina glicosilada.

HC: hidratos de carbono.

HDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.

HGP: supresión de la producción endógena de glucosa hepática.

IF: intermittent fasting por sus siglas en inglés, que significa ayuno intermitente.

IGT: intolerancia a la glucosa.

IL-6: interleucina 6.

IMC: índice de masa corporal.

InsR: receptor transmembrana de insulina.

IpRGC: células ganglionares de la retina.

IVA: tejido adiposo visceral o grasa visceral.

KLF15: El factor de Krüppel o factor enriquecido-renal de Krüppel.

LDL-C: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Mcp-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1.

Medicina circadiana: estudio de los ritmos circadianos.

MetS: síndrome metabólico.

MetSy: síndrome metabólico.

mg/dL: miligramos por decilitro.

Mm Hg: milímetros de mercurio.

Mmol/L: minimol por litro.

NAD: fosfato dinucleótido de nicotinamida.

NAFLD: esteatosis hepática no alcohólica.

NCEP: Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol.

NHLBI: Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre.

Nm: nanómetro.

NQS: Núcleo supraquiasmático ubicado en una parte del cerebro llamada hipotálamo.

OGTT: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: presión arterial.

PAD: presión arterial diastólica.

PAI-1: inhibidor 1 del activador del plasminógeno elevado.

PAS: presión arterial sistólica.

PCR-hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

PEH: hipotensión posterior al ejercicio.

PEPT1: transportador de péptidos 1. Portador de soluto para oligopéptidos en el riñón y los intestinos.

PF: Ayuno periódico.

PKA: proteína quinasa A.

Prediabetes: estado de resistencia a la insulina.

Protocolo de desalineación: protocolo experimental que utiliza un ciclo conductual recurrente que no dura 24 horas (por ejemplo, un ciclo de 28h).

RC: restricción de calorías o restricción calórica.

RC: ritmo circadiano.

RHT: tracto retinohipotalámico.

RI: resistencia a la insulina.

RPI: resistencia patológica a la insulina.

SCN: Núcleos supraquiasmáticos. Reloj central maestro del hipotálamo.

SGLT1: proteínas de transporte sodio-glucosa que se encuentran en la mucosa del intestino delgado (SGLT1) y en las células del túbulo proximal de las nefronas en el riñón (SGLT1 y SGLT2).

SIR: síndrome de resistencia a la insulina.

SM: síndrome metabólico.

SMet: síndrome metabólico.

SNA: sistema nervioso autónomo.

SNS: sistema nervioso simpático.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

TAG: triacilglicerol circulante.

TCA: ciclo del ácido tricarboxílico, ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico.

TCC: temperatura corporal central.

TGL: triglicéridos.

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

TRE: alimentación restringida en el tiempo.

TRF: alimentación restringida en el tiempo.

TTFL: circuito de retroalimentación transcripcional-traduccionaI autónomo de las células.

Visfatina: citoquina que se expresa en el tejido graso visceral.

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Vo2 máx: cantidad máxima de oxígeno que el organismo puede absorber, transportar y consumir en un tiempo determinado.

WAT: tejido adiposo blanco.

Zeitgeber: es un término alemán que podría traducirse como sincronizador o temporizador.

α -KG: alfa ceto glutarato.

β -OHB: beta-hidroxibutirato.

I.INTRODUCCIÓN

El sistema circadiano rige en los seres humanos, mamíferos y otras especies de insectos, se compone del reloj central maestro ubicado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, que es estimulado principalmente por la luz natural del amanecer, y los relojes autónomos en los tejidos periféricos que son estimulados por la alimentación, los cambios de temperatura y en menor medida por la luz ambiental. Es el principal regulador de casi todos los aspectos de la salud, el comportamiento y el metabolismo humano, como la expresión genética, la liberación de hormonas y de neurotransmisores, la temperatura corporal, el patrón de actividad, el estado de alimentación, el gasto energético, el ayuno, el descanso y los programas nocturnos de reparación y mantenimiento. El más probable rol fisiológico de este mecanismo interno es anticipatorio, permitiendo a los organismos adelantarse a las circunstancias ambientales, y optimizar así sus recursos y su energía. Al anochecer, previendo que se acerca el descanso nocturno, el organismo segrega melatonina para comenzar a ralentizar los ritmos corporales y garantizar la transición hacia el modo de reparación orgánica (anabolismo). Cuando se perciben los primeros signos naturales del amanecer, la producción de melatonina cesa, al tiempo que asciende la secreción de cortisol. El resultado es una gradual preparación para la fase activa (catabolismo) en procura de refugio, alimento y oportunidades de reproducción.

En este estudio realizado por Zimmet et.al (2019) con el título “El síndrome metabólico es el síndrome circadiano y mucho más”, se llegó a la conclusión de que la alteración circadiana es etiología común de la diabetes tipo 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares (ECV), hipertensión, síndrome metabólico (MetSy), envejecimiento, apnea del sueño, enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD), dislipidemia y depresión. Se propuso que el grupo combinado de síndrome metabólico y las comorbilidades como diabetes tipo 2, obesidad, hipertensión, hígado graso no alcohólico y enfermedades cardiovasculares, también componentes del síndrome, se reconozcan juntas y se designen como “síndrome circadiano”.

Otro trabajo analizado fue el de Staels (2006) con el título “Cuando el reloj deja de correr, el síndrome metabólico explota”, obteniéndose que la alteración del ritmo circadiano produce cambios fisiopatológicos parecidos al síndrome metabólico, ya que

los procesos fisiológicos como la digestión, termogénesis de los alimentos, el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono, el control de la presión arterial, la síntesis de colesterol y de ácidos biliares, variedad de funciones endocrinas y órganos clave como el corazón, los músculos, los riñones y el hígado se encuentran afectados a variación diurna. Alteraciones en el ritmo circadiano da como resultado anomalías metabólicas del homeostasis de los lípidos y la glucosa.

Según Ismael (2021) en su trabajo titulado: “Efectos de una dieta baja en carbohidratos en comparación con una dieta baja en grasas para revertir el síndrome metabólico, utilizando los criterios NCEP ATP III: un ensayo clínico aleatorizado”, la prevalencia de síndrome metabólico a nivel mundial oscila entre menos del 10% hasta un 84%, variando según la región, el entorno urbano o rural, la composición de la población y la definición de síndrome utilizado. El criterio ATP III es uno de los más utilizados, combina: hiperglucemia, resistencia a la insulina, obesidad visceral, dislipidemia e hipertensión.

Todo tratamiento destinado a tratar el síndrome metabólico (MetSy) debe tener como objetivo mejorar la resistencia a la insulina (RI) y las anomalías metabólicas. La fisiología circadiana considera que el reloj circadiano se rige por el ciclo luz/oscuridad y organiza el metabolismo en ciclos diarios de 24 horas. Separa los procesos metabólicos temporalmente y anticipa ciclos recurrentes de alimentación y ayuno para aumentar la eficiencia metabólica. Esto demuestra que existe una hora óptima en los seres humanos para realizar la ingesta de comida, las actividades como el trabajo, el ejercicio físico, aún la dispensación de los medicamentos, el ayuno y el sueño, por eso, la medicina circadiana nos brinda nuevas perspectivas más eficaces para el tratamiento de este síndrome.

La primera línea de terapia para el síndrome metabólico son las intervenciones en la dieta y el estilo de vida: reducir la ingesta calórica, adoptar una dieta saludable y aumentar la actividad física. Sin embargo, estos enfoques suelen ser insuficientes para controlar eficazmente la enfermedad, la enfermedad empeora gradualmente y los pacientes suelen recibir medicamentos para tratar sus síntomas. Nunca se ha probado si la ingesta de los alimentos restringida en el tiempo (TRF) y en consonancia con los ritmos biológicos, puede actuar sinérgicamente con la farmacoterapia en modelos animales o humanos.

En un ensayo de muestra pareada de un solo grupo (Wiklinson et. al 2021: “La alimentación restringida durante diez horas reduce el peso, la presión arterial y los lípidos aterogénicos en pacientes con síndrome metabólico”), 19 participantes con síndrome metabólico, la mayoría de los cuales tomaban estatinas y/o terapia antihipertensiva, se sometieron a TRF de 10 horas (toda ingesta dietética dentro de un período constante de 10 horas autoseleccionado) durante 12 semanas. Se descubrió que esta intervención TRF, que es un patrón de ayuno intermitente, mejora la salud cardiometabólica de los pacientes con síndrome metabólico que reciben atención médica estándar, incluidas altas tasas de uso de estatinas y antihipertensivos. TRF es una intervención de estilo de vida potencialmente poderosa que se puede agregar a la práctica médica estándar para tratar el síndrome metabólico.

Finalmente, nuestro metabolismo exige actividad física ya que, de manera similar a nuestra respuesta metabólica a la ausencia/presencia de alimentos, nuestros genomas apoyan un "ciclo de actividad física". La revisión de Haupt et.al (2021) “Comer, entrenar, dormir... ¿Retirarse? Interacciones hormonales del ayuno intermitente, el ejercicio y el ritmo circadiano” tuvo como objetivo resumir información novedosa sobre estrategias de ayuno, ritmo circadiano y ejercicio con respecto a las respuestas metabólicas y hormonales para definir recomendaciones sobre cómo incorporar el ejercicio para un estilo de vida saludable. La alimentación y el ejercicio en el momento adecuado son herramientas poderosas para apoyar, en lugar de no alterar el ritmo circadiano, y contribuir potencialmente a la prevención de enfermedades metabólicas.

De estos sustentos teóricos y de la observación empírica en surgen las preguntas de investigación:

¿En qué medida el restablecimiento de los ritmos circadianos, a través de la práctica de ejercicio físico y la alimentación restringida a un momento determinado del día, son herramientas eficaces para el tratamiento del síndrome metabólico?; ¿De qué modo restablecer el ritmo circadiano podría revertir los componentes del síndrome metabólico?; ¿En qué medida la alimentación restringida en el tiempo impacta sobre los componentes del síndrome metabólico?; ¿Cuáles de los componentes del MetSy se ven más alterados con el patrón TRF como intervención dietética?; ¿Existe un

momento oportuno en el día, en que realizar ejercicio físico sea más eficaz para la mejora de los parámetros metabólicos?.

De estos cuestionamientos se origina el objetivo general de este estudio, que es determinar a través de una revisión bibliográfica sistemática, entre (2004 y 2023), el impacto del restablecimiento de los ritmos circadianos a través de la práctica de ejercicio físico y la alimentación restringida a determinado momento del día (TRF), sobre el síndrome metabólico.

Los objetivos específicos para el logro del objetivo general son detectar a través de revisión sistemática:

- Alteración de los componentes del síndrome metabólico
- Ritmos circadianos
- Práctica Ejercicio
- Alimentación restringida en el tiempo

Se justifica porque los relojes circadianos internos han evolucionado en la mayoría de los seres vivos para permitir anticipar los cambios de luz diarios debidos a la rotación de la tierra. Los ritmos circadianos son estimulados principalmente por la luz solar, y también por los alimentos, la temperatura y el ejercicio, y garantizan la orquestación temporal de todos los aspectos de la fisiología y el metabolismo. Los ritmos diurnos pueden afectar los componentes del equilibrio energético como la ingesta de energía, absorción, almacenamiento y el gasto.

La investigación es viable, porque se realizará con el análisis sistemático de la literatura científica mediante la búsqueda, selección, análisis e interpretación exhaustiva sobre investigaciones sólidas hechas en humanos y animales, que puede a su vez, ser de utilidad para la actualización de gran parte de las carreras de salud en esta materia dejando atrás los viejos dogmas sobre el tratamiento del síndrome metabólico.

II. MARCO TEÓRICO

II.1 Contextualización

La importancia de la contextualización de un estudio radica en la ubicación témporo - espacial del lector para facilitar su mayor comprensión. Las bibliografías incluidas en esta investigación provienen de distintos lugares del mundo.

II.2 Sujetos de estudio

Los sujetos de estudio de los ensayos experimentales y otras revisiones sistemáticas seleccionadas para la presente revisión sistemática, son personas sanas o con síndrome metabólico y comorbilidades asociadas, deportistas y sedentarios, todos adultos entre 18 a 79 años, ratones machos de 12 semanas y ratones machos de tipo salvaje mutantes y adultos.

II.3 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (MetSy) representa un grupo de anomalías metabólicas que incluyen hipertensión, obesidad central, resistencia a la insulina y dislipidemia aterogénica, que predisponen a los individuos al desarrollo de diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV).

Debido a la alta prevalencia (se estima que 1/3 de la población mundial) de la carga económica del MetSy, se necesitan nuevas opciones dietéticas, de estilo de vida y terapéuticas (Vrdoljak et.al 2022).

II.3.1 Fisiopatología del síndrome metabólico

Como ocurre con otras enfermedades crónicas no transmisibles, el MetSy también es el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales. Actualmente, se considera que la obesidad central y el tejido adiposo visceral (IVA) desempeñan uno de los papeles principales en el inicio del MetSy. El IVA ejerce su influencia sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, ya que es una fuente importante de ácidos grasos libres (AGL), que están directamente conectados al hígado a través de la circulación esplácnica (parte de la circulación sistémica que irriga la porción abdominal del tubo digestivo, así como el bazo, el páncreas y el hígado).

En el hígado, los ácidos grasos libres conducen a un aumento de la gluconeogénesis, así como a un aumento de los triglicéridos y la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además, la acumulación ectópica de metabolitos lipídicos (ceramidas, diacilglicerol, acetil-CoA y ácidos grasos) disminuye la sensibilidad a la insulina y conduce a una resistencia a la insulina en el hígado.

Por otra parte, el tejido adiposo es fuente de muchas citocinas y hormonas, llamadas adipocinas. La obesidad central/IVA está relacionada con la secreción desregulada de adipocinas, con niveles elevados de inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), angiotensinógeno e interleucina 6 (IL-6). Estas adipocinas son citocinas proinflamatorias que contribuyen a la inflamación sistémica de bajo grado que se encuentra en el síndrome metabólico. Al mismo tiempo, PAI-1 aumenta el riesgo de trombosis y acelera el desarrollo de aterosclerosis. Esta inflamación de bajo grado conduce a una mayor resistencia a la insulina en los músculos, así como a la alteración de las células β del páncreas.

También, en la obesidad central hay niveles disminuidos de adiponectina, cuya acción principal es la fosforilación y la activación de intermediarios clave en la vía de señalización de la insulina, lo que aumenta la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, la falta de adiponectina en el síndrome metabólico promueve la resistencia a la insulina y altera la homeostasis de la glucosa.

Además, en pacientes con obesidad y MetSy se encuentran desreguladas las hormonas leptina y grelina. La leptina, hormona que regula la saciedad, el gasto energético y la homeostasis adecuada de la glucosa, se correlaciona directamente con la cantidad de tejido adiposo blanco. Aunque, en condiciones fisiológicas, la leptina promueve la saciedad y señala la cantidad de grasa almacenada al hipotálamo, parece que en el síndrome metabólico existe una resistencia a la leptina. Los niveles de la hormona grelina, que induce el apetito, no disminuyen progresivamente después de la ingestión de comidas. Esta alteración en la homeostasis de la hormona anorexigénica/orexigénica induce un bucle positivo que finalmente termina en obesidad/MetS.

La deficiencia de melatonina, la inflamación de bajo grado, el estrés oxidativo y los

niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) también se relacionaron con trastornos relacionados con la obesidad, incluido el síndrome metabólico. El estrés oxidativo se asocia con adiposidad, alteración de las vías de señalización de la insulina, resistencia a la insulina y mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas.

Finalmente, la patogénesis de la hipertensión en el SMet también es multifactorial. La hiperinsulinemia ejerce un efecto anabólico sobre el músculo cardíaco y los medios de la pared de los vasos sanguíneos. También promueve la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que provoca vasoconstricción, retención de sodio y disfunción endotelial. Curiosamente, estudios recientes también han dilucidado el papel de la leptina en la hipertensión relacionada con la obesidad. Al actuar sobre sus receptores en el hipotálamo, la leptina inicia una transducción de señales que termina en las neuronas autónomas preganglionares de la médula espinal, lo que conduce a un aumento de la actividad simpática en los riñones y, por lo tanto, a un aumento de la presión arterial (Vrdoljak et.al 2022).

II.3.2 Definiciones

Reaven describió por primera vez el SM en su conferencia Banting de 1988 como "Síndrome X". Sugirió que la resistencia a la insulina se agrupaba con la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia y la hipertensión para aumentar el riesgo de ECV. La definición inicial de síndrome metabólico incluía intolerancia a la glucosa (IGT), hiperinsulinemia, triglicéridos elevados (TGL) y reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C). Posteriormente se propusieron como posibles componentes adicionales del mismo síndrome la hiperuricemia, la angina microvascular y el inhibidor 1 del activador del plasminógeno elevado (PAI-1), que se ha relacionado con la mayor tendencia hacia la trombosis de los pacientes con obesidad y MetSy (Reaven 2010).

La obesidad no se incluyó como parte del síndrome X porque Reaven creía que la resistencia a la insulina, no la obesidad, era el denominador común. Señaló que todos los elementos del Síndrome X podrían ocurrir en individuos no obesos, y si bien reconoció que la obesidad podría conducir a una disminución en la absorción de glucosa mediada por la insulina, enfatizó que la obesidad era solo uno de los factores ambientales que afectan la sensibilidad a la insulina.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) produjo la primera definición formalizada del MetS en 1998. La definición de trabajo incluía la intolerancia a la glucosa (IGT), la alteración de la glucosa en ayunas (GAA) o la diabetes mellitus y/o la resistencia a la insulina junto con dos o más componentes adicionales. Los componentes adicionales incluyeron hipertensión (definida como presión arterial $\geq 160/90$ mm Hg), triglicéridos plasmáticos elevados (≥ 150 mg/dl) y/o HDL-C bajo (< 35 mg/dl para hombres y < 39 mg/dl para mujeres), obesidad central (definida como índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² o relación cintura-cadera $> 0,90$ para hombres y $> 0,85$ para mujeres) y microalbuminuria. Los críticos cuestionaron la viabilidad de esta definición dada la necesidad de un estudio de pinza hiperinsulinémica. Otros argumentaron que medir la circunferencia de la cintura era superior en términos de conveniencia a la relación cintura-cadera con correlaciones similares con la obesidad. Además, hubo dudas sobre el valor de incluir la microalbuminuria en la definición, ya que no había pruebas suficientes de una conexión con la resistencia a la insulina.

Estas críticas llevaron a la primera revisión de la definición del síndrome en 1999 por parte del Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR). Cambiaron el nombre del síndrome a "síndrome de resistencia a la insulina" (SRI), ya que incluía características no metabólicas. Excluyeron a los pacientes con diabetes debido a la dificultad de medir la resistencia a la insulina en estos individuos.

El Panel de Tratamiento de Adultos III (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP) reconoció que estos múltiples elementos metabólicos eran factores de riesgo cardiovascular y renombró la constelación de estos factores de riesgo metabólico como "El síndrome metabólico" en 2001. Los criterios incluyeron tres de los siguientes: obesidad (definida como circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres), hipertensión ($\geq 130/85$ mm Hg), glucosa en ayunas > 110 mg/dL, triglicéridos ≥ 150 mg/dL y HDL-C < 40 mg/dL. El ATP III no incluyó la microalbuminuria como criterio, siendo la obesidad abdominal el único índice aceptable de exceso de adiposidad.

La Federación Internacional de Diabetes (FID) convocó un taller que se celebró del 12 al 14 de mayo de 2004 en Londres, Reino Unido. Entre los 21 participantes se encontraban expertos en los campos de la diabetes, la salud pública, la epidemiología, la lipidología, la genética, el metabolismo, la nutrición y la cardiología. Hubo

participantes de cada uno de los cinco continentes, así como de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos (ATP III). El taller fue patrocinado por una subvención educativa de AstraZeneca Pharmaceuticals. Como resultado, La FID elaboró en 2005 un nuevo conjunto de criterios para su uso tanto epidemiológico como en la práctica clínica en todo el mundo con el objetivo de identificar a las personas con SMet para aclarar la naturaleza del síndrome y centrar estrategias terapéuticas para reducir el riesgo a largo plazo de padecer enfermedad cardiovascular.

Finalmente, en un esfuerzo por brindar mayor coherencia tanto en la atención clínica como en la investigación de pacientes con MetS, la FID, el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHBLI), la Asociación Americana del Corazón (AHA), la Federación Mundial del Corazón y la Asociación Internacional para el Estudio de la Obesidad publicaron una declaración conjunta en 2009 que proporcionaba una “definición “armonizada” del MetSy. Según esta declaración conjunta, se realiza un diagnóstico de MetSy cuando están presentes 3 de los 5 factores de riesgo resumidos en la Tabla N 1º, con la inclusión de pacientes que toman medicación para controlar la hipertrigliceridemia, el HDL-C bajo y la hipertensión e hiperglucemia.

Es importante señalar que, en la definición actual de Armonización, la obesidad se diagnostica utilizando la circunferencia de la cintura y no el IMC, ya que se ha demostrado que la circunferencia de la cintura se correlaciona mejor con la adiposidad visceral y la resistencia a la insulina, así como con el desarrollo de DM2 y ECV, que el IMC (que no tiene en cuenta la composición corporal o relación masa magra/masa grasa, por ejemplo, en deportistas).

Además, se utilizan valores de corte de circunferencia de cintura específicos de cada grupo étnico, ya que se ha demostrado que ciertos grupos étnicos, especialmente las poblaciones del sur de Asia, tienen mayores grados de adiposidad visceral para determinadas medidas de circunferencia de cintura en comparación con los europeos.

Medida	Puntos de corte categóricos
Circunferencia de la cintura	Definiciones específicas de población y país
Triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dL
Disminución del HDL-C	< 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
Presión arterial elevada	PAS ≥ 130 mm Hg o PAD ≥ 85 mm Hg
Glucosa elevada en ayunas	glucosa en sangre > 100 mg/dL

Tabla nº1 Componentes o factores de riesgo del síndrome metabólico. Fuente: Lam y LeRoith (2019).

Actualmente se cree que la resistencia a la insulina desempeña un papel central en la conexión de los diferentes componentes del MetSy y contribuye al desarrollo del síndrome. Los ácidos grasos libres (AGL) elevados y los perfiles anormales de adipocinas pueden causar y provocar resistencia a la insulina y pueden manifestarse como MetSy. Por eso es relevante aclarar que varias investigaciones en esta revisión sistemática están centradas en la resistencia patológica a la insulina (RPI).

Según Reaven (2010) a pesar del enorme número de publicaciones dedicadas al MetS y del apoyo entusiasta de las prestigiosas organizaciones científicas involucradas en la "armonización" del MetS, no todos comparten la creencia de que un diagnóstico del MetS sea útil. Se argumenta que el MetS "tiene una utilidad práctica limitada como herramienta de diagnóstico o gestión" y que "los esfuerzos para redefinirlo son inapropiados a la luz del conocimiento y la comprensión actuales". Por ejemplo, la obesidad no es igual a la resistencia a la insulina, y es necesario comprender la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el riesgo cardiometabólico para ver el SMet en perspectiva.

II.4 Ritmos circadianos

Los ritmos circadianos son cambios físicos, mentales y conductuales que siguen un ciclo de alrededor de 24 horas —circadiano procede de las palabras latinas circa (alrededor) y dies (día)— y que responden, principalmente, a la luz y la oscuridad en el ambiente en el que vive un organismo. Los seres vivos portan en sus células un reloj interno. Se adaptan a estos cambios que influyen en los ciclos de sueño, en la

liberación de hormonas, el comportamiento alimenticio, la temperatura del cuerpo e incluso en la presión sanguínea y la temperatura corporal.

Panda Satchidananda 2020 explica que la mayoría de los genes de los mamíferos exhiben fluctuaciones diarias en los niveles de expresión, lo que hace que los ritmos de expresión circadiano sean la red reguladora más grande conocida en la fisiología normal. Los relojes circadianos autónomos de las células interactúan con los ciclos diarios de luz y oscuridad y de alimentación y ayuno para generar oscilaciones de aproximadamente 24 horas en la función de miles de genes. La expresión circadiana de moléculas secretadas y componentes de señalización transmite información de sincronización entre células y tejidos. Estos ritmos diarios intra e intercelulares optimizan la fisiología tanto gestionando el uso de energía como segregando temporalmente procesos incompatibles. Los modelos animales experimentales y los datos epidemiológicos indican que la alteración crónica del ritmo circadiano aumenta el riesgo de enfermedades metabólicas.

Según Drunen y Mahan 2021, estos ritmos intrínsecos son sensibles a señales externas, conocidas como zeitgebers, que adaptan los procesos biológicos internos a los cambios ambientales diarios en la luz, la actividad locomotora, la temperatura y la disponibilidad de alimentos. La luz es el principal estímulo que ingresa directamente al reloj maestro, el núcleo supraquiasmático (SCN), que se encuentra en el hipotálamo del cerebro y es responsable de sincronizar los ritmos internos.

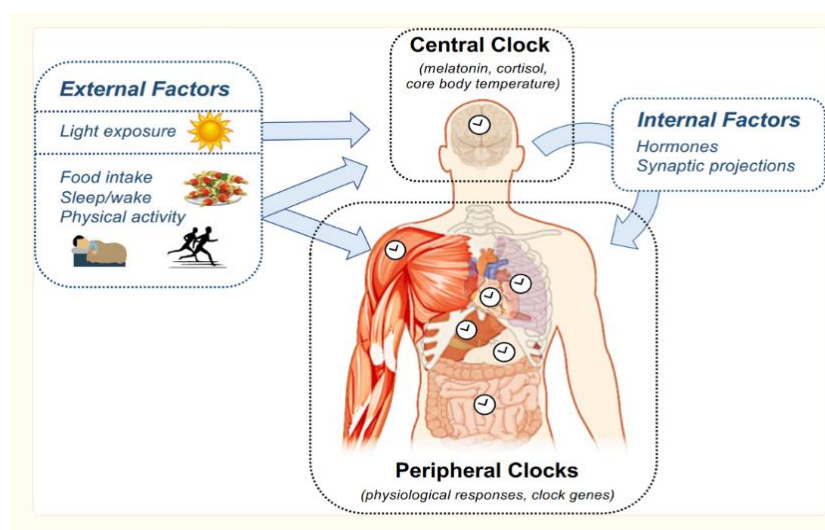


Figura N° 1. La arquitectura del sistema circadiano. Fuente: Poggiogalle et.al (2019)

II.4.1 Historia de los ritmos circadianos

El conocimiento de la periodicidad de los fenómenos naturales y ambientales de los ritmos circadianos datan de épocas muy primitivas de la historia de la humanidad, y el tiempo y la variación periódica de los fenómenos biológicos en la salud y en la enfermedad ocupaban un lugar muy importante en las doctrinas de los médicos de la antigüedad. Estos conceptos fueron recogidos y ampliados con observaciones propias de los naturalistas griegos. Así, por ejemplo, Aristóteles, y más tarde Galeno, escriben sobre la periodicidad del sueño, centrándola en el corazón el primero y en el cerebro el segundo. Hechos como la floración de las plantas, la reproducción estacional de los animales, la migración de las aves, la hibernación de algunos mamíferos y reptiles, fenómenos todos ellos cotidianos para el hombre, fueron inicialmente considerados como simples consecuencias de la acción de factores externos y astronómicos. De acuerdo con esta opinión, que permaneció durante siglos, el medio ambiente imponía su rutina a los seres vivos.

En 1729 el francés Jean de Mairan, usando una planta heliotrópica, realizó el primer experimento que cambiaría las teorías que afirmaban que los ritmos circadianos eran meras respuestas pasivas al ambiente y sugiriendo su localización endógena. En 1832, Agustín de Candolle añade una segunda evidencia de la naturaleza endógena de los ritmos biológicos, cuando demuestra que, bajo condiciones constantes, el período de los ciclos de los movimientos de las plantas duraba unas 24 horas.

A finales del siglo XIX, Aschoff, Wever y Siffre desarrollaron las primeras investigaciones en sujetos humanos y aparecieron las primeras descripciones sobre los ritmos diarios de temperatura en trabajadores a turnos o en soldados durante las guardias nocturnas.

Sin embargo, si bien desde hace más de dos siglos se conocen los ritmos circadianos, hasta la década de 1960 no se acuña el término circadiano, por Franz Halberg, a partir de los términos circa (lat., 'alrededor') y diem (lat., 'día'). Fue además el principal impulsor de la cronobiología o estudio formal de los ritmos biológicos temporales, tanto diurnos y semanales, como anuales.

En 1977, el Comité Internacional de Nomenclatura de la Sociedad Internacional de Cronobiología adoptó formalmente la definición:

“Circadiano”: relativo a variaciones o ritmos biológicos con una frecuencia de 1 ciclo en 24 horas; circa (sobre, aproximadamente) y dies (día o 24 h). (OMS 2016).

En 1984 Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young fueron los ganadores del Premio Nobel de Medicina 2017 tras descubrir los mecanismos moleculares que regulan el ritmo circadiano, al aislar el gen que controla los ritmos circadianos. Primero fue Rosbash en identificar el gen *period* en los ritmos circadianos de las moscas y más tarde, y de forma independiente, lo hizo Michael Young. En experimentos posteriores, Hall y Rosbash aislaron la proteína PER, que está producida por el gen *period* y que inhibe el gen *period* durante la noche biológica. La proteína PER se acumula en el núcleo celular durante la noche y sigue un ciclo diario (NatGeoES 2017).

El reloj circadiano en el hipotálamo y en otros lugares depende en última instancia de ritmos de 24 h a nivel celular, donde un circuito de retroalimentación de transcripción-traducción (TTFL) central regula la expresión de factores de transcripción (TF) clave del reloj. El bucle central es un heterodímero que consta de ciclos circadianos de producción de una proteína locomotora *kaput* (CLOCK) y una proteína cerebral y muscular similar a ARNT (BMAL1), que promueve la expresión rítmica de numerosos genes, incluido el *Period* (Per 1–3) y genes criptocromo (Cry 1–2), que como proteínas funcionan como represores directos del heterodímero CLOCK:BMAL1 (es decir, activan y reprimen su expresión respectivamente). Esto, en términos más simples, quiere decir que los relojes circadianos son genes que duran un ciclo de un día de 24 h que se van retroalimentando así mismos. Cuando vemos la primera luz de la mañana (principal *zeitgeber*), el SCN que es un conjunto de neuronas en el hipotálamo, se encargan de sintetizar unas proteínas reloj por medio de esos genes reloj, que viajan a la sangre y empiezan a indicar funciones a los relojes periféricos de los distintos tejidos, es decir, cuando, cómo y cuánto (referido a la fase y la amplitud) realizar determinada función fisiológica (Drunen et.al 2021).

La comunidad científica sabe ahora que estos «mecanismos moleculares» surgieron en un estadio inicial de la vida y se conservaron a lo largo de su evolución tanto en formas de vida de una sola célula como en organismos multicelulares, plantas, animales y seres humanos.

El Dr. y profesor Satchidananda Panda junto a su laboratorio (Instituto Salk de Estudios Biológicos) exploró los genes, las moléculas y las células que mantienen todo el cuerpo en el mismo reloj circadiano. Una sección del hipotálamo llamada núcleo supraquiasmático (SCN) se encuentra en el centro del reloj maestro del cuerpo y recibe información directamente de los sensores de luz en los ojos, manteniendo el resto del cuerpo a tiempo. Panda descubrió cómo funcionan estos sensores de luz, así como también cómo funcionan los cronometradores celulares en otras partes del cuerpo. También descubrió un novedoso sensor de luz azul en la retina que mide el nivel de luz ambiental y establece la hora de irse a dormir y despertarse todos los días. Su laboratorio descubrió que de cientos a miles de genes en nuestro genoma se activan y desactivan en diferentes órganos en momentos específicos durante las 24 horas del día.

II.4.2 Mecanismos de los ritmos circadianos celulares

Drunen y Kristin Mahan 2021 en su estudio “Ritmos circadianos del hipotálamo: de la función a la fisiología”, explican que, en los animales, el mecanismo central que da lugar a las oscilaciones circadianas es un circuito de retroalimentación transcripcional-traducciona (TTFL) autónomo de las células presente en la mayoría de las células. En realidad, los “relojes circadianos” son un conjunto de genes y proteínas que activan genes los complejos CLOCK/BMAL1 y PER/CRY. Las rotaciones constantes de la Tierra cada 24 h, marcadas por la salida y la puesta del sol, contribuyen a la biología circadiana (es decir, 24 h) de un organismo a nivel molecular, celular y conductual. Este reloj interno no sólo sensibiliza al organismo, sino que también le permite anticiparse a las fluctuaciones diarias de su entorno. Este proceso de cronometraje opera en casi todas las células de un organismo y se perpetúa a sí mismo (se retroalimenta), incluso en ausencia de señales externas.

La estimulación fótica es el zeitgeber más poderoso del reloj cerebral. La luz es recibida directamente por las células ganglionares de la retina (ipRGC), que contienen el fotorreceptor melanopsina. La sensibilidad espectral de la fotorrecepción circadiana alcanza su punto máximo en la parte azul del espectro, aproximadamente a 460 nm. Las células ganglionares fotosensibles de la retina envían información inconsciente sobre la iluminación ambiental a centros cerebrales no visuales, incluido el reloj

biológico maestro del cuerpo humano en los núcleos supraquiasmáticos. Esta información permite optimizar y alinear la fisiología humana con los ciclos geofísicos día-noche utilizando mensajeros neuronales y hormonales, incluida la melatonina. Las respuestas no visuales de los fotorreceptores del ganglio de la retina a exposiciones a luz brillante y en el momento adecuado ayudan a asegurar un fotoentrenamiento circadiano eficaz y procesos fisiológicos diurnos óptimos. Una luz ambiental inadecuada y/o una fotorrecepción ganglionar pueden causar alteraciones circadianas, aumentando el riesgo de insomnio, depresión, numerosos trastornos sistémicos y posiblemente mortalidad temprana (Turner et.al 2008).

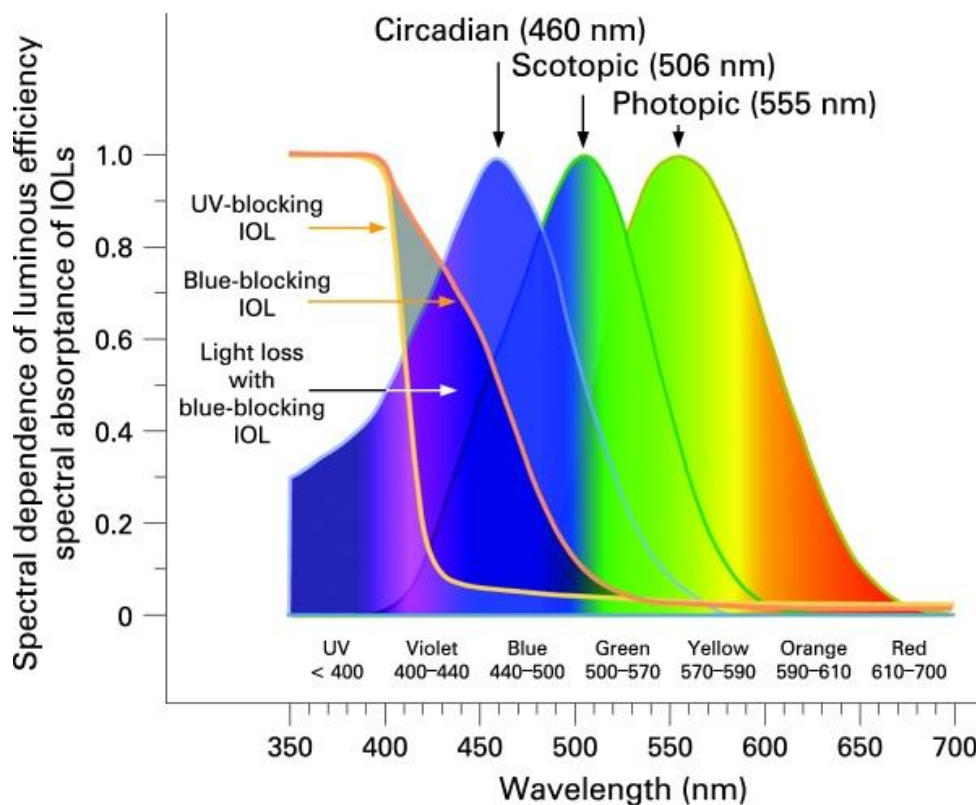


Figura N° 2. Sensibilidad espectral de la fotorrecepción fotópica. Espectro solar. Fuente: Turner et.al (2008)

Otra revisión (Catalano et.al 2022) explica bien estos mecanismos. El reloj biológico controla la activación de vías de señalización intracelular, la proliferación celular, la reparación y respuesta a daños en el ADN, la angiogénesis, la homeostasis metabólica y el potencial redox; y la respuesta inflamatoria e inmune de varios tejidos y órganos. El sistema de sincronización circadiana se caracteriza por un reloj central

en el núcleo supraquiasmático (SCN) y relojes periféricos en los tejidos periféricos, incluidos los músculos, el tejido adiposo y el hígado. El SCN recibe la señal luminosa a través de la retina y el tracto retinohipotalámico, y esta es la señal de activación más importante o "Zeitgeber" para el SCN. La regulación molecular de los relojes central y periférico se basa en circuitos de retroalimentación transcripcional-traduccional. Los genes de reloj implicados en estos circuitos son la proteína 2 que contiene el dominio PAS neuronal (NPAS2); proteína 1 similar a ARNT de cerebro y músculo (BMAL1); los genes reguladores circadianos del período (PER1, PER2 y PER3); Genes reguladores circadianos del criptocromo (CRY1 y CRY2); los genes que codifican el grupo D de la subfamilia 1 del receptor nuclear (NR1D1 y NR1D2); y receptor huérfano relacionado con retinoides (ROR A, B y C). El reloj central se comunica con los tejidos periféricos a través de señales neuronales, endocrinas, de temperatura y de comportamiento y, en consecuencia, cada uno responde de forma autónoma al reloj central. Las alteraciones del ritmo circadiano ocurren con alta frecuencia, con aproximadamente el 20% de las personas involucradas en trabajos por turnos, el 33% de la población mundial durmiendo no más de 6 h por noche y el 69% experimentando desfase horario social.

También, otros factores extracelulares como la ingesta de alimentos, la temperatura, las hormonas y ciertos metabolitos (α -KG, AMP, ATP, NAD, AcCoA, entre otros) pueden afectar el reloj y, por tanto, constituir mecanismos para la sincronía local de los relojes celulares o para ajustar la fase del reloj de un órgano en respuesta a señales sistémicas. Por lo tanto, la fisiología circadiana de cualquier célula surge de la integración del TTFL autónomo de la célula, el metabolismo celular y las señales sistémicas extracelulares.

A través de una conexión polisináptica, el reloj central del hipotálamo (SCN) asegura que la glándula pineal produzca melatonina de forma rítmica (niveles máximos durante la noche) para promover el sueño en los animales diurnos. De manera similar, a través del núcleo paraventricular (PVN) y la glándula pituitaria, el SCN impulsa un ritmo circadiano en la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), que a su vez impulsa un aumento matutino en la liberación de corticosterona desde la glándula suprarrenal. En condiciones naturales de luz y oscuridad (LD), la luz brillante (luz solar) suprime fuertemente la producción de melatonina y promueve la producción de corticosterona en la glándula suprarrenal a través de una vía simpática independiente

de ACTH. Los corticosteroides promueven la excitación y el estado de alerta e impulsan el metabolismo catabólico en el tejido adiposo y el músculo.

Las salidas locales del SCN están íntimamente integradas con los centros del hipotálamo involucrados en el hambre, la saciedad, el despertar del sueño, la termorregulación y la osmolaridad, así como con un oscilador del prosencéfalo que media en un impulso anticipatorio de alimentos.

El SCN también se comunica con los tejidos periféricos, incluidos el intestino y el páncreas, que tienen sus propios relojes circadianos autónomos. Estos relojes locales median las respuestas a la ingesta de nutrientes y controlan la liberación de factores sistémicos. Por ejemplo, un reloj circadiano en las células secretoras del intestino impulsa la expresión rítmica de SGLT1 (proteína de transportadora de glucosa), lo que explica una mayor absorción de glucosa en los momentos de ingesta anticipada de alimentos. La entrada de glucosa desencadena la liberación de la incretina GLP1 (péptido similar al glucagón) que, junto con el efecto directo de la glucosa en los islotes pancreáticos, promueve la liberación de insulina. La expresión rítmica ayuda a separar temporalmente procesos bioquímicos incompatibles, evitando así ciclos inútiles (p. ej., la biosíntesis y degradación simultáneas de una molécula determinada).

II.4.3 Influencia de los ritmos circadianos en el metabolismo humano

Según Longo y Panda (2017), las formas de vida en nuestro planeta han evolucionado bajo la fuerte influencia de un ciclo diario de luz y oscuridad. Siendo la luz solar la principal fuente de energía para la fotosíntesis, la producción diaria de biomasa fotosintética tiene un ritmo diurno predecible. La producción cíclica diaria de energía química fotosintetizada se encuentra en la base de la cadena alimentaria. Los cambios diarios de luz y oscuridad dan como resultado ritmos diurnos en otros parámetros ambientales como la temperatura y la humedad. Un ritmo diario tan predecible y robusto en la disponibilidad de alimentos y los factores ambientales ha llevado a la evolución de un mecanismo de sincronización interna o ritmo circadiano de aproximadamente 24 h para permitir a los organismos anticipar los cambios diarios y optimizar la condición física.

Numerosos estudios epidemiológicos han arrojado luz sobre la importancia de la ritmicidad en la salud. Con el tiempo, la interrupción de nuestro ciclo de 24 h puede provocar resultados fisiológicos nocivos, como el envejecimiento prematuro, y un mayor riesgo de varias enfermedades y trastornos, como la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurológicas. El SCN coordina todo el sistema circadiano de los mamíferos, a través de la compleja regulación de señales eléctricas y hormonales que se propagan por todo el cerebro y la periferia, y controla procesos tan dispares como la sensibilización a la glucosa, el equilibrio de líquidos, defensa inmune, metabolismo de lípidos y migración celular, entre muchos otros (Drunen et.al 2021).

El desfase horario no es la única forma de alteración circadiana; el estrés nutricional (un importante disruptor de los ritmos periféricos), la contaminación lumínica nocturna y la ingesta de alimentos a destiempo son ejemplos adicionales de potentes zeitgebers que alteran el reloj biológico interno y su sincronía entre los tejidos. También, se cree que tanto los aumentos como las disminuciones de temperatura afectan el reloj de todo el cuerpo.

El metabolismo está indisolublemente ligado a los ritmos circadianos, muchos de estos genes rítmicos están involucrados en importantes vías metabólicas, como el metabolismo de la glucosa y los lípidos y la fosforilación oxidativa. Los modelos animales genéticos de alteración circadiana respaldan un papel directo de los genes del reloj circadiano en la regulación metabólica.

Panda (2020) describe que, para mantener la homeostasis energética, el hígado almacena nutrientes durante los períodos de alimentación y aprovecha esta reserva de energía almacenada durante los períodos de ayuno. Los intermedios de estos ciclos de anabolismo y catabolismo se utilizan para los componentes celulares y la señalización. Dado que la alimentación y el ayuno se alternan naturalmente entre el día y la noche, las interacciones entre la regulación impulsada por la alimentación y el ayuno, el metabolismo y los relojes circadianos han evolucionado para mantener una fisiología normal. En ayunas, el reloj circadiano también influye en el metabolismo de la glucosa al interactuar con la señalización del glucagón. El glucagón envía señales a través de su receptor acoplado a proteína G y la adenilato ciclasa para activar la

proteína quinasa A (PKA), que a su vez promueve la glucogenólisis y la gluconeogénesis para suministrar glucosa.

Durante el ayuno nocturno, la regulación circadiana del factor de transcripción KLF15 en las células musculares y hepáticas media la expresión circadiana de enzimas implicadas en la movilización de aminoácidos del músculo y su reutilización en el hígado para la gluconeogénesis y la producción de amoníaco para el ciclo de la urea. En consecuencia, los niveles plasmáticos de aminoácidos totales, aminoácidos de cadena ramificada y urea muestran ritmos circadianos en humanos, con niveles máximos durante la noche.

Un ejemplo de actividad diurna que se considera controlada independientemente del SCN es la actividad anticipatoria de alimentos (FAA). Como sugiere el nombre, la FAA implica una mayor actividad en anticipación de una próxima comida, lo cual es particularmente evidente cuando la alimentación diaria se restringe a un período de tiempo temporalmente restrictivo.

Los ritmos diurnos pueden afectar los componentes del equilibrio energético (ingesta de energía = absorción + almacenamiento + gasto). Además de los ritmos circadianos en el epitelio intestinal que afectan la absorción de nutrientes, la composición del microbioma intestinal, con respecto al metabolismo de los nutrientes, también muestra ritmos diurnos. La funcionalidad gastrointestinal está controlada por reloj para garantizar la sincronía con la disponibilidad de alimentos. No es sólo la motilidad intestinal, que define el tiempo de tránsito de los nutrientes a través del tracto gastrointestinal, la que posee ritmicidad circadiana, sino que la capacidad de los órganos gastrointestinales para digerir y absorber nutrientes también parece estar modulada de acuerdo con los ritmos circadianos intrínsecos y extrínsecos. Por lo tanto, la expresión de enzimas específicas involucradas en la digestión de las tres categorías de macronutrientes alcanza su punto máximo durante el período de alimentación en anticipación a la ingesta de alimentos.

Shostak et. al (2013), revelaron el impacto del sistema de sincronización circadiana en el metabolismo de los lípidos, se sometieron muestras de sangre y tejido adiposo de ratones mutantes circadianos de tipo salvaje. La alteración del reloj circadiano promueve la acumulación de TGL en el tejido adiposo blanco (WAT), lo que conduce a un aumento de la adiposidad y la hipertrofia de los adipocitos. Tanto los estudios en

roedores como en humanos sugieren una estrecha interacción entre la regulación del reloj circadiano y la homeostasis energética. La alteración circadiana, ya sea externa (como se observa, por ejemplo, en trabajadores por turnos) o interna (por ejemplo, en ratones mutantes del gen Clock), puede provocar obesidad y el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

La lipólisis se convierte en una importante fuente de energía durante la fase de ayuno (es decir, descanso) del día. La reducción de la movilización de ácidos grasos libres provoca respuestas fisiológicas aberrantes en condiciones de ayuno. En línea con esto, las reservas de glucógeno hepático en ratones Clock mutantes (con alteraciones en el ritmo circadiano) se agotaron mucho más rápido que en los animales salvajes en condiciones de ayuno. Una vez que se interrumpe el suministro de energía externo, las reservas de glucógeno se agotan rápidamente, mientras que los ratones no pueden utilizar completamente sus reservas de lípidos en WAT para suministrar más energía para mantener una temperatura corporal estable, y alternativamente, puede afectar directamente la termogénesis del adiposo marrón. Estos animales mutantes tienen un cociente respiratorio más bajo durante el ayuno, continúan usando principalmente carbohidratos durante ese tiempo debido a la alteración de la liberación de FFA en la sangre.

Zimmer et. al (2019) mencionaba que, en la mayoría de los sujetos sanos, existe una variación diurna en la presión arterial con presiones arteriales sistólica y diastólica que es paralela, en general, a la variación circadiana de los sistemas reguladores de la presión arterial, como la actividad simpática, el cortisol y la aldosterona. La presión arterial desciende por la noche, normalmente al final de la noche, y al despertar la presión arterial aumenta. La falta de disminución nocturna de la presión arterial, en forma de hipertensión nocturna o "sin caída", conlleva un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad cardiovascular que supera ampliamente el de la hipertensión en el consultorio. La hipertensión constante se ha asociado con la resistencia a la insulina, la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. La apnea del sueño puede ser un denominador común importante que vincula la obesidad y el síndrome metabólico con la hipertensión constante.

La resistencia a la insulina desempeña un papel central en la conexión de los diferentes componentes del MetSy y se trata de una respuesta alterada a la hormona

insulina en sus tejidos diana. Según la llamada hipótesis del suelo común, la RI representa el caldo de cultivo para varias enfermedades, incluida la diabetes tipo 2, la obesidad, la hiperlipidemia, la enfermedad del hígado graso, la hipertensión y las complicaciones cardiovasculares, todas comorbilidades del síndrome metabólico. Varios estudios muestran que la desincronización de los relojes centrales y periféricos se asocia con una mayor incidencia de resistencia a la insulina (RI) y enfermedades relacionadas (Catalano et. al 2022). La disfunción circadiana precede a la regulación positiva de los factores proinflamatorios, lo que sugiere que la alteración del reloj interno de los adipocitos ocurre muy temprano en el proceso de desarrollo de la obesidad y puede tener un papel importante en la patogénesis de la RI.

La insulina, una hormona peptídica endocrina secretada por las células β pancreáticas, es el controlador maestro del metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas. Tras la ingestión de alimentos, la glucemia aumenta, se estimula la liberación de insulina y la hormona secretada promueve varias respuestas específicas de los tejidos. Estos incluyen la supresión de la producción endógena de glucosa hepática; la estimulación de la captación de glucosa por parte de los músculos, el hígado y los adipocitos; la inhibición de la lipólisis; y vasodilatación en el músculo esquelético, lo que favorece aún más la eliminación de glucosa.

La homeostasis de la glucosa en sujetos sanos muestra ritmicidad circadiana. En la mañana antes del período de alimentación/activo, la sensibilidad a la insulina es mayor, los niveles de insulina en ayunas son más altos y la fase inicial de secreción de insulina aumenta en comparación con la noche, antes del período de ayuno/inactividad. Específicamente, tanto la secreción de insulina como la sensibilidad periférica a la insulina disminuyen al final del día en anticipación al sueño. Si los alimentos se consumen en este momento, no se pueden metabolizar adecuadamente y esto daría como resultado una sobrecarga de nutrientes. También se debe programar cuidadosamente la liberación de la hormona contrarreguladora glucagón, así como de las hormonas gastrointestinales similares al glucagón liberados a la circulación tras la ingesta de alimentos, por ejemplo, el péptido dependiente de glucosa (GIP) y los péptidos similares al glucagón (GLP-1 y GLP-2). Numerosos estudios han demostrado que la secreción de GLP-1 alcanza su punto máximo al comienzo del período de alimentación, mientras que se reduce junto con el ayuno.

La hormona reguladora del ritmo circadiano por excelencia, la melatonina, también puede estar implicada en la mediación del impacto de la regulación circadiana alterada sobre la sensibilidad periférica a la insulina. La melatonina promueve el consumo de energía, limitando la acumulación de WAT y, por tanto, mejorando indirectamente la sensibilidad a la insulina.

Función regulada por el RC	Efecto directo cuando se altera el RC	Producción
Motilidad	Tiempo de tránsito alterado	Deterioro de la señalización de la insulina debido a la glucotoxicidad y lipotoxicidad
Digestión y absorción de nutrientes	Aumento/disminución del flujo de nutrientes	Deterioro de la señalización de la insulina debido a la glucotoxicidad y lipotoxicidad
Liberación de incretina	Secreción de insulina alterada	Hipo/hiperinsulinemia, regulación negativa del InsR
Utilización de nutrientes	Alteración del flujo de glucosa y ácidos grasos	Deterioro de la señalización de la insulina debido a la glucotoxicidad y lipotoxicidad
Respuesta a la actividad física	Consumo de energía deteriorado	Reducción del potencial de sensibilización a la insulina de la actividad física
Diferenciación de las células grasas .	Depósitos de grasa alterados	Señalización de insulina alterada debido a la inflamación
Secreción de factores inflamatorios	Inflamación	Señalización de insulina alterada debido a la inflamación
Liberación de resistina	Alteración de la ingesta de alimentos y del gasto energético. Secreción de citocinas proinflamatorias	Deterioro de la señalización de la insulina debido a la glucotoxicidad, lipotoxicidad e inflamación
Liberación de visfatina	Mayor inflamación	Señalización de insulina alterada debido a la inflamación
Liberación de adiponectina	Metabolismo energético alterado	Deterioro de la señalización de la insulina debido a la glucotoxicidad y lipotoxicidad

Tabla nº 2 Impacto de la desregulación del ritmo circadiano en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Fuente: Catalano et.al (2022)

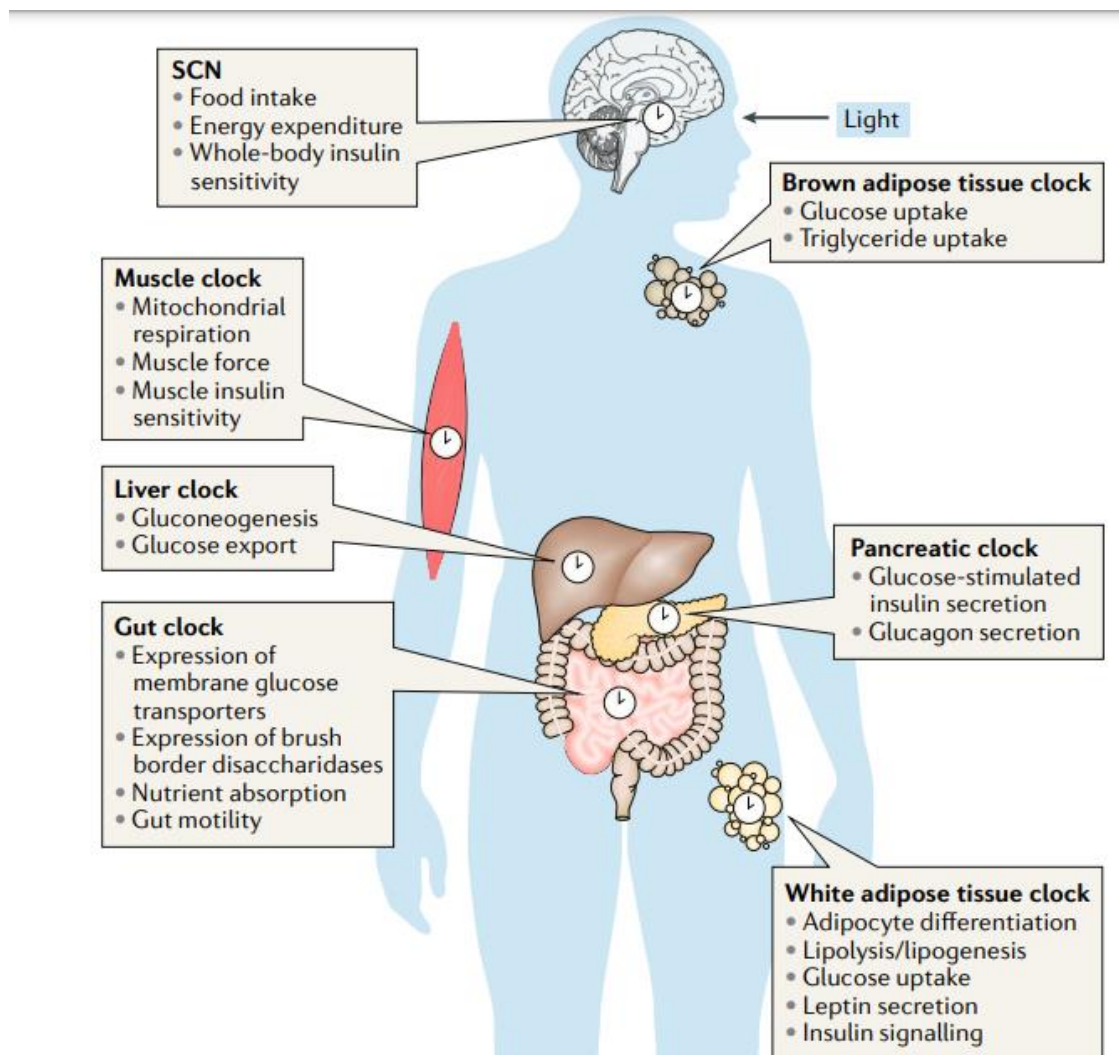


Figura N° 3. Regulación del ritmo circadiano en el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Fuente: Stenvers et.al (2018)

Dado lo descrito anteriormente, Zimmet et.al (2019) en su estudio: “El Síndrome Circadiano: es el Síndrome Metabólico y mucho más”, sugiere algo interesante. Cada vez más pruebas que relacionan las alteraciones del ritmo circadiano no sólo con los componentes clave del síndrome metabólico sino también con sus principales comorbilidades, incluidas las alteraciones del sueño, la depresión, la esteatohepatitis y la disfunción cognitiva. Con base en esto, ahora proponen que se le cambie el nombre de síndrome metabólico a "síndrome circadiano". Con el creciente reconocimiento del "Síndrome Circadiano", es probable que la medicina circadiana, a través del momento del ejercicio, la exposición a la luz, el consumo de alimentos, la

dispensación de medicamentos y el sueño, desempeñe un papel mucho mayor en el mantenimiento de la salud individual y de la población en el futuro.

Una perspectiva de fondo importante para este escenario es la creciente epidemia global de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (ECV) frente a los cambios dramáticos que han ocurrido en las sociedades occidentales e incluso tradicionales en las últimas décadas con la globalización y la modernización. Esto incluye cambios en la exposición a la luz resultantes del uso extensivo de luz artificial, temperatura ambiente controlada y disponibilidad constante de alimentos, estrés social y laboral, aumento del trabajo por turnos en el lugar de trabajo y la industria, aviones viajar con cambios de zona horaria y cambios en la nutrición. A la luz de esto, se ha sugerido que las alteraciones del ritmo circadiano resultantes pueden contribuir de manera importante a las epidemias globales contemporáneas de DM2, ECV, obesidad, hipertensión y NAFLD, todos componentes del síndrome metabólico.

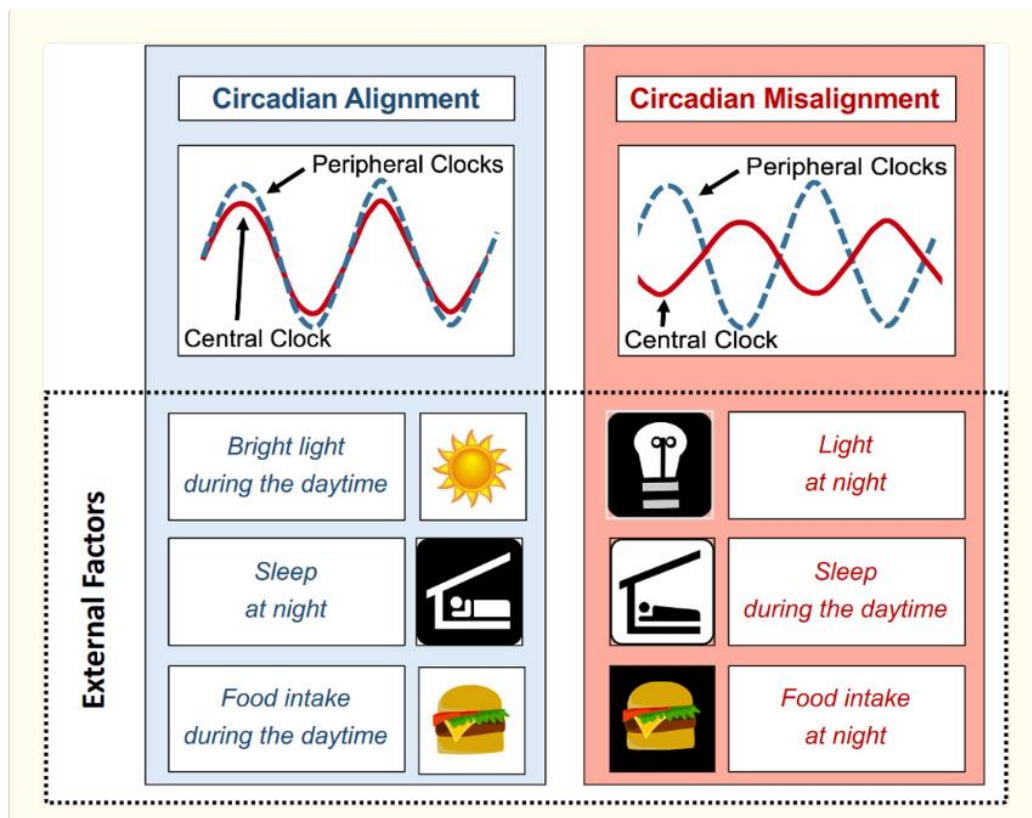


Figura N°4. Factores que producen desalineación circadiana. Fuente: Poggiogalle et.al (2019)

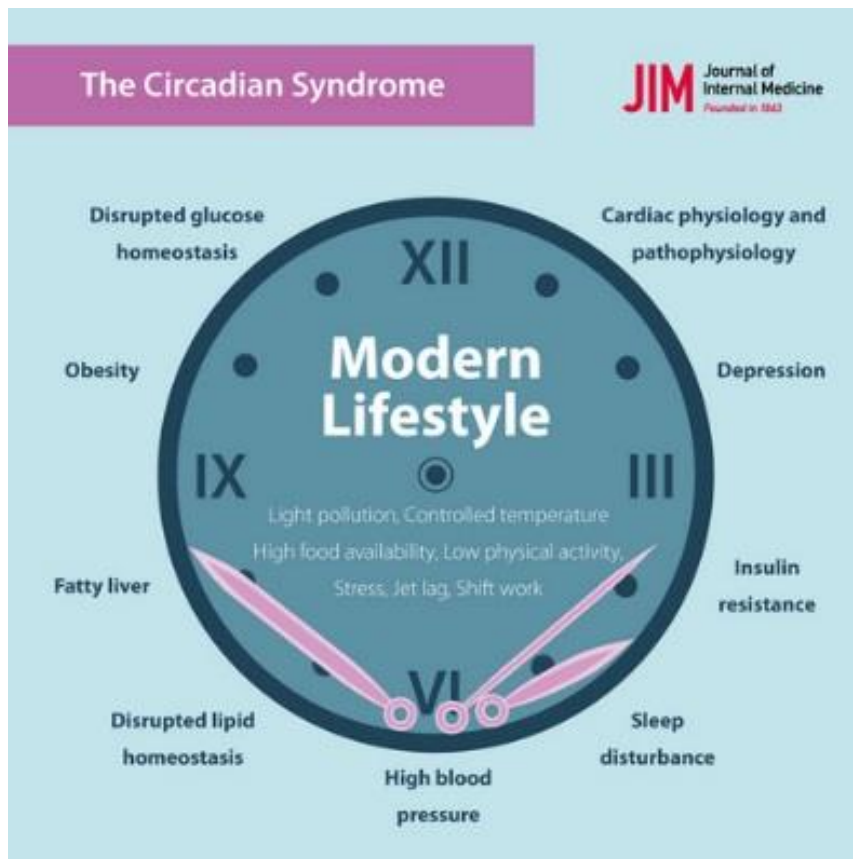


Figura N° 5: Síndrome Circadiano producido por el estilo de vida moderno. Fuente: Zimmet et.al (2019)

¿Cuál es la justificación de esta propuesta?

Staels (2006) en su artículo “Cuando el reloj deja de correr, el síndrome metabólico explota” mencionó estudios que mostraban que la alteración circadiana producía cambios fisiopatológicos parecidos al síndrome metabólico. En la tabla a continuación se mencionan algunos de estos cambios.

Componentes	Consecuencias de la arritmia circadiana en humanos
Componentes relacionados con lo cardiovascular	Arritmia. Inicio de infracciones de miocardio. Muerte súbita cardíaca
Hipertensión	Falta de descenso nocturno de la presión arterial
Lípidos	Homeostasis lipídica alterada
Obesidad	Ritmos diurnos alterados en el transcriptoma del tejido adiposo blanco
Niveles de glucosa en sangre	Ritmos diarios alterados en los niveles de glucosa en sangre e intolerancia a la glucosa

Hígado graso	Acumulación alterada de triglicéridos, inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial
Depresión	La alteración circadiana aumenta la incidencia de depresión
Trastornos del sueño	Las alteraciones circadianas provocan pérdida de sueño y sueño a destiempo. Intolerancia a la glucosa y disminución de la sensibilidad a la insulina por alteración del sueño. Alteraciones en la grelina y leptina al día siguiente.

Tabla n 3º: Participación del sistema circadiano en factores de riesgo y resultados cardiometabólicos.

Fuente: Zimmet et.al (2019)

II.5 Ayuno Intermitente

El ayuno intermitente (AI) es un término utilizado para describir una variedad de patrones de alimentación en los que se consumen pocas o ninguna caloría durante períodos de tiempo que pueden variar desde 12 horas hasta varios días, de forma recurrente. En los últimos años, el ayuno intermitente ha ganado popularidad como alternativa a la restricción calórica (RC) continua y se ha mostrado prometedor a la hora de ofrecer beneficios similares en términos de pérdida de peso y salud cardiometabólica. Se ha demostrado que imponer restricciones de tiempo a la alimentación tiene amplios efectos sistémicos y desencadena vías biológicas similares a las de la RC. Por ejemplo, se ha demostrado que los regímenes de ayuno intermitente (IF) mejoran los factores de riesgo cardiometabólicos (como la resistencia a la insulina, la dislipidemia y las citocinas inflamatorias), disminuyen la masa grasa visceral y producen niveles similares de pérdida de peso que los regímenes de RC. Además de los efectos de pérdida de peso y las mejoras metabólicas, se han descrito varios otros efectos beneficiosos del ayuno terapéutico, incluidas mejoras en perfiles lipídicos (Anton et.al 2018).

Un mecanismo clave responsable de muchos de estos efectos beneficiosos se da por el cambio metabólico que ocurre durante la privación de alimentos. Se define como el cambio preferencial del cuerpo desde la utilización de la glucosa de la glucogenólisis a los ácidos grasos y las cetonas derivadas de ácidos grasos. La palabra "preferencial" es porque ahora hay un creciente número de investigaciones que indican que las

cetonas son el combustible preferido tanto para el cerebro como para el cuerpo durante los períodos de ayuno y ejercicio prolongado. De relevancia para el control de peso, este cambio representa un cambio de la síntesis de lípidos y el almacenamiento de grasa a la movilización de grasa en forma de ácidos grasos libres (AGL) y cetonas derivadas de ácidos grasos. Por esta razón, muchos expertos han sugerido que los regímenes IF pueden tener potencial en el tratamiento de la obesidad y las afecciones metabólicas relacionadas, incluido el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.

Entre las intervenciones alternativas para la prevención y el tratamiento de enfermedades metabólicas crónicas, las diferentes formas de ayuno y las dietas que imitan el ayuno tienen el mayor potencial de integrarse en la atención médica estándar.

Patrones de ayuno intermitente	Definición
Ayuno intermitente (IF) .	Este patrón de alimentación implica ayunar durante períodos de tiempo variables, generalmente durante 12 horas o más
Restricción de calorías (RC)	Este patrón de alimentación implica una reducción continua de la ingesta calórica sin desnutrición
Alimentación restringida en el tiempo (TRF)	Este patrón de alimentación implica restringir la ingesta de alimentos a períodos de tiempo específicos del día, generalmente entre 8 y 12 horas cada día (aunque puede ser entre 6 y 10 h)
Ayuno en días alternos (ADF)	Este patrón de alimentación implica no consumir calorías en los días de ayuno y alternar los días de ayuno con un día de ingesta ilimitada de alimentos o día de “fiesta”
Ayuno modificado en días alternos (ADMF)	Este patrón de alimentación implica consumir menos del 25% de las necesidades energéticas iniciales en días de “ayuno”, alternados con un día de ingesta de alimentos sin restricciones o un día de “fiesta”.
Ayuno periódico (PF)	Este patrón de alimentación consiste en ayunar sólo 1 o 2 días a la semana y consumir alimentos ad libitum de 5 a 6 días a la semana

Tabla n 4º: Diferentes tipos de patrones alimentarios. Fuente: Anton et.al (2018)

El cambio metabólico generalmente ocurre en la tercera fase del ayuno, cuando las reservas de glucógeno en los hepatocitos se agotan y la lipólisis acelerada del tejido adiposo produce un aumento de ácidos grasos y glicerol. Esto es entre 12 y 36 horas después del cese del consumo de alimentos, dependiendo del contenido de glucógeno hepático al comienzo del ayuno y la cantidad de gasto energético/ejercicio del individuo durante el ayuno. Los lípidos de los adipocitos (triacilglicerol y diacilglicerol) luego se metabolizan en ácidos grasos libres, que se liberan en la sangre. Los FFA se transportan a los hepatocitos, donde se metabolizan mediante β -oxidación para producir cetonas beta-hidroxiacetato (β -OHB), acetoacetato (AcAc) y acetona (Ac), que a su vez pueden inducir la biogénesis mitocondrial (formación de nuevas mitocondrias).

Los cuerpos cetónicos (BHB, AcAc) se transportan en grandes cantidades a células con alta actividad metabólica (células musculares y neuronas), donde se metabolizan a acetil coenzima A, que luego ingresa al ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) para generar ATP. A través de estos procesos fisiológicos, las cetonas sirven como fuente de energía para mantener la función de las células musculares y cerebrales durante el ayuno y períodos prolongados de esfuerzo/ejercicio físico.

La teoría de que la "fisiología del ayuno" (procesos bioquímicos asociados con el ayuno) se desencadena una vez que se utiliza la energía almacenada y, por lo tanto, no ocurre durante el período de alimentación. Esta teoría también destaca la noción de que ciertos aspectos de la reparación y el rejuvenecimiento que son parte integral de la fisiología del ayuno-realimentación pueden estar asociados únicamente con el ayuno. Por lo tanto, el ayuno intermitente y periódico puede representar factores importantes para optimizar la esperanza de vida y la salud.

El ayuno permite a los organismos entrar en fases metabólicas alternativas, que dependen menos de la glucosa y más de fuentes de carbono similares a los cuerpos cetónicos. Tanto el ayuno intermitente como el periódico producen beneficios que van desde la prevención hasta el mejor tratamiento de enfermedades.

De manera similar, la alimentación con restricción de tiempo (TRF), en la que el tiempo de alimentación se restringe a ciertas horas del día, permite que el período de ayuno diario dure más de 12 h, lo que imparte beneficios pleiotrópicos en múltiples organismos. El período de ayuno también sirve como tiempo de espera y reparación

para que el organismo esté en forma y sea competente para recolectar energía cuando la luz (para los organismos fotosintéticos) o los alimentos estén disponibles.

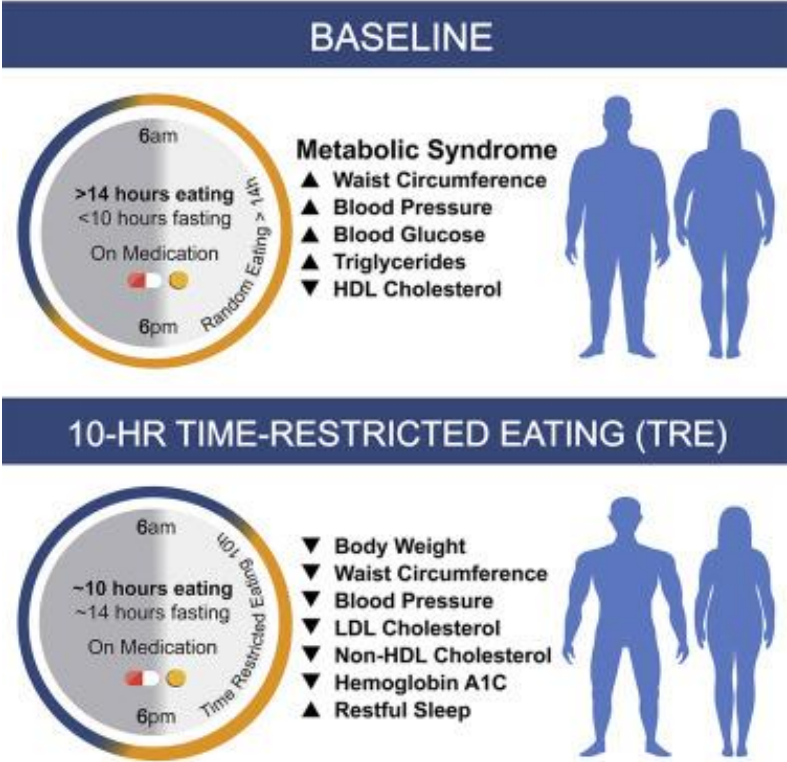


Figura nº 6. Beneficios de la TRF en el síndrome metabólico. Fuente: Wilkinson et.al (2020)

Cada una de las características definitorias del síndrome metabólico se ve mitigada por IF en ratas y ratones y en modelos de diabetes tipo 2 (mediada por resistencia a la insulina). Una literatura emergente indica que el IF también puede mejorar muchas de las características clave del síndrome metabólico en humanos al disminuir la glucosa, insulina en ayunas y resistencia a la insulina. Esta revisión “¿Puede el ayuno frenar la epidemia del síndrome metabólico?” (Vrdoljak et.al 2022) tuvo como objetivo dilucidar los datos más recientes sobre el MetSy y explorar la viabilidad de opciones de manejo simples, como IF y TRF. En esta revisión sistemática nos centraremos en la alimentación restringida en el tiempo (TRF) específicamente.

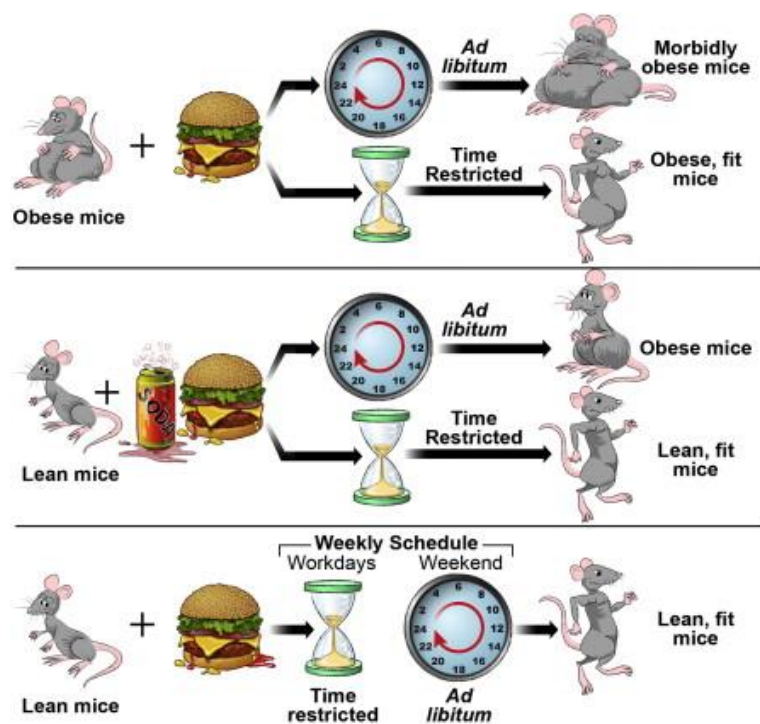


Figura nº 7. TRF en ratones bajo diversos desafíos nutricionales. Fuente: Chaix et.al (2014)

Aunque actualmente, hay poca investigación sobre los efectos del ayuno en pacientes con síndrome metabólico diagnosticado, varios estudios han demostrado los efectos beneficiosos del ayuno o la alimentación con tiempo restringido en modelos animales y humanos, en los distintos componentes del síndrome. Se detectaron mejoras pequeñas pero significativas en factores de riesgo como el peso corporal, la circunferencia de la cintura, la masa grasa, el IMC, la presión arterial, el colesterol total, los triglicéridos, la glucosa en sangre en ayunas, la insulina en ayunas y la resistencia a la insulina.

II.5.1 Perspectiva evolutiva

Muchos animales en la naturaleza experimentan regularmente períodos prolongados con poca o ninguna comida. Por ejemplo, las manadas de lobos que viven en las Montañas Rocosas del Norte de los Estados Unidos normalmente matan a sus presas, como ciervos, alces o bisontes, sólo una vez cada una o dos semanas. Su éxito depende de que sus cerebros y cuerpos funcionen a un alto nivel para que puedan

trabajar con sus compañeros de manada para "formular" y ejecutar una estrategia para capturar y matar al animal presa. Para sobrevivir en tales entornos, los animales tienen poseer la capacidad de cambiar rápidamente su metabolismo de la lipídogénesis (almacenamiento de grasa) a la movilización de grasa para obtener energía a través de la β -oxidación de ácidos grasos. Esta flexibilidad metabólica permite a los individuos almacenar energía en forma de lípidos en depósitos de grasa cuando hay alimentos disponibles y luego desempeñarse a un alto nivel durante períodos prolongados cuando no hay alimentos disponibles. En consecuencia, aquellos individuos cuyos cerebros y cuerpos funcionaron de manera óptima en un estado de ayuno o privación de alimentos tendría una ventaja de supervivencia (Anton et.al 2017).

El conocimiento de la evolución humana temprana y los datos de estudios recientes de sociedades de cazadores-recolectores sugieren que los humanos evolucionaron en entornos donde experimentaron intermitentemente períodos prolongados con poca o ninguna comida. De hecho, se puede plantear razonablemente la hipótesis de las capacidades cognitivas superiores de los humanos evolucionaron como adaptaciones que permitieron la invención de herramientas y métodos para la caza, la domesticación de animales, la agricultura y el almacenamiento y procesamiento de alimentos.

Históricamente, el ayuno se ha utilizado como práctica religiosa y médica durante miles de años. El ayuno con fines médicos se ha sugerido desde la época de los antiguos médicos chinos, griegos y romanos. A lo largo de los milenios, muchos han recomendado el ayuno por motivos médicos. Por ejemplo, se ha citado a Benjamin Franklin diciendo: "La mejor de todas las medicinas es el descanso y el ayuno". De manera similar, Mark Twain escribió: "Un poco de hambre realmente puede hacer más por el enfermo promedio que las mejores medicinas y los mejores medicamentos". mejores doctores. No me refiero a una dieta restringida; me refiero a la abstinencia total de alimentos durante uno o dos días."

Los estudios científicos iniciales realizados en 1914 utilizaron el ayuno para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2. Posteriormente, numerosos estudios sugirieron el ayuno como tratamiento para la diabetes tipo 2 (Mazur 2011).

II.5.2 Alimentación restringida en el tiempo (TRF)

La alimentación restringida en el tiempo (TRF por su denominación en inglés). La vida moderna refiere a la presencia de luz artificial que permite la actividad humana durante las 24 horas del día. Este ciclo interrumpido de actividad-descanso altera indirectamente el ciclo diario natural de alimentación y ayuno y facilita la ingesta calórica excesiva. Esta regulación temporal crónicamente alterada contribuye a las enfermedades metabólicas, pero también puede acelerar el proceso de envejecimiento.

En organismos con ritmo circadiano deficiente, la duración óptima del ayuno (es decir, uno que evite un estado de baja energía que comprometa la viabilidad) depende de la cantidad de nutrientes almacenados y de las condiciones ambientales. En los organismos con dominio del ritmo circadiano, el oscilador circadiano inherente ha programado un ciclo natural de alimentación y ayuno que ocurre con una periodicidad de 24 h. Reducir la ingesta de energía a diario, como en la restricción calórica, puede permitir que la fisiología del ayuno se active antes y se mantenga durante períodos de tiempo más largos que cuando se consumen cantidades estándar o excesivas de calorías. De manera similar, restringir el momento de la ingesta de alimentos a unas pocas horas sin un intento abierto de reducir la ingesta calórica, como en la alimentación con restricción de tiempo (TRF), puede desencadenar la fisiología del ayuno después de unas pocas horas de interrupción de la alimentación diaria.

El tratamiento de las enfermedades metabólicas ha sido un desafío, ya que el enfoque farmacológico tradicional para el manejo de enfermedades puede no ser suficiente. Świątkiewicz et.al (2021) en su artículo “Alimentación con restricción de tiempo y síndrome metabólico: estado actual y perspectivas futuras”, resumieron la evidencia actual de la TRF en humanos con MetSy o sus componentes, y presentaron perspectivas futuras para una implementación de TRF para tratar y prevenir el MetSy.

El síndrome metabólico ocurre en el 30% de los adultos y duplica el riesgo a largo plazo de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y mortalidad cardiovascular, y se asocia con un aumento de 5 veces en el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La desalineación entre los ritmos diarios de ingesta de alimentos y el sistema de sincronización circadiana puede contribuir a la alteración del ritmo circadiano, lo que resulta en una regulación metabólica anormal y afecta negativamente a la salud

cardiometabólica. Los enfoques novedosos que tienen como objetivo restaurar ritmos circadianos robustos mediante la modificación del horario y la duración de la alimentación diaria representan una estrategia prometedora para los pacientes con MetSy. Restringir el período de alimentación durante el día (comer con restricción de tiempo, TRF) puede ayudar a mitigar la alteración circadiana y mejorar los resultados cardiometabólicos.



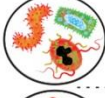

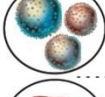
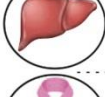

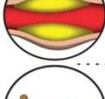


	Circadian rhythm disruption or DIO	Time-restricted feeding	Potential mechanism
	Obesity	↓Fat, ↑lean mass	↓Plasma- and ↓liver-triglycerides
	Glucose intolerance/insulin resistance	Improved glucose homeostasis	↓Gluconeogenesis ↑PPP and ↑TCA cycle
	Gut dysbiosis	Diverse and dynamic	Altered digestion, absorption, and excretion of nutrients and bile acids
	Cardiovascular diseases	Arrhythmia and improved ↓cardiac function*	ATP-dependent chaperone and improved mitochondria function
	Chronic inflammation	↓Tissue inflammation	↓Macrophage infiltration of WAT ↓IL6 TNF α
	Liver diseases	↓Fibrosis and ↓hepatic fat deposit	Fatty acid synthesis, ↑ β oxidation mitochondrian volume
	Increased cancer risk	↓Risk for breast cancer [#] and ↑breast cancer prognosis	Improved metabolic homeostasis, reduced inflammation
	Hypercholesterolemia	↓Cholesterol	Cholesterol metabolism to bile acids
	Sleep disorders	↑Sleep quality [#] and ↑quantity*	Consolidation of activity and rest
	Compromised muscle function	↑Endurance and ↑flight index*	Ketone bodies, creatine metabolism

Figura nº 8: La alteración crónica del ritmo circadiano por un estilo de vida errático o la obesidad inducida por una dieta alta en grasas compromete la fisiología, mientras que TRF puede restaurar los ritmos diarios y mejorar la salud. Fuente: Panda (2020).

Los patrones de alimentación erráticos, como comer durante un período prolongado por día y comer más de tres comidas al día, son comunes, y están asociados con

obesidad, DM2, MetS y ECV. La ventana de alimentación, se entiende como el intervalo de tiempo durante un día en el que se produce el 95% de todos los eventos de ingestión de calorías. Se ha demostrado que más del 50% de las personas comen durante un período >15 h todos los días, sólo el 10% de los adultos mantienen habitualmente un ayuno de ≥ 12 h por día.

La hipótesis subyacente sobre la eficacia de la TRF en los trastornos metabólicos es que la imposición de ciclos de alimentación y ayuno restablecerá ritmos circadianos sólidos y mejorará los mecanismos reguladores metabólicos, lo que puede impactar favorablemente los resultados cardiometabólicos. TRF restaura los niveles normales y/o los ritmos diarios normales en varios ARNm, proteínas y metabolitos que están implicados en la homeostasis metabólica de la glucosa, los lípidos, la función redox y las mitocondrias, y regula los niveles circulantes de adiponectina y leptina.

En animales, se demostró que TRF ejerce efectos beneficiosos pleiotrópicos en múltiples sistemas de órganos de ratones (hígado, músculo, tejido adiposo blanco, tejido adiposo marrón, intestino y cerebro) e insectos (músculo, corazón, cerebro). TRF tuvo un impacto beneficioso en la estructura y función mitocondrial, lo que se traduce en una mejor fisiología en los animales, como una mayor resistencia y contractilidad cardíaca. La implementación de TRF durante 8 a 12 h por día previno el hígado graso, la dislipidemia y la intolerancia a la glucosa, además de mejorar el control glucémico, los niveles de insulina, la inflamación, la regulación del peso corporal, el gasto energético, la coordinación motora, y el sueño. Los efectos beneficiosos de TRF dependieron de la dosis, con mejores efectos después del protocolo de 9 h (ventana de ingesta de alimentos) en comparación con el de 12 o 15 h. TRF revirtió muchos aspectos del SMet al disminuir el peso corporal, la adiposidad, la intolerancia a la glucosa, así como los niveles de colesterol y triglicéridos, y mejorar la función cardíaca (Świątkiewicz et.al 2021).

Chaix et.al (2014) en su estudio “La alimentación con restricción de tiempo es una intervención preventiva y terapéutica frente a diversos desafíos nutricionales”, probaron TRF en ratones bajo diversos desafíos nutricionales. Mostraron que TRF atenuó las enfermedades metabólicas que surgen de una variedad de dietas obesogénicas y que los beneficios fueron proporcionales a la duración del ayuno. Además, los efectos protectores se mantuvieron incluso cuando el TRF se interrumpió

temporalmente por el acceso ad libitum a los alimentos durante los fines de semana, un régimen particularmente relevante para el estilo de vida humano. TRF estabilizó y revirtió la progresión de enfermedades metabólicas en ratones con obesidad preexistente y diabetes tipo II.

El laboratorio de Panda descubrió que limitar el consumo de calorías a un período de 8 a 12 horas, como hacía la gente hace apenas un siglo, podría evitar el colesterol alto, la diabetes y la obesidad. En el proceso de explorar cómo funcionan los ciclos diarios del hígado, Panda descubrió que los ratones que comen dentro de un período de tiempo determinado (8 a 12 horas) resultaron en ratones más delgados y saludables que aquellos que consumieron la misma cantidad de calorías en un período más amplio de tiempo, demostrando que cuándo se come puede ser tan importante como lo que se come.

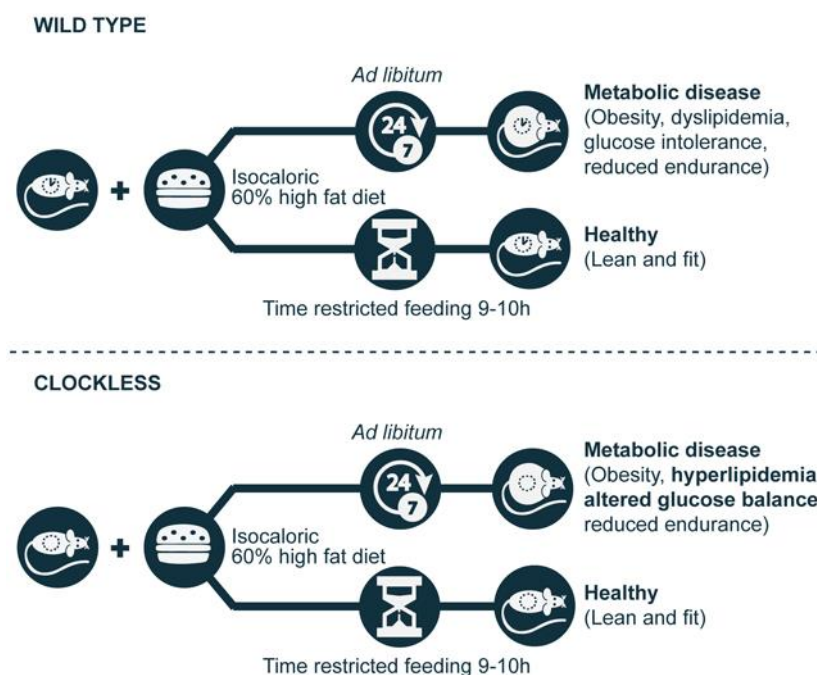


Figura nº 9. TRF de 10 h mejora la salud metabólica en ratones. Fuente: Chaix et.al (2019)

Un aumento transitorio del azúcar en sangre después de una comida indica salud metabólica. Una comida más abundante produce un aumento mayor, mientras que una comida rica en proteínas produce un aumento moderado (en comparación con una comida normal de contenido calórico equivalente). Las respuestas fisiológicas a qué y cuánto comemos representan la base de la ciencia básica y traslacional

destinada a prevenir y tratar la obesidad, la diabetes y las enfermedades metabólicas, que en conjunto afectan a cerca de mil millones de personas en todo el mundo. Sin embargo, el momento del consumo de alimentos, independientemente de la ingesta calórica total y la calidad de los macronutrientes, se ha convertido en un factor crítico para mantener la salud metabólica. Por ejemplo, cuando los adultos sanos comen comidas idénticas en el desayuno, el almuerzo o la cena, el aumento de glucosa posprandial es más bajo después del desayuno y más alto después de la cena, como si la cena fuera el doble del desayuno. Además, cuando a los adultos sanos se les administra una infusión constante de glucosa durante 24 horas, la glucemia aumenta por la noche y disminuye alrededor del amanecer, lo que indica que además de qué y cuánto comemos, cuándo comemos ayuda a determinar la respuesta fisiológica a la disponibilidad de los nutrientes (Panda 2020).

Se realizaron varios estudios de TRF en humanos a pequeña escala en individuos sanos con peso normal, tanto jóvenes, incluidos sujetos sometidos a entrenamiento de resistencia o recreativamente activos como en adultos de mediana edad y mayores. Estos estudios demostraron que la TRF es una estrategia dietética factible y bien tolerada a lo largo de la vida. Una alimentación restringida en el tiempo resultó en una disminución en la ingesta de energía, el peso corporal incluso sin reducir la ingesta de energía, la grasa corporal, la PA, la glucosa en sangre y los TGL, tolerancia a la glucosa, leptina y marcadores inflamatorios y hambre, así como un aumento de la adiponectina y el HDL-C, la fuerza muscular y la capacidad de resistencia. En adultos sanos no obesos, TRF no afectó la masa magra, el rendimiento muscular, la densidad ósea ni la ingesta de nutrientes.

También, se realizaron varios estudios de TRF en humanos a pequeña escala en individuos con trastornos metabólicos como MetSy o sus componentes. Los protocolos de estos estudios diferían en términos de objetivos, diseño del estudio, criterios de inclusión, población, tamaño de la muestra, duración de la ventana de alimentación e intervención del TRF, prescripción de dieta y métodos para registrar la ingesta de alimentos, y tenían como objetivo evaluar los cambios en los biomarcadores cardiometabólicos. Los protocolos de los estudios TRF publicados definieron una ventana de alimentación, es decir, un número de horas por día en las que se pueden ingerir alimentos, que varía desde 12 h, hasta tan solo 4 h, con una media de 8 a 10 h en la mayoría de los ensayos. Como resultado, la intervención

introdujo un período constante de ayuno todos los días que podía variar de 12 a 20 h. Los efectos de las intervenciones TRF con diferentes períodos de alimentación (p. ej., 4 frente a 6 h y 6 h frente a 12 h) se evaluaron mediante comparaciones directas entre subgrupos con diferentes períodos de alimentación o el uso de un diseño de estudio cruzado. Algunos de esos ensayos fueron evaluados en esta revisión sistemática.

Wilkinson et.al (2019) inscribieron exclusivamente pacientes con MetSy diagnosticado, estudiaron el impacto de la alimentación con restricción de tiempo en el síndrome metabólico al reducir la ventana de alimentación diaria de los participantes de ≥ 14 horas a una ventana de 10 horas autoseleccionada durante 12 semanas. La alimentación con restricción de tiempo condujo a la pérdida de peso, una composición corporal más saludable, una presión arterial más baja y una disminución de los niveles de lípidos que promueven enfermedades cardiovasculares.

Sutton et.al (2018), realizó el primer ensayo de alimentación controlada supervisada en hombres con prediabetes para probar si la alimentación restringida en el tiempo tiene beneficios independientes de la pérdida de peso al alimentar a los participantes con suficiente comida para mantener su peso. Los participantes, que debían exhibir tanto hemoglobina glucosilada elevada (HbA1c) como intolerancia a la glucosa según una prueba de tolerancia oral a la glucosa para calificar como prediabéticos, mejoraron su sensibilidad a la insulina, presión arterial y niveles de estrés oxidativo, sin perder peso.

Cienfuegos et.al (2020) realizó el primer ensayo en humanos para comparar los efectos de dos formas populares de TRF (4 y 6 h) sobre el peso corporal y los factores de riesgo cardiometabólicos. Los adultos con obesidad fueron asignados al azar a TRF de 4 h (comiendo solo entre las 3 y las 7 pm), TRF de 6 h (comiendo solo entre la 1 y las 7 pm) o un grupo de control (sin restricciones en el horario de las comidas). Después de 8 semanas, TRF de 4 y 6 h produjo reducciones comparables en el peso corporal (aproximadamente 3%), resistencia a la insulina y estrés oxidativo, en comparación con los controles.

Schroder et.al (2021), realizó un ensayo clínico controlado no aleatorizado durante 3 meses en mujeres obesas. El protocolo TRF adoptado fue de 16 h sin aporte energético seguido de 8 h de ingesta normal de alimentos. TRF fue eficaz para reducir

el peso, el IMC, el porcentaje de grasa corporal y la circunferencia de la cintura desde el inicio sin cambios en los biomarcadores sanguíneos asociados con el SM.

En conclusión, los pacientes con síndrome metabólico tienen una regulación anormal del metabolismo de la glucosa y las grasas, un aumento de la inflamación y el estrés oxidativo y una regulación alterada de las hormonas metabólicas. Estos cambios conducen a enfermedades crónicas generalizadas, desde la obesidad, la DM2 hasta las enfermedades cardiovasculares. Los estudios, tanto en humanos como en ratones, proporcionan evidencia de que adoptar un patrón de intervención TRF simple es factible y puede conducir a restaurar el comportamiento diario rítmico, lo que resulta en una reducción de los riesgos cardiometabólicos y mejoras de la salud en poblaciones con trastornos metabólicos, incluidos pacientes con MetSy. Una alimentación restringida en el tiempo resultó en una pérdida de peso y una disminución en la duración del período de alimentación, la masa grasa y la ingesta de energía, así como una mejor tolerancia a la glucosa y a la insulina, control glucémico, lípidos, sueño autoinformado y PA reducida. Se observaron mejoras en el peso y la grasa corporal, la circunferencia de la cintura, los lípidos aterogénicos y la presión arterial a pesar de que no se intentó abiertamente cambiar la cantidad y calidad de la dieta o la actividad física, y los beneficios cardiometabólicos fueron en su mayoría independiente del cambio en el peso corporal y la ventana de alimentación

II.6 Ejercicio físico

La OMS define la actividad física como cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos, con el consiguiente consumo de energía. La actividad física hace referencia a todo movimiento, incluso durante el tiempo de ocio, para desplazarse a determinados lugares y desde ellos, o como parte del trabajo de una persona. La actividad física, tanto moderada como intensa, mejora la salud.

Entre las actividades físicas más comunes cabe mencionar caminar, montar en bicicleta, pedalear, practicar deportes, participar en actividades recreativas y juegos; todas ellas se pueden realizar con cualquier nivel de capacidad y para disfrute de todos.

Se ha demostrado que la actividad física regular ayuda a prevenir y controlar las enfermedades no transmisibles, como las enfermedades cardíacas, los accidentes cerebrovasculares, la diabetes y varios tipos de cáncer. También ayuda a prevenir la hipertensión, a mantener un peso corporal saludable y puede mejorar la salud mental, la calidad de vida y el bienestar.

Dentro de sus recomendaciones para adultos, la OMS aconseja que se deberían realizar actividades físicas aeróbicas moderadas durante al menos 150 minutos; o actividades físicas aeróbicas intensas durante al menos 75 minutos; o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana. También deberían realizar actividades de fortalecimiento muscular moderadas o más intensas que ejerciten todos los grupos musculares principales durante dos o más días a la semana.

Por otro lado, el ejercicio físico es una actividad física planeada y estructurada, generalmente de carácter repetitivo, que se realiza con el objetivo de mejorar la condición fisiológica potenciando algunas habilidades específicas, como la fuerza, resistencia, velocidad o flexibilidad. El entrenamiento de fuerza en el gimnasio, salir a correr, practicar natación o hacer fitness son algunos ejemplos de ejercicio físico.

II.6.1 Ejercicio físico y ritmo circadiano

El genoma humano evolucionó durante el periodo de cazadores-recolectores, y hasta el siglo XXI, los humanos se han sometido al ciclo diario de luz/oscuridad de la tierra, que es la base de nuestro ciclo de vigilia/sueño llamado ritmo circadiano. Un factor importante que contribuye a la definición de nuestro genoma es la interacción entre la escasez y la abundancia de alimentos que acompañó a los humanos a lo largo de su evolución, permitiendo al metabolismo humano almacenar el excedente de energía. Por otra parte, nuestro metabolismo exige actividad física ya que, de manera similar a nuestra respuesta metabólica a la ausencia/presencia de alimentos, nuestros genomas apoyan un “ciclo de actividad física”, si se ignora, puede ser causante de enfermedad. De hecho, el síndrome metabólico también tiene como causa subyacente la inactividad física o sedentarismo (Haupt et.al 2021).

El comer y dormir a horas inadecuadas, así como la falta de actividad y ejercicio físico, han hecho que el ser humano pierda su flexibilidad metabólica, que no es más que la habilidad que tiene el cuerpo de poder utilizar lípidos y carbohidratos como combustible, según su disponibilidad. La resistencia a la insulina en el músculo, tejido adiposo blanco (WAT) y el hígado es la principal etiología de la inflexibilidad metabólica, debido a la incapacidad de aumentar la oxidación de glucosa durante la estimulación de insulina, así como la incapacidad de mantener la preferencia por oxidación de ácidos grasos durante el ayuno, debido a la reducción de la expresión de enzimas mitocondriales claves, así como el volumen mitocondrial. La capacidad mitocondrial, y esta habilidad o flexibilidad, se encuentra alterada en pacientes obesos, con SM y DM2 (Fiorese et. al 2015).

La homeostasis circadiana desregulada puede disminuir el potencial de sensibilización a la insulina de la actividad física. De hecho, se ha observado que los genes del reloj muscular desencadenan diferentes respuestas metabólicas al ejercicio según la hora del día. Por lo tanto, el horario desincronizado de las comidas y el ejercicio tendría un efecto aditivo que resultaría en un empeoramiento de la sensibilidad a la insulina (Catalano et. al 2022).

Existen algunos mecanismos potenciales a través de los cuales un cambio hacia la oxidación de ácidos grasos y cetonas, en relación con la oxidación de glucosa, puede servir para preservar la masa muscular. Las células musculares almacenan triglicéridos en gotitas de lípidos que proporcionan una fuente local de ácidos grasos que se utilizan para la β -oxidación y la generación de cetonas durante períodos de ayuno prolongado y ejercicio prolongado (Anton et. al 2018).

En general, los resultados del ejercicio para la salud no se han estudiado exhaustivamente con respecto al horario diurno óptimo, pero sí hay con respecto a la interacción entre el horario diurno y el rendimiento. Sin embargo, entendiendo los procesos fisiológicos que se generan en el músculo esquelético en determinado momento del día, sabiendo que la composición y el horario de las comidas, y la falta de sueño desempeñan un papel importante en el rendimiento, se puede establecer las bases para alinear el ejercicio o la actividad física a los relojes circadianos

endógenos, y de esta forma, hacer más eficaz el tratamiento contra el síndrome metabólico que incluye la actividad física como prescripción innegociable.

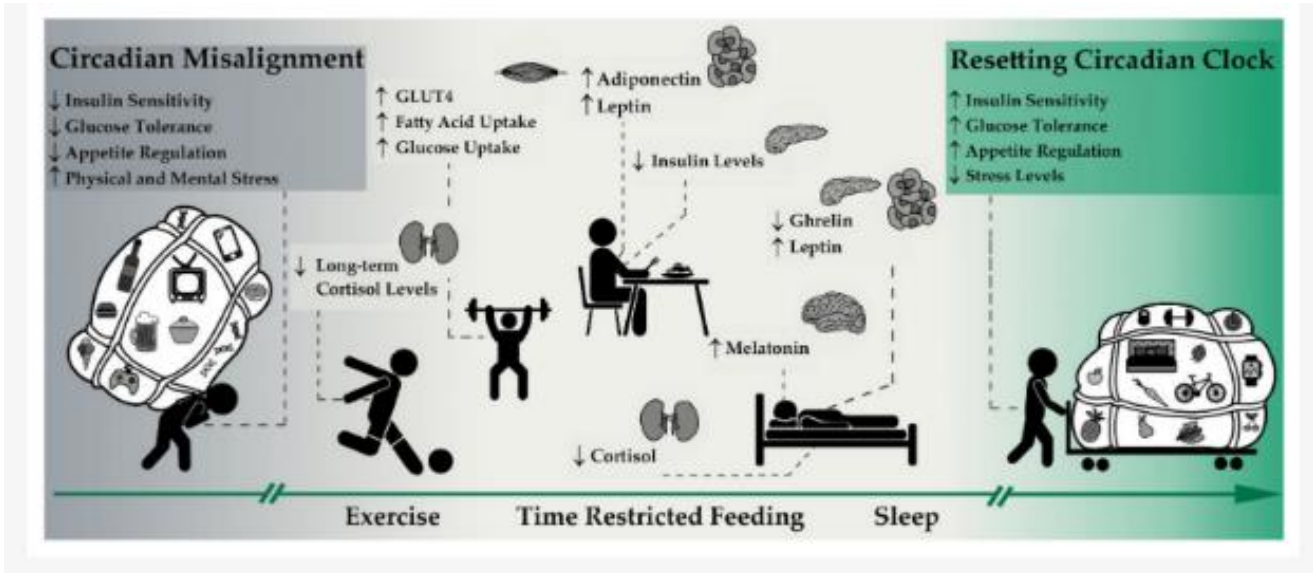


Figura nº 10. Restablecimiento del reloj circadiano con el ejercicio y factores como el sueño y la TRF.

Fuente: Haupt et.al (2021)

Por ejemplo, Haupt et.al (2021) tuvo como objetivo resumir información sobre estrategias de ayuno, ritmo circadiano y ejercicio con respecto a las respuestas metabólicas y hormonales para definir recomendaciones sobre cómo incorporar el ejercicio para un estilo de vida saludable. El reloj central (SCN) influye en el metabolismo en los órganos periféricos transmitiendo la información del tiempo) a través de los genes del reloj central (información que viene de la luz ambiental, a los órganos diana donde se encuentran los relojes periféricos). El principal estímulo del reloj central es la luz, pero los relojes periféricos también muestran una regulación autónoma de los procesos metabólicos, en este caso, los principales estímulos, además de la luz, son la ingesta de alimentos, la temperatura y el ejercicio físico.

Tanto para el entrenamiento de fuerza como para el de resistencia, el rendimiento máximo se observa en horas de la tarde-noche. Esto es causado por el ritmo diurno de la temperatura corporal central. La ritmicidad está controlada por cambios en el flujo sanguíneo, y, por tanto, en la temperatura de la piel de las extremidades distales, que alcanza su máximo al final de la noche. Los mismos procesos que regulan la temperatura corporal central (TCC) son responsables de la termorregulación durante el ejercicio.

En los momentos de termorregulación más eficiente se puede observar mayor rendimiento aeróbico, ej. En ciclistas hay mayor rendimiento aeróbico (potencia máxima) por la tarde (6 pm) que por la mañana (6 am), el ejercicio concéntrico con alta capacidad mitocondrial parece mejorar en la fase activa tardía. La tendencia en el rendimiento anaeróbico y fuerza muscular, muestra que el rendimiento máximo tiende a ser elevado a horas de la tarde. Esto también tiene que ver con el patrón rítmico del cortisol que alcanza su pico máximo temprano por la mañana (7 am), desencadenada por estímulos luminosos (luz del sol), hay una supresión en la liberación a las 12 am y a las 00:00 h se encuentra la menor concentración basal. El cortisol y otros glucocorticoides generan un estado catabólico del tejido muscular, por eso, el ejercicio anaeróbico y de fuerza convendrían realizarse por la tarde, cuando los niveles de cortisol disminuyen.

El estudio concluye que, el conocimiento de la ritmicidad circadiana general de la termorregulación es una herramienta importante en la planificación del ejercicio en personas sanas. La implementación del ejercicio a últimas horas de la noche podría tener un efecto negativo a corto plazo en la calidad del sueño. En personas con alguna enfermedad metabólica como diabetes, obesidad o síndrome metabólico, conviene que realicen ejercicio físico antes de comer, ya que mejora significativamente el control de la glucosa en sangre y el metabolismo de los lípidos, porque como se habló en puntos anteriores, el ritmo de absorción normal de los macronutrientes con mayor tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina se da durante las primeras horas del día, al igual que la expresión máxima de PEPT1 (transportador de péptidos 1) para una absorción más eficiente de proteínas. Finalmente, la absorción de TGL es mayor a mitad del día. Por supuesto, se debe individualizar al paciente según su contexto.

El estudio de Gabriel y Zierath (2019) "Ritmos circadianos y ejercicio: reajustar el reloj en enfermedades metabólicas" evalúa el potencial terapéutico del ejercicio en relación a los ritmos circadianos. Menciona que el ejercicio es un potente modulador del metabolismo del músculo esquelético y está claro que el músculo tiene un fuerte perfil circadiano ya que tiene muchos genes controlados por reloj, razón por la cual, la capacidad de ejercicio fluctúa a lo largo del día.

La alteración del reloj central puede desregular el metabolismo del músculo esquelético y alterar la forma en que un individuo responde al ejercicio. Una alteración

en términos del músculo esquelético produce RI, obesidad, disminución de GLUT4 (transportador de glucosa al músculo independiente de insulina), alteración de la captación de glucosa mediada por la insulina, se reduce la glucosa anaeróbica y la respiración mitocondrial. La capacidad oxidativa reducida del músculo esquelético se asocia con disminución del rendimiento en el ejercicio y el desarrollo de DM2. Como se habló anteriormente, el estilo de vida moderno, comer con mucha frecuencia en el día, comer tarde, estar bajo mucha luz artificial por la noche que suprime la producción de melatonina, dormir a deshoras y no realizar actividad física es lo que produce arritmia circadiana (alteración del reloj central y los relojes periféricos) y, por lo tanto, alteraciones en el metabolismo.

La inactividad física altera el reloj, por el contrario, la actividad física modula el reloj molecular en el músculo esquelético afectando tanto la amplitud como la fase de los ritmos circadianos. En humanos, la función mitocondrial alcanza su punto máximo a finales de la tarde, por lo tanto, cronometrar series de ejercicio para que coincidan con el periodo de dinámica mitocondrial podría aumentar los efectos agudos del ejercicio en términos de absorción de los sustratos y su utilización.

Esta revisión argumenta que, los ejercicios de resistencia, fuerza y alta intensidad (anaeróbicos) son la forma de ejercicio más susceptibles a ritmos diurnos, en parte debido al rendimiento neuromuscular que puede ser mejorada con la aclimatación. La fuerza máxima casi siempre se muestra como mayor por la tarde, entre las 4 y 8 pm, y más baja por la mañana. En cuanto a los ejercicios de potencia máxima y media, suelen haber picos por la tarde y noche, y para los ejercicios aeróbicos los resultados son inconsistentes, podría decirse que el ejercicio aeróbico sea mejor por la mañana, ya que, el nivel de noradrenalina en el ejercicio es mayor por la mañana que por la tarde, y en hombres sanos, la concentración de testosterona y cortisol son mayores a las 8 am que cerca de la tarde noche o noche (22 h).

También explican que la temperatura de los músculos esqueléticos tienen un efecto multifactorial sobre los procesos metabólicos locales y de eficiencia contráctil. El recambio de ATP, el consumo de fosfocreatina y la velocidad de conducción de las fibras aumentan con el aumento de la temperatura del músculo durante la producción de potencia máxima.

La temperatura actúa como zeitgeber en la mayoría de los mamíferos. El músculo responde fuertemente a la sincronización por temperatura controlada por los núcleos supraquiasmáticos (SCN). La respuesta termorreguladora al ejercicio oscila a lo largo de ciclo circadiano con la aparente reducción en la capacidad de disipar el calor corporal central por la mañana en comparación por la tarde. Esto podría ser determinante para mayor rendimiento por la tarde en comparación por la mañana. Sin embargo, este estudio coincide con el de Haupt et. al (2019) en que, en términos de mejorar la salud, sería más óptimo realizar ejercicio durante el horario de la luz solar para potenciar sus beneficios, ya que la regulación fisiológica de la glucosa y los triglicéridos es un factor importante de los ritmos diurnos en general y la respuesta diurna al ejercicio. Realizar ejercicio al aire libre y aumentar la exposición a la luz solar del día podría ser un potenciador aditivo del sueño, y esto es importante, porque la falta de sueño nocturno es causal del síndrome metabólico.

Schonke et.al 2020 en su revisión “Ritmos circadianos y ejercicio en la salud cardiometabólica”, explican que el ejercicio regular y la actividad física son la piedra angular de la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiometabólicas generalizadas como la obesidad, la diabetes tipo 2 (DT2) y las enfermedades cardiovasculares. A nivel celular y molecular, prácticamente todos los procesos desregulados en la enfermedad e involucrados en la respuesta y adaptación del cuerpo al entrenamiento físico se encuentran en una fase posterior de los relojes biológicos de los tejidos y su alineación dentro del cuerpo.

Al investigar el impacto transcripcional del entrenamiento físico en un estado de alteración circadiana, identificaron que el entrenamiento en intervalos de alta intensidad era capaz de compensar las consecuencias negativas del deterioro del sueño. En particular, el entrenamiento físico revirtió la inducción de un perfil transcripcional proinflamatorio inducido por cinco noches de restricción del sueño en hombres sanos. Este trabajo destaca la importancia de unos ritmos circadianos robustos para el mantenimiento de la salud cardiometabólica y apunta a la capacidad del ejercicio para realinear estos ritmos en caso de que se vean alterados por la falta de sueño, el desfase horario, el trabajo por turnos o la exposición a la luz durante la noche.

Optimizar las recomendaciones de estilo de vida para incluir el “mejor” momento para hacer ejercicio tiene un gran potencial para maximizar la eficacia del entrenamiento físico en el manejo de la salud, solo o en combinación con tratamientos farmacológicos. Como los estudios en humanos a gran escala aún son limitados en este momento, la recomendación actual sigue siendo: cualquier ejercicio en cualquier momento del día es (probablemente) mejor que ningún ejercicio, pero podría ser mejor mantener constante el tiempo de ejercicio.

III. MÉTODO

Es una revisión sistemática, ya que se realizó a través de la consulta de documentos validados científicamente, referidos a los Ritmos Circadianos, la Alimentación Restringida en el Tiempo como patrón alimentario, y el Ejercicio en relación a los ritmos circadianos fisiológicos y conductuales, como nuevas herramientas para el tratamiento del síndrome metabólico de los últimos 20 años a escala mundial.

III.1 Tipo de estudio

Descriptivo porque se medirá de manera independiente las variables a través de una revisión sistemática

- Alteración de los componentes del síndrome metabólico
- Ritmos circadianos
- Práctica Ejercicio físico
- Alimentación restringida en el tiempo como patrón de ayuno intermitente

Correlacional: Mide el grado de relación que existe entre las variables medidas según diferentes autores

En el presente trabajo de investigación, sobre los aportes de la fisiología circadiana, se intentará demostrar que la desalineación de los ritmos biológicos podría ser causal del síndrome metabólico al afectar sus componentes, y como la ingesta de los alimentos y la práctica del ejercicio en el momento adecuado del día, en consonancia con estos ritmos, podrían reajustar los relojes internos y revertir los procesos cardiometabólicos. Esto se hará brindando conocimientos, a partir de un análisis sistemático, teniendo como meta contribuir de información relevante a todo profesional del área de la Educación Física.

El proceso para seleccionar cada una de las investigaciones fue: planteamiento de diversos criterios de inclusión y exclusión para escoger los diseños experimentales y no experimentales que estuvieran más acordes con las variables. Luego se continuó con la lectura de cada uno de los resúmenes (“abstracts”) para conocer si la información estaba relacionada con la temática a desarrollar en el presente trabajo.

En caso de que lo estuviera, se leía el texto completo para verificar las variables, el diseño y los procedimientos y así determinar la inclusión del mismo a la muestra final.

III.2 Diseño

Según la intervención del investigador, es no experimental, porque no se manipulan intencionalmente las variables de estudio. Se midieron las variables de manera independiente, para luego relacionarlas. La técnica de investigación aplicada, fue el análisis de documentos de bibliografía especializada e investigaciones entre los años 2004 y 2023.

III.3 Hipótesis

H1: La mayoría de los autores analizados en una revisión bibliográfica sistemática, entre (2004 y 2023) determinan la eficacia del restablecimiento de los ritmos circadianos, a través de la práctica de ejercicio físico y la alimentación restringida en el tiempo en determinado momento del día, como tratamiento del síndrome metabólico.

III.4 Definición de las Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Componentes de síndrome metabólico	<p>Es el nombre de un grupo de factores de riesgo de enfermedad cardiaca, diabetes y otros problemas de salud. Los componentes son:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Circunferencia de cintura: >102 cm en hombres o > 88 cm en mujeres •Triglicéridos: $\geq 1,69$ mmol/l (150 mg/dl) •Colesterol HDL: <1,04 mmol/l (40 mg/dl) en hombres o <1,30 mmol/l (50 mg/dl) en mujeres •Presión arterial: $\geq 130/85$ mmHg •Glucosa plasmática en ayunas: $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) <p>Si tiene al menos tres de ellos, se llama síndrome metabólico.</p>	Análisis documental
Ritmo circadiano	<p>Los ritmos circadianos son cambios físicos, mentales y conductuales que siguen un ciclo de 24 horas. Estos procesos naturales responden, principalmente a la luz y la oscuridad, y afectan a la mayoría de los seres vivos, incluidos los animales, las plantas, los insectos y los microbios.</p>	

Alimentación restringida en el tiempo	Es un tipo de patrón de ayuno intermitente, donde las ventanas de alimentación se reducen de 4 a 10 horas durante el día. Es un enfoque de intervención conductual emergente basado en la comprensión del papel de los ritmos circadianos en la fisiología y el metabolismo.	
Práctica de ejercicio físico	El ejercicio físico es cualquier movimiento voluntario realizado por los músculos, que gasta energía extra, además de la energía que nuestro cuerpo consume y necesita para mantener la vida o actividad basal (dormir, respirar, procesos metabólicos).	

Tabla n°5. Definición de las variables objeto de estudio

III.5 Población y muestra

La población sometida a estudio está constituida por artículos bibliográficos científicos que presenten investigaciones y casos con síndrome metabólico y comorbilidades asociadas en relación a los ritmos circadianos, la alimentación restringida en el tiempo y el ejercicio en un momento determinado del día.

De la búsqueda de la base de datos PubMed, un total de 820 estudios fueron encontrados. Luego de una revisión de títulos, 761 fueron excluidos por relacionar el ritmo circadiano y la alimentación restringida en el tiempo con otras patologías distintas al objeto de revisión, y porque no presentaban casos de ejercicio físico en relación a los ritmos circadianos. Los resúmenes de 59 estudios fueron revisados con detalles puesto que se consideraron potencialmente elegibles. De los anteriores se descartaron 21 estudios, por criterio metodológico, solamente 38 cumplían con todos los criterios de inclusión que fueron los utilizados para esta revisión, de los cuales, 20 fueron evaluados.

La muestra comprende artículos que cumplan los siguientes criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Artículos con nombres de autor/es y año.
- Investigaciones hechas en distintas partes del mundo.
- Investigaciones realizadas entre los años 2004 y 2023.

- Artículos de ritmo circadiano en relación al síndrome metabólico y comorbilidades asociadas.
- Artículos de TRF en relación al síndrome metabólico y comorbilidades asociadas.
- Artículos de ejercicio físico en relación al ritmo circadiano y el síndrome metabólico.
- Todos los artículos debían aportar los efectos provocados a nivel metabólico.
- Estudios en animales, transferibles y no invasivos en humanos.

Criterios de exclusión

- Artículos o trabajos de investigación que relacionen las alteraciones en el ritmo circadiano con otras patologías metabólicas.
- Artículos o trabajos que traten de otros patrones de ayuno intermitente. En esta revisión se evaluó la TRF específicamente.
- Artículos o trabajos de investigación que solo traten de ejercicio físico sin tener en cuenta los ritmos circadianos o que se asocien a otras patologías.
- Investigaciones anteriores al año 2000.
- Artículos sin nombre de autor/es y año.
- Estudios en humanos y animales, no transferibles.
- Artículos anónimos.
- Artículos que no se puedan encontrar de manera gratuita en la web.

III.6 Técnicas e instrumentos para la recolección de datos

Para la recolección de información se utilizó Google Académico, el cual direccionó el trabajo investigativo a diferentes fuentes de publicación:

- Pubmed.
- Sci-Hub
- Editoriales médicas.
- Revistas digitales científicas.

Los términos de búsqueda utilizados fueron:

- Ritmo circadiano
- Circadian Rythm
- Metabolic Syndrome
- TRF
- Alimentación restringida en el tiempo
- Ayuno intermitente
- Intermittent Fasting
- Síndrome metabólico
- Diabetes tipo 2
- Obesidad
- Resistencia a la insulina
- Hipertensión
- Hiperlipidemia
- Ejercicio físico

III.7 instrumentos de medición y recolección de datos

Los datos se recopilaron en tablas elaboradas con el asesoramiento de la tutora disciplinar. Las mismas permitieron recolectar los datos más relevantes para el presente estudio.

Autor	Año	Título

Tabla n°6. Distribución según autor, año y título del estudio.

Ritmo circadiano	Alimentación restringida en el tiempo (TRF)	Ejercicio físico

Tabla n°7. Análisis de las variables de investigación.

								Conclusiones
Glucosa en ayunas	Insulina en ayunas	IMC	TGL	HDL	PAS	PAD	CC	

Tabla nº8. Análisis de las alteraciones en los componentes del SM y las conclusiones.

IV.PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

IV.1 Alteración de los componentes del síndrome metabólico

IV.1.1 Alteración del HDL

Alteración de HDL con ejercicio	fi	Fr
si	0	0%
no	0	0%
No se midió	20	100%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°12. Alteración del HDL con ejercicio



Gráfico n°1. Alteración del HDL con ejercicio

Del 100% de los trabajos revisados, solo 3 analizaron el ejercicio físico en relación al ritmo circadiano y síndrome metabólico, pero estos estudios no se evaluó las alteraciones en HDL con relación al ejercicio físico.

En el resto de los estudios analizados, tampoco observaron el impacto del ejercicio sobre el HDL.

Alteración de HDL Con TRF	fi	Fr
si	2	10%
no	2	10%
No se midió	16	80%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°13. Alteración del HDL con TRF

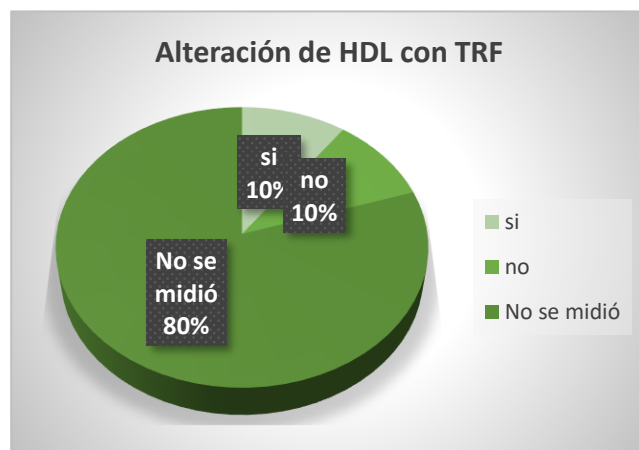


Gráfico n°2. Alteración del HDL con TRF

Se observa que un total de 8 estudios, de los 20 analizados en esta revisión, evaluaron la alimentación restringida en el tiempo (TRF) en torno al síndrome metabólico o a uno o más de sus componentes. Con respecto a las lipoproteínas de alta densidad (HDL):

- 4 estudios de TRF no lo midieron
- En 2 hubo un cambio significativo en HDL con alimentación restringida en el tiempo
- En los otros 2, las diferencias no de este parámetro no fueron significativas con una intervención TRF.

Alteración de HDL Con respecto al RC	fi	Fr
si	5	25%
no	0	0%
No se midió	15	75%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°14. Alteración del HDL con respecto al ritmo circadiano



Gráfico n°3. Alteraciones del HDL con respecto al RC

De la observación de 20 estudios, un total de 9 evaluaron el ritmo circadiano en animales y humanos, 4 de ellos no analizaron este parámetro. Los 11 estudios restantes no abordaron el ritmo circadiano.

En 5 estudios se encontró una evidencia mixta sobre el ritmo del HDL:

- 1 de esos estudios sostiene que no hay un ritmo para el HDL.
- 1 sostiene que los ritmos circadianos influyen en la homeostasis de los lípidos y que el HDL tiene patrón diurno.
- 3 sostienen que el HDL tiene un patrón diurno, siendo más alto por la noche.

IV.1.2 Alteración del Glucosa en ayunas

Alteración de la glucosa en ayunas con el ejercicio	fi	Fr
si	2	10%
no	0	0%
No se midió	18	90%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°15. Alteración de la glucosa en ayunas con el ejercicio

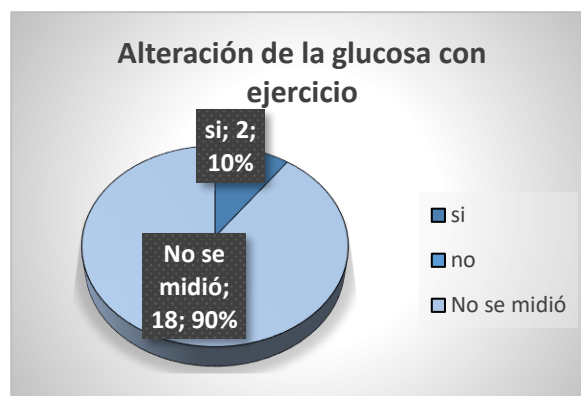


Gráfico n°4. Alteración de la glucosa en ayunas con el ejercicio

Se observa en el 10% de los trabajos analizados con respecto al ejercicio físico, que este impacta en los niveles de glucosa en ayunas. Dos de los estudios mencionan que una alteración en el músculo esquelético afecta la tolerancia a la glucosa matutina y uno de ellos no evaluó la glucosa en ayunas, pero hace mención que una noche de mal sueño producto a la exposición a la luz brillante artificial, que suprime los niveles de melatonina, afecta los transportadores de glucosa GLUT4 independiente de la insulina en el músculo esquelético, por tanto, se deduce que podría afectar la glucosa en ayunas.

Alteración de la glucosa Con TRF	fi	Fr
si	6	30%
no	1	5%
No se midió	13	65%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°16. Alteración de la glucosa con TRF

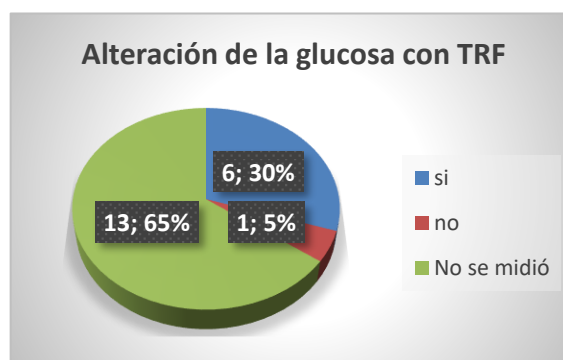


Gráfico n°5. Alteración de la glucosa en ayunas con TRF

La alteración de la glucosa en ayunas es uno de los parámetros más analizados en esta revisión. Se puede observar en los estudios que evaluaron la alimentación restringida en el tiempo (TRF):

- En un estudio TRF mejoró significativamente la glucosa en ayunas (reducción del 5%).
- En 3 de los trabajos se revirtió la intolerancia a la glucosa matutina con TRF como intervención dietética.
- En 2 de ellos hubo una mejora, aunque no significativa. Esto puede darse por una mejora en la sensibilidad a la insulina como veremos en la tabla nº20.
- En un solo trabajo no hubo alteraciones en la glucosa matutina, pero sí en la sensibilidad a la insulina, lo que puede explicar este fenómeno.
- Los estudios restantes no evaluaron TRF.

Alteración de la glucosa Relación al RC	fi	Fr
si	9	45%
no	0	0%
No se midió	11	55%
Total de estudios	20	100%

Tabla nº17. Alteración de la glucosa en ayunas con relación al RC

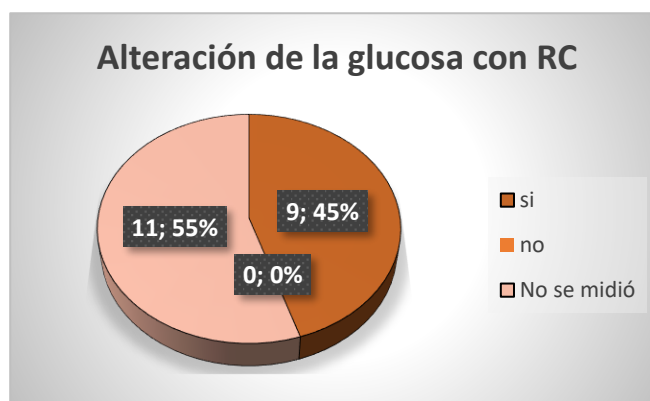


Gráfico nº6. Alteración de la glucosa con relación al RC

De la observación de 9 estudios relacionados con el ritmo circadiano, se puede ver que la tolerancia a la glucosa tiene un fuerte patrón circadiano. Aunque 3 de estos estudios no la evaluaron de manera específica, corroboran esta afirmación en base a otros análisis. Los 11 trabajos restantes no evaluaron ritmos circadianos.

Los estudios sobre ritmo circadiano en relación a la salud metabólica, han podido comprobar que la tolerancia a la glucosa es mayor por la mañana en los seres humanos sanos y que una alteración en este ritmo, producto de comer a deshoras durante la noche biológica, de la falta de ejercicio físico, exponerse a la luz brillante por la noche y dormir a destiempo se convierte en un causal directo del síndrome metabólico, la obesidad, la DM2 y la resistencia a la insulina, un estado de prediabetes y componente del síndrome metabólico. La razón de esta alteración se da porque la respuesta de glucosa postprandial es más elevada cuando se ingieren los alimentos de noche, la luz brillante suprime la melatonina y esto afecta la glucosa sérica, la falta

de ejercicio altera la absorción de glucosa por parte del músculo esquelético y la falta de sueño o sueño a destiempo altera la glucosa al despertar, pudiendo alcanzar niveles supra fisiológicos.

IV.1.3 Alteración de la Insulina en ayunas

Alteración de los niveles de insulina con el ejercicio	fi	Fr
si	2	14%
no	0	0%
No se midió	18	86%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°18. Alteración de la insulina en ayunas con el ejercicio

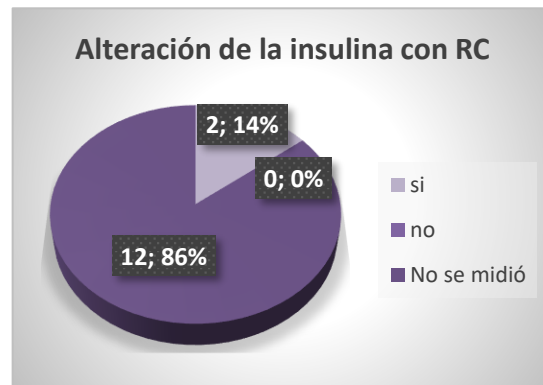


Gráfico n°7. Alteración de la insulina en ayunas con ejercicio

Desde hace tiempo se conoce que el ejercicio físico impacta sobre los receptores de insulina en el músculo esquelético y que el sedentarismo contribuye a la disminución de las fibras musculares, a una reducción de la capacidad oxidativa y a resistencia a la insulina a nivel del músculo y del todo el cuerpo en general.

De la totalidad de los estudios que evaluaron el ejercicio físico sobre los componentes del síndrome metabólico, se encontró en 2 de ellos, que una alteración en el músculo esquelético produce resistencia a la insulina y en los 18 restantes no se evaluó este parámetro.

Alteración de los niveles de insulina con TRF	fi	Fr
si	7	35%
no	0	0%
No se midió	13	65%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°19. Alteración de la insulina en ayunas con TRF

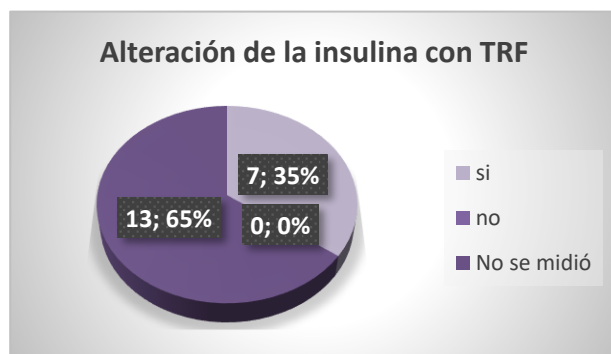


Gráfico n°8. Alteración de la insulina TRF

Los 8 estudios realizados sobre la alimentación restringida en el tiempo (TRF) como tratamiento para el SM y sus comorbilidades encontraron respuestas fisiológicas similares a lo que sucede con la glucosa en ayunas. En uno de ellos no se evaluó este parámetro de forma específica, pero es coincidente con los resultados de los 7 restantes que se detallan a continuación:

- En 1 de ellos, la insulina en ayunas se redujo significativamente (21%) con la TRF como intervención dietética.
- En otro, evaluaron la insulina en ayunas con distintos desafíos energéticos (tipos de dieta) bajo el patrón TRF y arrojó una mejora notable en la sensibilidad a la insulina.
- En 4 estudios se encontró una mejora en la sensibilidad a la insulina y la capacidad de respuesta de las células B del páncreas
- En 1 de ellos realizado a hombres prediabéticos, no solo mejoró la sensibilidad a la insulina matutina sino también, la insulina postprandial.
- 12 trabajos no se trataron de TRF.

Alteración de los niveles de insulina con RC	fi	Fr
si	6	30%
no	0	0%
No se midió	14	70%
Total de estudios	20	100%

Tabla nº20. Alteración de la insulina en ayunas con RC

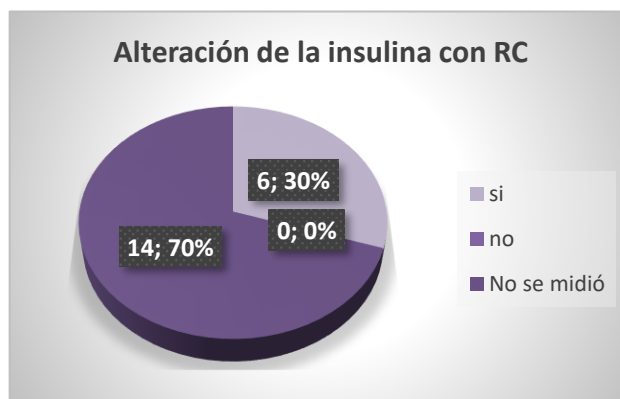


Gráfico n°9. Alteración de los niveles de insulina RC

La sensibilidad a la insulina, al igual que la glucosa, tiene un fuerte patrón diurno. Los estudios sobre ritmo circadiano en humanos muestran que la sensibilidad a la insulina es mayor durante las primeras horas del día hasta las primeras horas de la tarde, así, como la capacidad de respuesta de las células B-pancreáticas. La insulina se encuentra más elevada a primera hora del día, por esta razón, la glucemia en ayunas

resulta normal (entre 62 y 88 mg/dl). Los 6 estudios sobre ritmo circadiano analizados arrojaron los siguientes resultados:

- 3 estudios muestran que la sensibilidad a la insulina controlada por el reloj central maestro (SCN) es mayor por la mañana.
- 2 arrojaron que la supresión de melatonina por la noche y la falta de sueño provoca una alteración en los niveles de insulina y una reducción del 20%.
- 1 de ellos afirma que la desalineación circadiana eleva la insulina a niveles supra fisiológicos, como se puede ver en los diabéticos cuya sensibilidad a la insulina es mejor por la noche que por la mañana (estado patológico).

IV.1.4 Alteración del IMC

Alteración del IMC con el ejercicio	fi	Fr
si	0	0%
no	0	0%
No se midió	20	100%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°21. Alteración del IMC con ejercicio

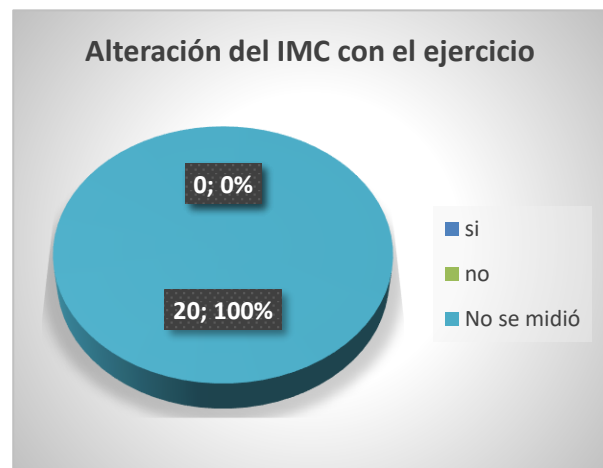


Gráfico n°10. Alteración del IMC con ejercicio

Se observa que en el 100% de los trabajos analizados, de los cuales 3 se refirieron a la práctica de ejercicio, no evaluaron el IMC con relación al ejercicio físico, aunque como comentario, es conocido que el ejercicio físico es una recomendación global para disminuir el IMC. Los 17 trabajos restantes no hicieron referencia al ejercicio físico.

Alteración del IMC TRF	fi	Fr
si	7	35%
no	0	0%
No se midió	13	65%
Total de estudios	20	100%

Tabla nº22. Alteración del IMC con TRF

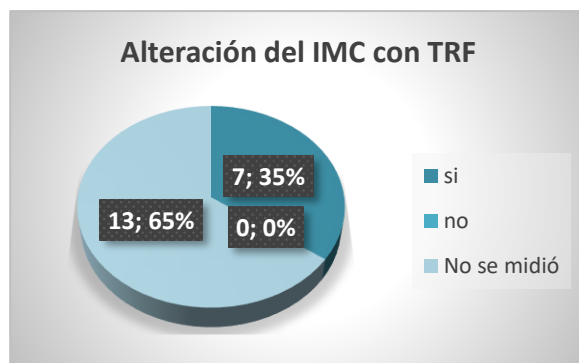


Gráfico nº11. Alteración de IMC con TRF

La TRF como intervención dietética para el tratamiento del síndrome metabólico y sus comorbilidades asociadas se muestra novedosa y efectiva para disminuir el IMC y la grasa visceral y aumentar la masa magra a expensas de la masa grasa. De los 20 estudios analizados, 13 no midieron este parámetro y 7 arrojaron resultados favorables:

- En 2 estudios se redujo el 3% del peso corporal con TRF.
- En 2 resultó en mayor pérdida de peso con una alimentación restringida en el tiempo vs las personas que comieron a cualquier hora del día.
- En 1 resultó en una medida eficaz para la reducción del IMC.
- En 1 provocó una diferencia significativa en la pérdida de peso y además previno el aumento de peso.
- En 1 realizado en ratones hubo una reducción significativa de la masa grasa a expensas de la masa magra.

Alteración del IMC respecto al RC	fi	Fr
si	7	35%
no	0	0%
No se midió	13	65%
Total de estudios	20	100%

Tabla nº23: Alteración de IMC con respecto a RC

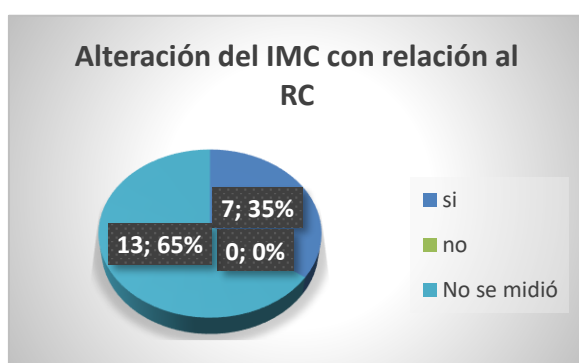


Gráfico nº12. Alteración de IMC con respecto a RC

De lo observado en 7 estudios sobre RC se puede mencionar que:

- La desalineación circadiana produce resistencia a la insulina en el tejido adiposo conduciendo a un desequilibrio en el almacenamiento de energía en WAT
- Altera la expresión de algunas adipocinas como leptina, resistina y adiponectina que contribuye a la homeostasis energética.
- La desincronización reduce la flexibilidad metabólica en el tejido adiposo. Frente a desafíos energéticos, el cuerpo no es capaz de producir energía a partir de los ácidos grasos de manera rápida.
- La alteración en el sueño, provocada por la desalineación circadiana se asocia con más IMC.

IV.1.5 Alteración de TGL

Alteración de TGL con ejercicio	fi	Fr
si	2	10%
no	0	0%
No se midió	18	90%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°24. Alteración de TGL con ejercicio

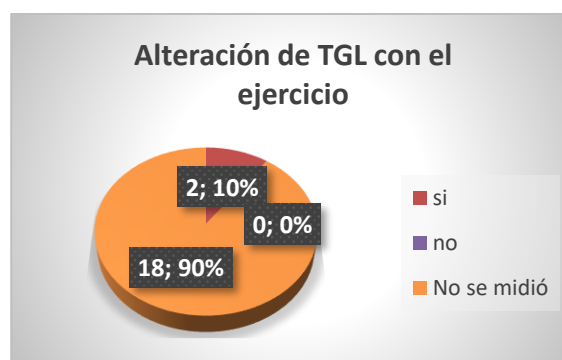


Gráfico n°13. Alteración de TGL con ejercicio

De 3 estudios que evalúan el ejercicio físico en esta revisión, solo 2 evaluaron este parámetro mencionando que el ejercicio diurno contribuye a la mejora fisiológica de los TGL ya que tienen un patrón diurno (como veremos en la Tabla n° 26). Por la noche hay poca absorción de los TGL por parte del músculo esquelético.

Alteración de TGL con TRF	fi	Fr
si	6	30%
no	0	0%
No se midió	14	70%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°25. Alteración de TGL con TRF

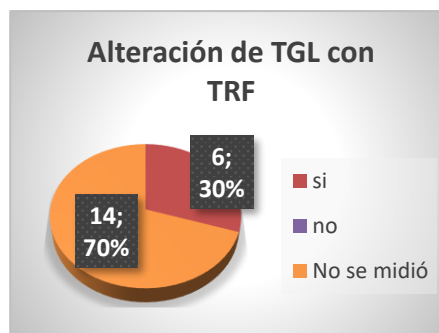


Gráfico n°14. Alteración de TGL con TRF

Del total de estudios analizados para TRF, se observa que la alimentación restringida en el tiempo durante 6, 8 y 12 semanas es efectiva para reducir significativamente los TGL. Los resultados arrojados fueron los siguientes:

- En 2 estudios hubo una reducción significativa de TGL.
- En un estudio realizado en ratones, la reducción de TGL fue del 53%.
- En humanos encontraron una reducción del 2% y del 40% en el protocolo TRF.
- En uno de los estudios, hubo un aumento de TGL mediado por una mayor lipólisis del tejido adiposo en primera instancia. Este aumento no se considera patológico ya que después hay uso de los mismos como fuente energética mediada por la b-oxidación y su consecuente reducción.

Alteración de TGL con RC	fi	Fr
si	5	25%
no	0	0%
No se midió	15	75%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°26. Alteración de TGL con TRF

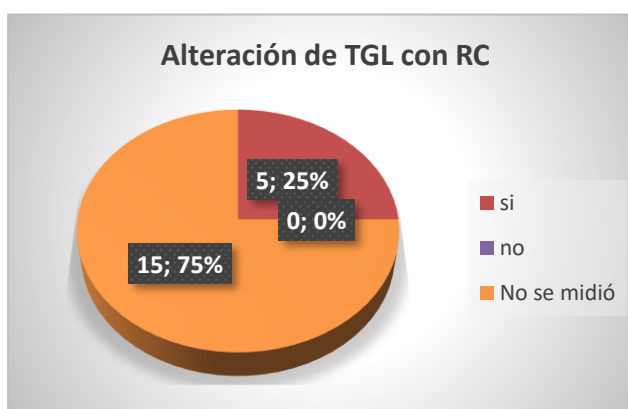


Gráfico n°15. Alteración de TGL con relación al RC

De un total de 9 estudios sobre el ritmo circadiano en los parámetros del síndrome metabólico, 5 mencionan que la desalineación circadiana afecta de manera considerable los TGL séricos, incluso contribuyendo al desarrollo de otras patologías

como la esteatosis hepática no alcohólica (NALDF). De los resultados arrojados se puede ver que:

- Los TGL postprandiales son mayores después de una comida por la noche que por la misma comida por la mañana.
- Que la exposición a la luz brillante por la noche, que causa desalineación en los ritmos circadianos por supresión de melatonina, conduce a una elevación de TGL.
- Que los TGL responden a una variación diurna.
- Que relojes desalineados provocan una acumulación patológica de TGL hepáticos y esto conduce a aumento de grasa visceral y riesgo de NALDF-
- La resistencia a la insulina también tiene como causa la desalineación circadiana y se asocia a TGL más elevados.

IV.1.6 Alteración de PAS

Alteración de la PAS con ejercicio	fi	Fr
si	1	5%
no	0	0%
No se midió	19	95%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°27. Alteración de la PAS con ejercicio

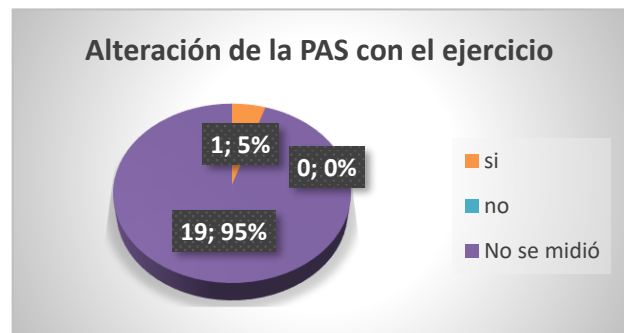


Gráfico n°16. Alteración de la PAS con ejercicio

De lo observado en uno de los estudios relativos al ejercicio físico, el ejercicio reduce la PA posterior a la sesión (hipotensión posterior al ejercicio, PEH) y, además, la práctica de ejercicio físico durante el día mejora la calidad de sueño y la PA.

Alteración de la PAS con TRF	fi	Fr
si	4	20%
no	0	0%
No se midió	16	80%
Total de estudios	20	100%

Tabla nº28. Alteración de la PAS con TRF

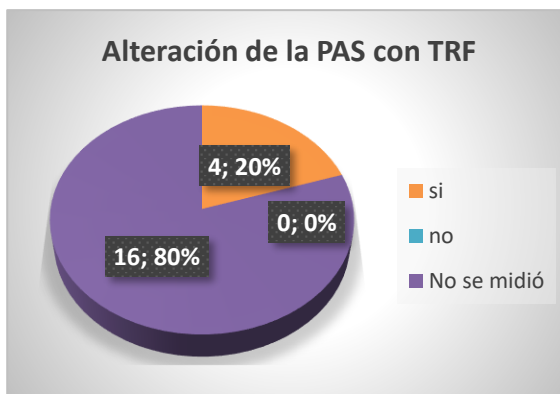


Gráfico nº17. Alteración de la PAS con TRF

La intervención dietética TRF en la presión arterial sistólica como componente del MetSy, resulta prometedora en 4 estudios relacionados con la alimentación restringida en el tiempo. De los resultados se puede ver:

- Reducción entre 2,3 y 11 mmHg (una reducción entre 5 y 10 mmHg reduce significativamente la mortalidad por ACV y ECV).
- Reducción del 4%.
- Reducción de la PA y riesgo de daño en el músculo cardíaco.
- Aumento de la resistencia al estrés del músculo cardíaco.
- Reducción de la PAS aunque el peso de los participantes se mantenga constante.

Alteración de la PAS con RC	fi	Fr
si	4	20%
no	0	0%
No se midió	16	80%
Total de estudios	20	100%

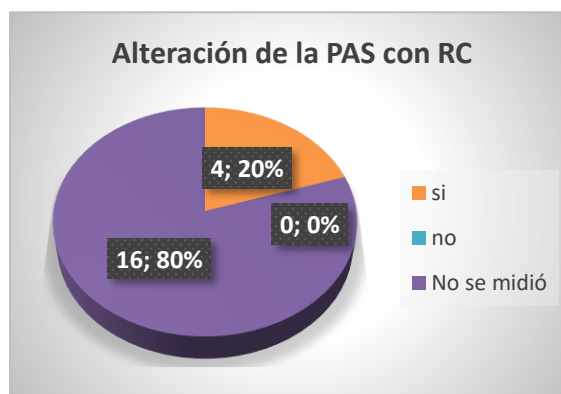


Tabla nº29. Alteración de la PAS respecto al RC Gráfico nº18. Alteración de la PAS respecto al RC

La PA es uno de los componentes con más marcado perfil circadiano. Por la mañana, la PA tiende a ser más alta por influencia del cortisol (la luz del amanecer estimula la glándula pituitaria para que se segregue cortisol, hormona que responde

principalmente a la luz) y noradrenalina, por la noche, la PA y el cortisol tienden a ser más bajos. Por esta razón, los estudios evaluados mencionan que:

- La PAS tiene variación diurna. Si los ritmos endógenos se encuentran desalineados, la PA nocturna no cae, provocando hipertensión nocturna sin caída.
- La luz artificial por la noche altera la PAS matutina, dado que, por la noche, esta luz aumenta cortisol y puede provocar que no haya una caída de la PA nocturna (sobre todo en hipertensos y personas con MetSy), proceso que se denomina “inmersión”.
- La resistencia a la insulina mediada por desalineación circadiana, eleva la PA, dado que niveles elevados de insulina sérica provoca que los riñones retengan sodio y esto eleve la PA.
- De 20 estudios, solo 4 evaluaron la PAS.

IV.1.7 Alteración de PAD

Alteración de la PAD con ejercicio.	fi	Fr
si	0	0%
no	0	0%
No se midió	20	100%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°30. Alteración de la PAD con ejercicio

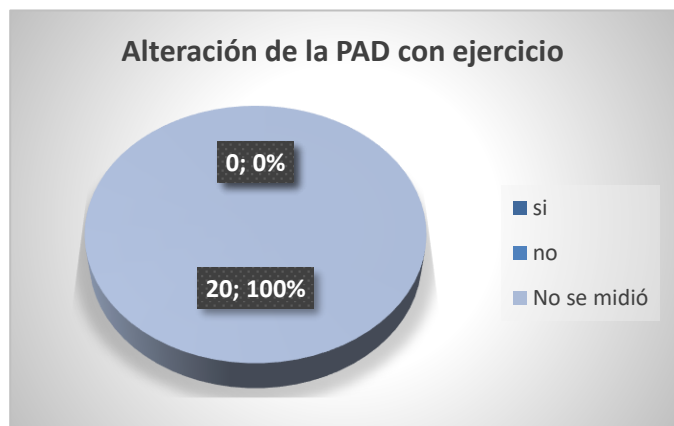


Gráfico n°19. Alteración de la PAD con ejercicio

Ningún estudio del total analizados en esta revisión, evaluaron la presión arterial diastólica con respecto al ejercicio.

Alteración de la PAD con TRF	fi	Fr
si	4	20%
no	0	0%
No se midió	16	80%
Total de estudios	20	100%

Tabla nº31. Alteración de la PAD con TRF

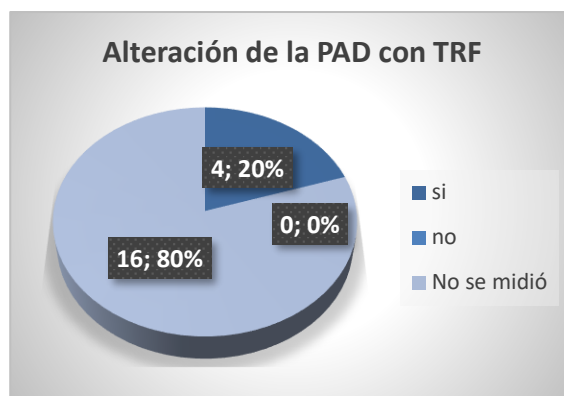


Gráfico nº20. Alteración de la PAD con TRF

Al igual que como se analizó en la Tabla nº 28, los mismos 4 estudios que estudiaron la PAS, estudiaron la PAD. Los resultados reportados para TRF sobre la PAD fueron los siguientes:

- Reducción entre 1,5 a 10 mmHg con intervención TRF
- Reducción del 8%
- En un protocolo TRF donde estudiaron algunos componentes del síndrome independiente de la pérdida de peso, encontraron que la PAD disminuyó, aunque el peso de los participantes se mantuviera constante.

Alteración de la PAD con RC	fi	Fr
si	0	0%
no	0	0%
No se midió	20	100%
Total de estudios	20	100%

Tabla nº31. Alteración de la PAD con RC

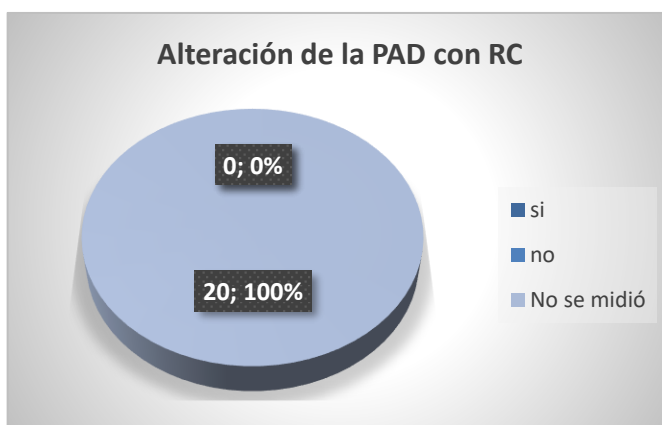


Gráfico nº21. Alteración de la PAD respecto al RC

Ningún estudio del total analizados en esta revisión, evaluaron la presión arterial diastólica con respecto a los ritmos circadianos.

IV.1.8 Alteración de la CC

Alteración de la CC con ejercicio	fi	Fr
si	0	0%
no	0	0%
No se midió	20	100%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°32. Alteración CC con ejercicio

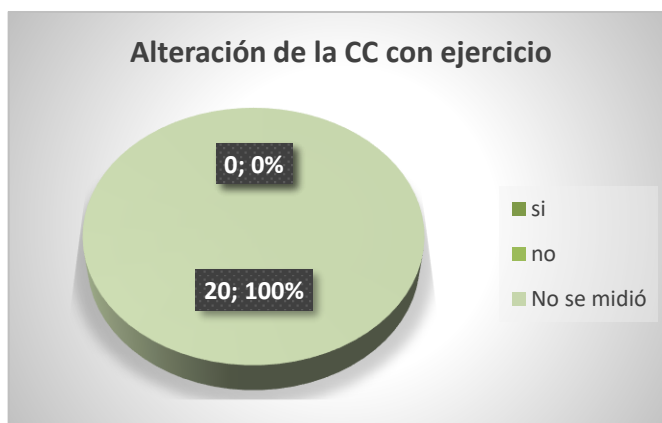


Gráfico n°22. Alteración CC con ejercicio

Ningún estudio del total analizados en esta revisión, evaluaron la circunferencia de cintura con relación al ejercicio físico.

Alteración de la CC con TRF	fi	Fr
si	5	25%
no	0	0%
No se midió	15	75%
Total de estudios	20	100%

Tabla n°33. Alteración de CC con TRF

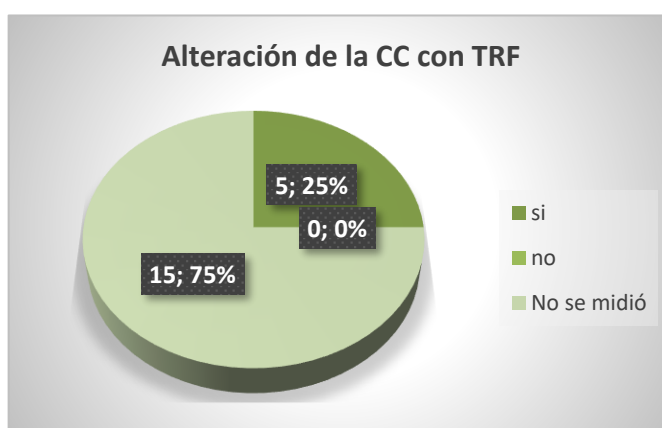


Gráfico n°23. Alteración de CC con TRF

Comer en consonancia con los ritmos circadianos endógenos, como en un patrón dietético de alimentación restringida en el tiempo al horario de la luz natural, es eficaz para la reducción de la CC. De los trabajos evaluados, solo 5 estudiaron este marcador y reportaron:

- Reducción del 8%.
- En varios ensayos controlados aleatorios en humanos hubo disminución de la CC.

- TRF es eficaz para reducir CC desde el inicio.
- En ratones, TRF hubo reducción de la acumulación de grasa visceral.

Alteración de la CC con RC	fi	Fr
si	4	20%
no	0	0%
No se midió	16	80%
Total de estudios	20	100%

Tabla nº34. Alteración de la CC con respecto al RC

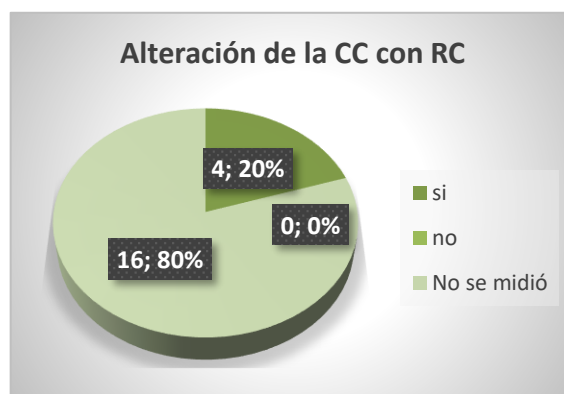


Gráfico nº24. Alteración de CC con RC

La desalineación circadiana se asocia con mayor IMC y CC, según 4 de los 20 estudios revisados en esta investigación. Se arrojaron los siguientes resultados:

- 3 estudios comprobaron que la exposición a la luz brillante de noche se asocia con mayor CC.
- El MetSy puede desarrollarse aún en personas con relojes circadianos desajustados y en ausencia de CC elevada.

IV.2 Respuesta a las hipótesis

Se acepta la H1 ya que la mayoría de los autores analizados en una revisión bibliográfica sistemática, entre (2004 y 2023) determinan la eficacia del restablecimiento de los ritmos circadianos a través de la práctica de ejercicio físico y la alimentación restringida en el tiempo en determinado momento del día, como tratamiento del síndrome metabólico.

V. CONCLUSIONES

El restablecimiento de los ritmos circadianos en relación al síndrome metabólico y sus comorbilidades, en conjunto, enfermedades crónicas no transmisibles (ENT) es una revisión sistemática que proporciona nuevas perspectivas para la prevención y el tratamiento no farmacológico de dichas enfermedades, orientada a todos los profesionales de la salud, incluido los profesores y licenciados en educación física.

Las ENT son responsables de grandes cargas socioeconómicas a nivel mundial y hasta ahora, el abordaje ha sido insuficiente a pesar del impacto del MetSy y sus comorbilidades en los individuos y la sociedad. Los tratamientos farmacológicos como antihipertensivos, estatinas, hipoglucemiantes y otros, son viables para mejorar la sintomatología, pero no remiten la raíz de la enfermedad que es multifactorial, y mucho menos, llegan a ser eficientes para este propósito si no son acompañados de un cambio global en el estilo de vida de la persona.

Las instituciones médicas oficiales, en realidad, sí aconsejan un cambio en la dieta y la práctica del ejercicio físico junto al tratamiento farmacológico, sin embargo, la epidemia de síndrome metabólico y sus comorbilidades asociadas como diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares continúan acrecentándose cada vez más. Las enfermedades no transmisibles (ENT) matan a 41 millones de personas cada año, lo que equivale al 74% de todas las muertes en el mundo. Las enfermedades cardiovasculares suponen la mayoría de las muertes por ENT (17,9 millones de personas cada año) y la diabetes (2,0 millones, incluidos los fallecimientos por nefropatía diabética). Esto nos da la pauta de que los tratamientos actuales no son eficaces y que debemos avanzar hacia un análisis más profundo de la biología humana.

Hasta la fecha, ninguna explicación ha revelado un mecanismo potencial que podría explicar los posibles factores que influyen en los componentes del síndrome metabólico y sus comorbilidades. Desde una perspectiva más holística o integral, tiene sentido fisiológico que puedan estar relacionados con la alteración circadiana que implica alteraciones en los relojes biológicos central y periférico. Reconocer este vínculo con la alteración circadiana brinda la oportunidad de profundizar en la comprensión de las vías fisiopatológicas que conducen al síndrome metabólico,

quizás, mejor llamado síndrome circadiano como sugieren algunos autores abordados en esta investigación.

Ampliando más profundamente, si entendemos que las distintas especies de seres vivos poseen un cronotipo biológico diferente, siendo los humanos una especie diurna, podremos confirmar que existe un momento óptimo del día para cada proceso fisiológico. Este hecho es bien conocido en la actualidad, gracias al Premio Nobel de Medicina 2017 por sus descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan los ritmos circadianos, un trabajo que ha sido clave para saber cómo se sincroniza nuestro reloj biológico interno con las diferentes fases del día e identificar los diferentes componentes moleculares que intervienen en este proceso. En este sentido, esta revisión sistemática responde a los interrogantes que inspiraron la investigación.

Todos los componentes del síndrome metabólico se ven alterados cuando los relojes biológicos internos no coinciden con los estímulos externos principales que regulan los genes circadianos, que son principalmente la luz, la ingesta de alimentos, la temperatura y el ejercicio. Por esta razón, es que la alimentación restringida en el tiempo (TRF) durante el horario de la luz solar, como patrón alimentario, resulta exitosa para el restablecimiento de los parámetros metabólicos como la glucosa sérica, la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y la digestión y absorción de todos los nutrientes. Además, es un patrón más adherente que la restricción calórica, que si bien, han sido comprobados sus beneficios, no es sostenible en el tiempo. El patrón TRF produce los mismos beneficios que la RC sin necesidad de restringir las calorías.

Los estudios muestran que los seres humanos tienen mayor tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina ante el estímulo de la glucosa, termogénesis de los alimentos, absorción y eliminación de los desechos durante las primeras horas del día y hacia las primeras horas de la tarde, y que, por la noche, estos procesos no son eficientes porque los procesos se dirigen hacia el ayuno, el descanso y la reparación dirigidos por la hormona melatonina. Las personas con obesidad, DM2 y MetSy suelen tener alteradas o suprimidas estas funciones. Por otro lado, y en razón de los mismos fundamentos, se ha podido comprobar que las personas que extienden su ventana de alimentación hacia más tarde por la noche (ventana de 12 a 15 h) tienen un IMC y CC más elevados.

La pérdida de sueño o el sueño a destiempo dada por la alteración circadiana, algo que también sucede en los trabajos por turnos o en el desfase horario por viajes en avión (trastorno del Jet lag), se correlaciona con un nivel de glucosa más elevado durante la mañana, disminución de la capacidad de las células beta del páncreas que producen insulina, mayor nivel de hormonas como grelina y leptina, alteración en la fase y amplitud de la hormona melatonina, falta de descenso nocturno de la PA, acumulación de TGL, inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial que disminuye la producción energética total del cuerpo, y esto compromete la integridad y función de las células de todos los tejidos.

Finalmente, aunque no hay muchos estudios que evalúen cual es la mejor hora para hacer ejercicio en torno a la salud (si en torno a la planificación del rendimiento deportivo), podemos deducir que la mejor hora para hacer ejercicio es durante el horario de la luz natural debido a que el cuerpo puede hacer un mejor uso de los sustratos y aprovechar el ambiente hormonal que influye en la actividad física como el cortisol, catecolaminas, testosterona y la temperatura corporal de las extremidades. Sin embargo, como está ampliamente demostrado en la literatura científica, el ejercicio físico es un requisito no negociable para la salud y el tratamiento de las enfermedades no transmisibles, ya que, produce sensibilidad a la insulina, mejora la oxidación de los sustratos, aumenta el gasto energético en reposo, mejora la composición corporal, mejora la presión arterial, regula los niveles de cortisol, produce mioquinas antiinflamatorias por lo que baja el estrés oxidativo, y mejora la calidad de sueño, sobre todo cuando se realiza al aire libre. Los dos órganos principales involucrados en el metabolismo energético durante el ejercicio son el músculo esquelético y el tejido adiposo. La liberación de mioquinas estimulada por el ejercicio permite la comunicación cruzada entre el músculo esquelético y el tejido adiposo, mediando parcialmente los efectos beneficiosos del ejercicio. En razón de todo esto, la conclusión final respecto al ejercicio, es que es mejor realizar ejercicio a no hacer ningún tipo, en cualquier momento del día.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- Alberti, K. G., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic Syndrome--A New World-Wide Definition. A Consensus Statement From The International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine: A Journal Of The British Diabetic Association*, 23(5), 469–480. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous, A. G., 3rd, Leeuwenburgh, C., & Mattson, M. P. (2018). Flipping The Metabolic Switch: Understanding And Applying The Health Benefits Of Fasting. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 26(2), 254–268. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/oby.22065>
- Bahammam, A., Alrajeh, M., Albabtain, M., Bahammam, S., & Sharif, M. (2010). Circadian Pattern Of Sleep, Energy Expenditure, And Body Temperature Of Young Healthy Men During The Intermittent Fasting Of Ramadan. *Appetite*, 54(2), 426–429. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.01.011>
- Catalano, F., De Vito, F., Cassano, V., Fiorentino, T. V., Sciacqua, A., & Hribal, M. L. (2022). Circadian Clock Desynchronization And Insulin Resistance. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 20(1), 29. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph20010029>
- Chaix, A., Lin, T., Le, H. D., Chang, M. W., & Panda, S. (2019). Time-Restricted Feeding Prevents Obesity And Metabolic Syndrome In Mice Lacking A Circadian Clock. *Cell Metabolism*, 29(2), 303–319.E4. Disponible en: doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.004
- Chaix, A., Zarrinpar, A., Miu, P., & Panda, S. (2014). Time-Restricted Feeding Is A Preventative And Therapeutic Intervention Against Diverse Nutritional Challenges. *Cell Metabolism*, 20(6), 991–1005. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.11.001>
- Cienfuegos, S., Gabel, K., Kalam, F., Ezpeleta, M., Wiseman, E., Pavlou, V., Lin, S., Oliveira, M. L., & Varady, K. A. (2020). Effects Of 4- And 6-H Time-Restricted Feeding On Weight And Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled

Trial In Adults With Obesity. *Cell Metabolism*, 32(3), 366–378.E3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.018>

Eckel, R. H., Depner, C. M., Perreault, L., Markwald, R. R., Smith, M. R., Mchill, A. W., Higgins, J., Melanson, E. L., & Wright, K. P., Jr (2015). Morning Circadian Misalignment During Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Current Biology: Cb*, 25(22), 3004–3010. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.011>

Gabriel, B. M., & Zierath, J. R. (2019). Circadian Rhythms And Exercise - Re-Setting The Clock In Metabolic Disease. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(4), 197–206. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0150-x>

Gideon Allick, Peter H. Bisschop, Mariette T. Ackermans, Erik Endert, Alfred J. Meijer, Folkert Kuipers, Hans P. Sauerwein, Johannes A. Romijn (2004). A Low-Carbohydrate/High-Fat Diet Improves Glucoregulation In Type 2 Diabetes Mellitus By Reducing Postabsorptive Glycogenolysis, *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 89, Issue 12, Pages 6193–6197. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1041>

Haupt, S., Eckstein, M. L., Wolf, A., Zimmer, R. T., Wachsmuth, N. B., & Moser, O. (2021). Eat, Train, Sleep-Retreat? Hormonal Interactions Of Intermittent Fasting, Exercise And Circadian Rhythm. *Biomolecules*, 11(4), 516. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom11040516>
https://www.researchgate.net/publication/350495315_Eat_Train_Sleep-Retreat_Hormonal_Interactions_of_Intermittent_Fasting_Exercise_and_Circadian_Rhythm

Ismael S. A. (2021). Effects of low carbohydrate diet compared to low fat diet on reversing the metabolic syndrome, using NCEP ATP III criteria: a randomized clinical trial. *BMC nutrition*, 7(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s40795-021-00466-8>

Jiang, S., Bae, J. H., Wang, Y., & Song, W. (2022). The Potential Roles of Myokines in Adipose Tissue Metabolism with Exercise and Cold Exposure. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11523. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms231911523>

- Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E., & Wirz-Justice, A. (2002). Alteration Of Internal Circadian Phase Relationships After Morning Versus Evening Carbohydrate-Rich Meals In Humans. *Journal Of Biological Rhythms*, 17(4), 364–376. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
- Lam, D. W., & LeRoith, D. (2019). Metabolic Syndrome. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDTText.com, Inc. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278936/>
- Longo, V. D., & Panda, S. (2016). Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell metabolism*, 23(6), 1048–1059. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>
- Manoogian, E. N. C., Chow, L. S., Taub, P. R., Laferrère, B., & Panda, S. (2022). Time-Restricted Eating For The Prevention And Management Of Metabolic Diseases. *Endocrine Reviews*, 43(2), 405–436. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab027>
- Mazur A. (2011). Why were "starvation diets" promoted for diabetes in the pre-insulin period?. *Nutrition journal*, 10, 23. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-23>
- Mcfadden, E., Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2014). The Relationship Between Obesity And Exposure To Light At Night: Cross-Sectional Analyses Of Over 100,000 Women In The Breakthrough Generations Study. *American Journal Of Epidemiology*, 180(3), 245–250. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu117>
- NatGeoES (2017). Ritmos circadianos: el porqué del Premio Nobel de Medicina 2017. National Geographic. Consultado el 4 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.nationalgeographic.es/ciencia/2017/10/ritmos-circadianos-el-porque-del-premio-nobel-de-medicina-2017>
- OMS (2016). Ritmo circadiano. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=2966&filter=ths_termall&q=circadiano

- OMS (2023). Enfermedades no transmisibles. Global Burden of Disease Collaborative Network, Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results (2020, Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME). Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
- Panda S. (2016). Circadian Physiology Of Metabolism. *Science* (New York, N.Y.), 354(6315), 1008–1015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7261592>
- Poggiogalle, E., Jamshed, H., & Peterson, C. M. (2018). Circadian Regulation Of Glucose, Lipid, And Energy Metabolism In Humans. *Metabolism: Clinical And Experimental*, 84, 11–27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5995632/>
- Reaven G. M. (2011). The Metabolic Syndrome: Time To Get Off The Merry-Go-Round?. *Journal Of Internal Medicine*, 269(2), 127–136. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02325.x>
- Schönke, M., Esser, K. A., & Gabriel, B. M. (2023). Editorial: Circadian Rhythms And Exercise In Cardiometabolic Health. *Frontiers In Endocrinology*, 14, 1180851. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1180851>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc6083774/>
- Schroder, J. D., Falqueto, H., Mânica, A., Zanini, D., De Oliveira, T., De Sá, C. A., Cardoso, A. M., & Manfredi, L. H. (2021). Effects Of Time-Restricted Feeding In Weight Loss, Metabolic Syndrome And Cardiovascular Risk In Obese Women. *Journal Of Translational Medicine*, 19(1), 3. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02687-0>
- Sene-Fiorese, M., Duarte, F. O., de Aquino Junior, A. E., Campos, R. M., Masquio, D. C., Tock, L., de Oliveira Duarte, A. C., Dâmaso, A. R., Parizotto, N. A., & Bagnato, V. S. (2015). The potential of phototherapy to reduce body fat, insulin resistance and "metabolic inflexibility" related to obesity in women undergoing weight loss treatment. *Lasers in surgery and medicine*, 47(8), 634–642. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lsm.22395>

- Shostak, A., Meyer-Kovac, J., & Oster, H. (2013). Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues. *Diabetes*, 62(7), 2195–2203. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/db12-1449>
- Staels B. (2006). When The Clock Stops Ticking, Metabolic Syndrome Explodes. *Nature Medicine*, 12(1), 54–55. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nm0106-54> <https://sci-hub.se/10.1038/nm0106-54>
- Stenvers, D. J., Scheer, F. A. J. L., Schrauwen, P., La Fleur, S. E., & Kalsbeek, A. (2019). Circadian Clocks And Insulin Resistance. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(2), 75–89. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0122-1>
- Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2018). Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, And Oxidative Stress Even Without Weight Loss In Men With Prediabetes. *Cell Metabolism*, 27(6), 1212–1221.E3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>
- Świątkiewicz, I., Woźniak, A., & Taub, P. R. (2021). Time-Restricted Eating and Metabolic Syndrome: Current Status and Future Perspectives. *Nutrients*, 13(1), 221. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13010221>
- Turner, P. L., & Mainster, M. A. (2008). Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *The British journal of ophthalmology*, 92(11), 1439–1444. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.141747>
- Van Drunen, R., & Eckel-Mahan, K. (2021). Circadian Rhythms Of The Hypothalamus: From Function To Physiology. *Clocks & Sleep*, 3(1), 189–226. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/clockssleep3010012>
- Vrdoljak, J., Kumric, M., Vilovic, M., Martinovic, D., Rogosic, V., Borovac, J. A., Ticinovic Kurir, T., & Bozic, J. (2022). Can Fasting Curb The Metabolic Syndrome Epidemic?. *Nutrients*, 14(3), 456. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu14030456>
- Wilkinson, M. J., Manoogian, E. N. C., Zadourian, A., Lo, H., Fakhouri, S., Shoghi, A., Wang, X., Fleischer, J. G., Navlakha, S., Panda, S., & Taub, P. R. (2020). Ten-

Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, And Atherogenic Lipids In Patients With Metabolic Syndrome. *Cell Metabolism*, 31(1), 92–104.E5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.004>

Zimmet, P., Alberti, K. G. M. M., Stern, N., Bilu, C., El-Osta, A., Einat, H., & Kronfeld-Schor, N. (2019). The Circadian Syndrome: Is The Metabolic Syndrome And Much More!. *Journal Of Internal Medicine*, 286(2), 181–191. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joim.12924>

VII. ANEXOS

VII.1 Caracterización de los trabajos analizados

N°	Autor	Año	Título
1	Wilkinson et.al	2019	Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. Este fue un estudio piloto de un solo brazo, no ciego, con un tamaño de muestra relativamente pequeño.
2	Chaix et.al	2014	Time-Restricted Feeding Is a Preventative and Therapeutic Intervention against Diverse Nutritional Challenges. Ensayo aleatorio.
3	Sutton et.al	2018	Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. Ensayo controlado, aleatorizados, cruzado, isocalórico y eucalórico.
4	Anton et.al	2018	Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. Revisión.
5	Manoogian et.al	2022	Time-restricted Eating for the Prevention and Management of Metabolic Diseases. Artículo de revisión.
6	Schroder et. al	2021	Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. Ensayo clínico no controlado no aleatorizado.
7	Cienfuegos et.al	2022	Effects of four-hour and six-hour time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. Ensayo controlado aleatorio.
8	Chaix et. al	2019	Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock. Estudio hecho en ratones machos de 12 semanas.
9	Eckel et.al	2015	Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity.
10	Stenvers et.al	2018	Circadian clocks and insulin resistance.
11	Panda Satchidananda	2020	Circadian physiology of metabolism. Revisión.
12	Poggiogalle et. al	2018	Circadian Regulation of Glucose, Lipid, and Energy Metabolism in Humans.
13	McFadden et.al	2014	The Relationship Between Obesity and Exposure to Light at Night: Cross-Sectional Analyses of Over 100,000 Women in the Breakthrough Generations Study.
14	GM Reaven	2010	The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round?
15	Bart Staels	2006	When the Clock stops ticking, metabolic syndrome explodes.
16	Zimmet et.al	2019	The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more!
17	Gabriel et.al	2019	Circadian rhythms and exercise — re-setting the clock in metabolic disease.
18	Haupt et.al	2021	Eat, Train, Sleep—Retreat? Hormonal Interactions of Intermittent Fasting, Exercise and Circadian Rhythm. Revisión narrativa.
19	Schönke et al.	2023	Circadian Rhythms, Exercise, and Cardiovascular Health.
20	Catalano et.al	2022	Circadian Clock Desynchronization and Insulin Resistance.

Tabla n°9. Caracterización de los trabajos analizados

VII.2 Ritmo circadiano, alimentación restringida en el tiempo (TRF) y ejercicio físico

N°	Ritmo circadiano	Alimentación restringida en el tiempo (TRF)	Ejercicio físico
1	No se evaluó.	Redujeron la ventana de alimentación diaria de 19 participantes con síndrome metabólico, entre 39 y 79 años, a una ventana de 10 horas (de 8 am a 6 pm), creando un ayuno de 14 horas cada noche durante 12 semanas.	No hubo cambios en la actividad física, pero hubo tendencia a una reducción en la actividad física en comparación con los 2 niveles iniciales. Este parámetro no fue evaluado en el estudio.
2	No se evaluó.	Estudio hecho en 392 ratones de 12 semanas de edad, durante 2 semanas. El acceso a los alimentos se limitó a 8 horas durante la fase activa nocturna (los ratones son una especie nocturna). Incluyó tres desafíos nutricionales, dietas altas en grasas, altas en fructosa y altas en grasas y altas en fructosa. Los fines de semana comían ad libitum.	Todos los grupos se desempeñaron de manera comparable en una prueba de fuerza muscular de las extremidades anteriores.
3	El estudio constituye la primera prueba que implica comer temprano en el día para estar alineado con los ritmos circadianos del metabolismo, ya que en los seres humanos, la sensibilidad a la insulina, la capacidad de respuesta de las células β y el efecto térmico de los alimentos son mayores por la mañana que por la tarde o la noche, lo que sugiere que el metabolismo humano está optimizado para la ingesta de alimentos por la mañana.	8 hombres con prediabetes fueron asignados al azar a TRF (período de alimentación de 6 horas, con cena antes de las 3 pm) o un programa de control (período de alimentación de 12 horas) durante 5 semanas y luego se pasó al otro programa, separados por un período de lavado de 7 semanas. Los participantes que desayunaron a las 07:00 h, luego almorzaron y cenaron a las 10:00 h y 13:00 h en el brazo de TRF y a las 13:00 h y 19:00 h en el brazo de control. Solo comieron alimentos proporcionados por el personal del estudio, se les alimentó con suficiente comida para mantener su peso (50% carbohidratos, 35% grasas, 15% proteínas).	Se instruyó a los participantes para que mantuvieran una actividad física y patrones de sueño constantes durante todo el estudio de 4 meses.
4	Comer en consonancia con los ritmos circadianos mejora el control glucémico, la pérdida de peso, el nivel de lípidos y también reduce el hambre.	Aquí se centran en las respuestas fisiológicas de los principales sistemas orgánicos a los distintos patrones de ayuno intermitente. Evalúan diferentes patrones de ayuno intermitente, incluida la TRF, donde se extiende el periodo de ayuno diario entre la cena y el desayuno de la mañana siguiente, con o sin reducción de ingesta de calorías.	Los hallazgos emergentes indican que el IF, cuando se combina con entrenamiento de resistencia, puede producir cambios beneficiosos en la composición corporal y la fuerza en hombres jóvenes y sanos. El ayuno, similar al ejercicio, fortalece el corazón y esto hace que pueda bombear más sangre

			con menos esfuerzo, esto disminuye la PA.
5	Las personas con alteración en los ritmos circadianos sufren obesidad y enfermedades metabólicas. Cada vez hay más pruebas de que algunas enfermedades crónicas, como la diabetes tipo 2, también pueden tener alguna alteración circadiana molecular, ya que el ciclo diario de sensibilidad a la insulina y los marcadores de tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes son diferentes a los de las personas sanas.	Se concluyó que el momento de la ingesta de alimentos es, con diferencia, la señal más poderosa que determina la fase y la ritmicidad de los programas transcripcionales circadianos en casi todos los órganos periféricos y en la mayor parte del cerebro. La TRF de 8 a 12 horas sin reducir la ingesta calórica previno la obesidad y las enfermedades de manera dosis dependiente, con una mayor restricción de la ventana de alimentación asociada con mayores beneficios. También muestra algunos beneficios para la pérdida de peso y la salud del hígado en comparación con los controles ad libitum.	No se evaluó.
6	No se evaluó.	Se realizó un ensayo clínico controlado no aleatorizado durante 3 meses en 32 mujeres obesas de mediana edad. El protocolo TRF adoptado aquí fue un período de ayuno (sin ingesta energética alguna) de 16 h (8 pm a 12 pm) y alimentación ad libitum durante 8 h (12 pm a 8 pm). El protocolo se realizó los 7 días de la semana durante 3 meses.	No se evaluó.
7	No se evaluó.	Primer ensayo en 58 humanos adultos (principalmente mujeres) con obesidad y resistentes a la insulina durante 8 semanas. Fueron asignados al azar a TRF de 4 h (comiendo solo entre las 3 y las 7 pm.), TRF de 6 h (comiendo solo entre la 1 y las 7 pm.) o un grupo de control (sin restricciones en el horario de las comidas). Durante los períodos de alimentación, los participantes del TRF no estaban obligados a controlar la ingesta calórica y no hubo restricciones sobre los tipos o cantidades de alimentos consumidos. Durante el período de ayuno, se animó a los participantes de TRF a beber mucha agua y se les permitió consumir bebidas sin energía, como té negro, café y refrescos dietéticos.	No se evaluó.
8	La función principal del reloj circadiano es producir ritmos conductuales robustos (p. ej., en actividad-descanso y, por tanto, en alimentación-ayuno), y que los mutantes del reloj desarrollan	En ausencia de ritmos conductuales intrínsecos p. ej., en ratones DIO (obesidad inducida por la dieta) o mutantes de reloj, un ritmo de alimentación y ayuno impuesto puede respaldar la homeostasis metabólica. La TRF protege a los ratones mutantes del reloj del	Para comprobar si la capacidad de ejercicio se veía comprometida, se sometió a ratones a ejercicio en cinta rodante. TRF atenuó el aumento excesivo de peso corporal sin

	enfermedades metabólicas como consecuencia secundaria de sus alteraciones de comportamiento.	aumento de peso corporal sin alterar los niveles de consumo de alimentos o actividad.	cambiar la ingesta calórica total o la actividad. TRF aumenta el metabolismo oxidativo general porque exhibían un mayor consumo de Vo_2 .
9	Diseño cruzado en 8 hombres y 8 mujeres adultos sanos (IMC normal y glucosa normal en ayunas). La desalineación circadiana conduce a alteraciones del sueño. El sueño se restringió retrasando la hora de acostarse y adelantando la hora de despertarse, 2 horas cada uno.	Durante los 3 días previos al estudio, los sujetos recibieron y consumieron una dieta energéticamente equilibrada. Durante el estudio la ingesta de alimentos fue ad libitum durante la vigilia programada.	Durante los 3 días previos al estudio se prohibió el ejercicio.
10	Este estudio revisa los vínculos fisiológicos entre el ritmo circadiano, el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, y la alteración de estos ritmos y la resistencia patológica a la insulina. Los relojes circadianos se sincronizan principalmente con la luz natural durante la mañana y la hora en que se come.	Observaciones desde 1960 que incluyeron el desarrollo de MetSy, descubrieron que la ingesta de alimentos en el momento equivocado de fase circadiana, como comer durante la noche, causaba obesidad.	El ejercicio regular disminuye la RI y reduce la HbA1c.
11	Los relojes circadianos autónomos de las células interactúan con los ciclos diarios de luz y oscuridad y de alimentación y ayuno, para generar oscilaciones de aproximadamente 24 horas en la función de miles de genes.	La alimentación con restricción de tiempo, que impone ciclos diarios de alimentación y ayuno sin reducción calórica, mantiene ritmos diurnos robustos y puede aliviar las enfermedades metabólicas. TRF cambia el almacenamiento de energía al aumentar la masa magra metabólicamente activa y previene la acumulación de grasa, aumenta la termogénesis en BAT (tejido pardo rico en mitocondrias) que contribuye a un mayor gasto de energía y aumento y consumo de O_2 .	No se evaluó.
12	Los ritmos circadianos orquestan el metabolismo separando temporalmente los procesos metabólicos opuestos (como el anabolismo y el catabolismo) y anticipando ciclos recurrentes de alimentación y ayuno para optimizar la eficiencia metabólica. El	Los estudios en humanos informan sobre los ritmos circadianos de la glucosa, la insulina, la tolerancia a la glucosa, los niveles de lípidos, el gasto de energía y el apetito, que alcanzan su punto máximo en la mañana biológica o temprano en la tarde, lo que implica que las horas más tempranas del día son óptimas para la ingesta de alimentos.	No se evaluó.

	<p>ritmo del reloj central es impulsado principalmente por la luz brillante, mientras que los ritmos en los tejidos periféricos surgen de la integración de entradas del reloj central y factores externos (incluida la luz, la actividad física, la alimentación y el sueño).</p>		
13	<p>Existe evidencia convincente de que la exposición a la luz provoca aumento de peso, incluso cuando la ingesta de calorías y la actividad física se mantienen constantes. La alteración del sueño y de los ritmos circadianos por la exposición a la luz nocturna podría ser un mecanismo que contribuya al aumento de la obesidad. Existe cada vez más evidencia procedente de estudios en animales de que la alteración de los ritmos circadianos puede provocar alteraciones metabólicas y aspectos del síndrome metabólico.</p>	<p>La comida es un importante sincronizador externo de los ritmos circadianos internos. Por lo tanto, los horarios de alimentación inusuales también podrían contribuir a la cronodisrupción y la obesidad. Estudios en animales han demostrado que estar activo y alimentarse durante la fase habitual de descanso provoca alteraciones en el metabolismo y aumento de peso, incluso con la misma ingesta calórica.</p>	
14	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.
15	<p>La alteración del ritmo circadiano produce cambios fisiopatológicos parecidos al MetSy, ya que muchos procesos metabólicos están sujetos a variación diurna.</p>	No se evaluó.	No se evaluó.
16	<p>El sistema circadiano es el principal regulador de casi todos los aspectos de salud y el metabolismo humano como la expresión genética, la liberación de hormonas, la temperatura corporal, el gasto energético, el patrón de actividad y otras</p>	No se evaluó.	No se evaluó.
17	<p>La alteración del reloj central puede desregular el metabolismo del músculo esquelético y alterar la forma</p>	No se evaluó.	<p>El ejercicio es un potente modulador del metabolismo del y el músculo tiene un fuerte perfil circadiano.</p>

	<p>en que el individuo responde al ejercicio.</p> <p>Los resultados del ejercicio para la salud no se han estudiado exhaustivamente con respecto al horario diurno óptimo, pero si hay datos con respecto a la interacción entre el horario diurno y el rendimiento.</p> <p>Siendo que las horas de la mañana y la tarde son más efectivas para el ejercicio, y no así, la noche.</p>		
18	<p>La ritmicidad circadiana de los procesos metabólicos y hormonales endógenos está controlada por un complejo sistema de marcapasos centrales y periféricos, influenciados por factores exógenos como los ciclos de luz/oscuridad, la nutrición y el momento del ejercicio. Existe evidencia de que alteraciones en este sistema pueden estar implicadas en la patogénesis de enfermedades metabólicas.</p> <p>Se ha demostrado que las alteraciones de los ritmos diurnos normales provocan cambios drásticos en los procesos circadianos, como se observa a menudo en la sociedad moderna debido a la exposición excesiva a fuentes de luz no naturales.</p> <p>Aparte de eso, la investigación se ha centrado en la alimentación con restricción de tiempo y el ejercicio, ya que ambos parecen ser capaces de restablecer las alteraciones en los marcapasos circadianos.</p>	<p>Estudios recientes en humanos informaron que el IF especialmente cuando la hora de comer es temprano o a mitad del día (TRF), produce una disminución del peso corporal y la masa grasa, así como una mejora de la presión arterial y la sensibilidad a la insulina.</p> <p>El cuerpo utiliza menos glucosa y más lípidos y cetonas como recursos energéticos.</p>	<p>El ejercicio aumenta los transportadores de glucosa independiente de insulina GLUT4 que regula la absorción de glucosa en los músculos esqueléticos, cardíacos y en las células grasas, aumentando la sensibilidad a la insulina y mejorando el metabolismo de la glucosa, haciendo del ejercicio un tratamiento temprano en la resistencia a la insulina, DM2 y MetSy.</p>
19	<p>La presencia o ausencia de luz natural (señal fótica) en un período determinado de</p>	<p>No se evaluó.</p>	<p>Esta revisión discute los efectos que tiene el ejercicio en la regulación del ritmo circadiano,</p>

	24 horas sirve para sincronizar naturalmente el ritmo circadiano en el SCN, pero también se ha demostrado que factores externos no fóticos, como las señales de alimentación diurnas y el ejercicio, promueven sincronización circadiana en el tejido periférico.		con respecto a los factores de riesgo de ECV, incluidos los niveles hormonales, los ciclos de sueño/vigilia, la presión arterial y la frecuencia cardíaca.
20	La asociación entre la desregulación del ritmo circadiano y la alteración de la acción de la insulina puede residir en el impacto de la desalineación de los relojes centrales y periféricos. Se necesita una acción preservada de la insulina en el cerebro para mantener la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo.	No Se evaluó.	La homeostasis circadiana desregulada puede disminuir el potencial de sensibilización a la insulina de la actividad física. Se ha observado que los genes del reloj muscular desencadenan diferentes respuestas metabólicas al ejercicio según la hora del día. Por lo tanto, el horario desincronizado de las comidas y del ejercicio tendría un efecto aditivo que resultaría en un empeoramiento de la sensibilidad a la insulina.

Tabla n°10. Ritmo circadiano, alimentación restringida en el tiempo (TRF) y ejercicio físico

VII.3 Variables metabólicas y conclusiones

N°	Según								Conclusiones
	Glucosa en ayunas	Insulina en ayunas	IMC	TGL	HDL	PAS	PAD	CC	
1	Reducción del 5%	Reducción del 21%	Reducción del 3%	Reducción del 2%	Reducción del 3%	Reducción del 4%	Reducción del 8%	Reducción del 4%	Demostrar que la TRF de 10 horas donde los participantes solo hicieron 3 comidas principales, condujo a una mejora significativa en la glucosa sanguínea media, la

									<p>insulina en ayunas, la hemoglobina glicosilada, los triglicéridos y el marcador inflamatorio de la proteína C reactiva de alta sensibilidad. También condujo a una pérdida de peso y composición corporal más saludable, una disminución significativa de la presión arterial sistólica y diastólica y de los niveles de lípidos que promueven enfermedades cardiovasculares. TRF condujo a una mejora significativa en el descanso matinal.</p>
2	TRF mejoró la	Redujo la resistencia	Los ratones	Redujeron entre el	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	Mostró que TRF

	<p>homeostasis de la glucosa, en particular y revirtió la intolerancia a la glucosa.</p>	<p>a la insulina bajo múltiples desafíos nutricionales que son representativos de las dietas humanas modernas.</p>	<p>exhibieron niveles reducidos de masa grasa (62% y 26% menos, respectivamente).</p>	<p>52% y el 73% los triglicéridos hepáticos.</p>					<p>atenuó las enfermedades metabólicas que surgen de una variedad de dietas obesogénicas y que los beneficios fueron proporcionales a la duración del ayuno. Además, los efectos protectores se mantuvieron incluso cuando el TRF se interrumpió temporalmente por el acceso ad libitum a los alimentos durante los fines de semana, un régimen particularmente relevante para el estilo de vida humano. Finalmente, TRF estabilizó y revirtió la progresión de</p>
--	--	--	---	--	--	--	--	--	---

									enfermedades metabólicas en ratones con obesidad preexistente y diabetes tipo II.
3	No afectó glucosa en ayunas.	Disminuyó en 3,4 y 1,6 mU/L.	No se evaluó.	Aumentó los niveles de TGL matutinos en el grupo TRF debido a mayor lipólisis por la duración del ayuno (18 horas). Este aumento de TGL no es patológico en esta primera instancia.	No afectó los niveles de HDL.	Redujo a 11 mmHg..	Redujo a 10 mmHg..	No se evaluó.	TRF mejoró la sensibilidad a la insulina, la capacidad de respuesta de las células β , la presión arterial, el estrés oxidativo y el apetito. Demostró por primera vez en humanos que el TRF mejora algunos aspectos de la salud cardiometabólica y que los efectos del IF no se deben únicamente a la pérdida de peso. El TRF puede tener beneficios más duraderos

									incluso después de suspenderse.
4	TRF de 4 a 8 hs mejora la regulación de la glucosa. También mejora la tolerancia a la glucosa en personas con diabetes.	TRF de 4 a 8 hs mejora la sensibilidad a la insulina.	Produce pérdida de peso.	Reduce los niveles de TGL.	No se evaluó.	Reduce la PA, la Fc en reposo, aumenta la variabilidad de la Fc y la resistencia al daño del músculo cardíaco.	No se evaluó.	Produce pérdida de masa grasa visceral.	Se ha demostrado que los regímenes de IF induce flexibilidad metabólica que nos permite adaptarnos a distintos desafíos bioenergéticos. Estos patrones mejoran los factores de riesgo cardiometabólico, la resistencia a la insulina, la dislipidemia y citoquinas inflamatorias. Tiene el potencial de mejorar la composición corporal en personas con sobrepeso, previene la disminución de la masa muscular. Activan los programas de

									autofagia y biogénesis mitocondria l, la resistencia de las células al estrés y las enfermedades en humanos. Las características del síndrome metabólico se ven mitigadas por los patrones de ayuno intermitente.
5	En humanos, restringir el período de alimentación mejora la tolerancia a la glucosa en el contexto de prediabetes y la tolerancia normal a la glucosa. Durante más de 30 años, se sabe bien que una comida	Los niveles de insulina sérica en ayunas y postprandiales son relativamente altos en ratones alimentados ad libitum, mientras que TRF invierte esta tendencia. En hombres con prediabetes, una TRF de 6 horas (cena antes de las 3 pm con	Un estudio de intervención de reducción de calorías encontró una mayor pérdida de peso si el almuerzo se consume más temprano que por la tarde.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	Otros estudios observaron beneficios para la salud cardiovascular con la disminución de la presión arterial como el factor más común. La disminución en la presión arterial se observa incluso cuando el peso	TRF afecta los tejidos adiposos. Específicamente, TRF aumenta la lipólisis y la β -oxidación, aumenta de la expresión de la lipasa hepática. Un subproducto beneficioso de la reducción general de la reserva	En modelos animales preclínicos, se ha demostrado que la TRF sin reducir la ingesta calórica previene o atenúa la gravedad de varias enfermedades metabólicas, incluidas la obesidad, la intolerancia a la glucosa, la esteatosis hepática, la

	<p>vespertina o nocturna produce una glucosa postprandial más alta que en respuesta a la misma comida ingerida por la mañana.</p>	<p>ingesta de energía (igualada) mejoró la insulina postprandial, la sensibilidad a la insulina y la función de las células β, al tiempo que redujo el deseo subjetivo de comer y la capacidad percibida para comer.</p>					<p>corporal se mantiene constante.</p>	<p>de ácidos grasos libres en el hígado TRF es la reducción de la inflamación. El porcentaje de grasa corporal, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, también disminuyeron en varios ECA en humanos.</p>	<p>dislipidemia y la disminución de la función cardíaca relacionada con la edad. En estudios en humanos, la TRF con o sin reducción explícita de calorías puede reducir el peso corporal, la intolerancia a la glucosa, la hipertensión y la dislipidemia.</p>
6	<p>No se evaluó.</p>	<p>No se evaluó.</p>	<p>TRF fue eficaz para reducir el peso (4 kg), el IMC, el porcentaje de grasa corporal.</p>	<p>No se evaluó.</p>	<p>No se evaluó.</p>	<p>No se evaluó.</p>	<p>No se evaluó.</p>	<p>TRF fue eficaz para reducir la circunferencia de la cintura desde el inicio.</p>	<p>El protocolo TRF reduce el peso corporal sin cambios en los biomarcadores relacionados con el MetSy. Se sabe que la pérdida de peso de sólo un 5-10% mejora los resultados metabólicos, como la</p>

									glucemia, el perfil lipídico y la presión arterial. En el grupo TRF, hubo una reducción del 12 % en la probabilidad de que ocurrieran eventos cardiovasculares generales. Estudio. Este estudio ha demostrado que TRF es una intervención dietética beneficiosa que conduce a un aumento en la calidad de vida autoinformada, que puede explicarse por la pérdida de peso.
7	El cambio en la glucosa en ayunas en la semana 8 no fue significativo	El cambio en la insulina en ayunas y en la resistencia a la insulina en la semana	Perdieron aproximadamente el 3% del peso corporal.	Hubo una reducción en los TGL (entre 6 y 7 mg/dl).	El cambio en el colesterol HDL en la semana 8 no fue significativamente diferente.	El cambio en la presión arterial sistólica en la semana 8 no fue significativo	El cambio en la presión arterial diastólica en la semana 8 no fue significativo	No se evaluó.	Después de 8 semanas, TRF de 4 y 6 h produjo reducciones comparables en el

	amente diferente.	8 fue significativamente diferente en los grupos TRF, reduciendo entre en 12% a 29%.				vamente diferente (reducción del 2,2 y 2,3 mmHg).	vamente diferente (reducción 1,0 y 1,5 mmHg).		peso corporal, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, en comparación con los controles. El cambio metabólico, que se produce al pasar del estado de alimentación al de ayuno, induce la producción de cuerpos cetónicos en los hepatocitos, lo que aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye la acumulación de grasa. La sensibilidad a la insulina de las células musculares también aumenta en respuesta al cambio metabólico. TRF es un régimen de pérdida de
--	-------------------	--	--	--	--	---	---	--	---

									<p>peso único porque no requiere contar calorías. Este estudio tuvo una limitación por ser de poco tiempo, que no logró la pérdida de peso inicial del 5% necesaria para observar beneficios duraderos en la salud general.</p>
8	<p>La intolerancia a la glucosa mejoró significativamente en todos los ratones mutantes y controles en TRF. En el estado de realimentación, los niveles de glucosa siempre fueron más bajos en TRF que en los ratones</p>	<p>Los niveles de insulina fueron más bajos, lo que sugiere que TRF apoya la sensibilidad a la insulina.</p>	<p>TRF condujo a una diferencia significativa en el peso corporal, comenzando 7 semanas después de comenzar el régimen de alimentación. A partir de las 3 semanas, TRF previno significativamente</p>	<p>Se observaron niveles más bajos de TGL en extractos de hígado. Los niveles séricos de TGL se redujeron en un 40%.</p>	<p>TRF protegió significativamente contra los aumentos de colesterol. TRF reduce la acumulación de grasa y favorece la homeostasis de los lípidos.</p>	<p>No se evaluó.</p>	<p>No se evaluó.</p>	<p>La acumulación de grasa en todo el cuerpo a menudo se asocia con la enfermedad del hígado graso y aumento del índice de cintura. La reducción de la acumulación de grasa fue evidente tanto en los</p>	<p>Se demostró que la alimentación con tiempo restringido (10 h de acceso a los alimentos durante la fase activa, durante 12 semanas) puede mejorar la salud metabólica en ratones con un reloj circadiano comprometido. Sus resultados apuntan a</p>

	alimentos ad libitum		el aumento de peso corporal. La disminución del aumento de peso en TRF se asoció con una reducción constante de la masa grasa y un aumento de la masa magra.					depósitos adiposos como en el hígado.	que la disfunción metabólica es secundaria a la alteración de los ritmos conductuales (por ejemplo, alimentación-ayuno), y que puede corregirse mediante TRF. TRF normalizó el peso corporal, la adiposidad y los perfiles metabólicos. TRF también puede disminuir el síndrome metabólico al fortalecer los mecanismos celulares para afrontar el estrés de la sobrecarga de lípidos y glucosa.
9	El tiempo de vigilia antes de desayunar, así como	Mientras más tiempo los niveles de melatonina permaneci	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	Este estudio encontró que una semana laboral

<p>comer durante la noche biológica bajo condicion es de sueño breve impuestas , pueden ser factores que influyan en la regulación de la glucosa. Después de 3 noches de sueño de 9 horas se mostró la glucemia en ayunas.</p>	<p>eron altos después de despertar (cuando deben permanecer bajos), la sensibilidad a la insulina fue peor (redujeron un 20%), que, a su vez, fue compensada por mayor secreción de insulina en respuesta a la glucosa. La progresión a DM2 requiere una sensibilidad a la insulina reducida y una secreción de insulina reducida (insuficiencia de las células β). Además, se mostró una sensibilidad mejorada a la insulina derivada de OGTT</p>							<p>simulada de 5 días con oportunidad des de dormir 5 horas por noche y una ingesta de alimentos ad libitum dio como resultado una reducción de aproximadamente un 20% en la sensibilidad a la insulina oral e intravenosa en hombres y mujeres por lo demás sanos. Además, encontraron que la transición del horario de sueño corto, impuesto a oportunidad des de sueño de 9 horas durante 3 días, restableció la sensibilidad a la insulina</p>
--	---	--	--	--	--	--	--	--

		<p>después de tres noches de 10 horas en cama en personas que duermen regularmente menos de 6 horas por noche entre semana.</p>							<p>oral al valor inicial, pero 5 días con oportunidades de sueño de 9 horas fue insuficiente para restaurar la sensibilidad a la insulina intravenosa al valor inicial. Estos hallazgos indican que estar despierto por la mañana, comer durante la noche biológica y la corta duración del sueño contribuye a la desregulación metabólica. La duración corta del sueño se considera un factor de riesgo independiente para la DM2 y es del síndrome metabólico.</p>
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

10	En humanos sanos, la tolerancia a la glucosa plasmática depende de la hora del día en que se ingiere glucosa, siendo mayor la tolerancia durante la mañana que por la tarde.	Hay una respuesta más fuerte de las células B del páncreas por la mañana. El SCN controla el ritmo diurno de sensibilidad a la insulina, por lo que su desalineación (por falta de exposición a la luz ambiental y comer a deshoras) reduce la tolerancia a la glucosa.	La perturbación de los ritmos del reloj central y/o tisular contribuye a la fisiopatología de la RI en el nivel del tejido adiposo, donde la ingesta de HC podría contribuir a un desequilibrio entre el almacenamiento de lípidos en WAT y la oxidación de lípidos en BAT, y la producción de lípidos hepáticos.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	El reloj central (SCN) regula la ingesta de alimentos, el gasto de energía y la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo, y estas acciones son afinadas aún más por los relojes periféricos locales, como el reloj periférico del intestino regula la absorción de glucosa, los relojes periféricos del músculo, el tejido adiposo y el hígado regulan la sensibilidad local a la insulina y el reloj periférico del páncreas regula la secreción de insulina. La
----	--	---	---	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---

									desalineación entre los diferentes componentes del sistema de sincronización circadiana y los ritmos diarios del comportamiento de sueño-vigilia, la exposición a ciclos artificiales de luz y oscuridad o la ingesta de alimentos podría contribuir de manera importante al desarrollo de la resistencia a la insulina. La RI en el hígado, músculos y tejido adiposo es un proceso fisiopatológico en la DM2 y el MetSy.
1 1	Cuando los adultos sanos comen comidas	En estado de alimentación, la insulina activa la	Comer en consonancia con los RC aumenta la masa	No se evaluó.	Tanto el ayuno como el reloj circadiano regulan la	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	Las respuestas fisiológicas a qué y cuánto comemos

<p>idénticas en el desayuno, el almuerzo o la cena, el aumento de glucosa postprandial es más bajo después del desayuno y más alto después de la cena, como si la cena fuera el doble del desayuno. Además, cuando a los adultos sanos se les administra una infusión constante de glucosa durante 24 horas, la glucemia aumenta por la noche y disminuye alrededor del amanecer, lo que indica que</p>	<p>glucogénesis. Por la cena, la hiperglucemia se mantiene durante un periodo de tiempo más largo que después del desayuno porque la melatonina inhibe la acción de la insulina. Por esto, es conveniente ingerir los alimentos durante el día.</p>	<p>magra a expensas de la masa grasa, apoya la homeostasis del peso corporal. Los análisis retrospectivos de un estudio de pérdida de peso mostraron que comer más temprano puede conducir a una mayor pérdida de peso.</p>		<p>biosíntesis de colesterol. El metabolismo del colesterol para producir hormonas y ácidos biliares tiene un fuerte patrón diurno. Comer en consonancia con los RC como en el patrón TRF se relaciona con la reducción de colesterol y aumento de ácidos biliares y reduce el deterioro de la función cardíaca.</p>				<p>representa en la base de la ciencia básica y traslacional destinada a prevenir y tratar la obesidad, la diabetes y las enfermedades metabólicas. Sin embargo, el momento del consumo de alimentos, independientemente de la ingesta calórica total y la calidad de los macronutrientes, se ha convertido en un factor crítico para mantener la salud metabólica. Por lo tanto, comprender la fisiología diurna del metabolismo a un nivel mecanicista</p>
---	---	---	--	--	--	--	--	--

	además de qué y cuánto comemos, cuándo comemos ayuda a determinar la respuesta fisiológica a los nutrientes .								a podría revelar intervenciones terapéuticas y de estilo de vida para prevenir y tratar enfermedades metabólicas.
1 2	Los ritmos circadianos regulan la glucosa, glucogénesis y gluconeogénesis. Más de una docena de estudios en humanos han informado de la existencia de un ritmo diurno en la tolerancia oral a la glucosa, que normalmente alcanza su punto máximo en la mañana, con	La desalineación circadiana eleva insulina, reduce la oxidación de lípidos y el gasto de energía. La capacidad de respuesta de las células β, medida mediante pruebas de tolerancia a la glucosa, es mayor por la mañana que en otros momentos del día. La sensibilidad a la insulina se vio afectada	Las mujeres con sobrepeso que comieron el 70% de sus calorías antes del mediodía perdieron -0,6 kg más de peso durante un período de 6 semanas que sus contrapartes que comieron tarde y comieron el 70% de sus calorías diarias después de media tarde (16:30 h). y	La desalineación de los ritmos circadianos en los roedores los vuelve hiperlipídicos. En humanos, un ensayo informó que los triglicéridos postprandiales eran más altos, cuando se consumía una sola comida por la noche en comparación con durante el día.	Para el HDL, la evidencia de un ritmo diurno es mixta: los ensayos en adultos indios y españoles encontraron evidencia de un ritmo de amplitud muy pequeña (2-4%) en HDL, mientras que dos ensayos en Los caucásicos informaron que no existe ningún ritmo. Otros estudios que	No se evaluó.	No se evaluó.	En un análisis transversal de más de 100.000 mujeres, una luz más brillante en la habitación mientras dormía se asoció fuertemente con un IMC, circunferencia de cintura y relación cintura-cadera más altos, dado que la luz artificial de noche suprime melatonina y provoca aumentos	Cada vez hay más evidencia que sugiere que cuando los ritmos externos no están sincronizados con los ritmos circadianos endógenos, como por ejemplo a través de la exposición a luz brillante por la noche, dormir durante el día o comer por la noche, varias facetas del metabolismo están alteradas. Aquí se muestra la evidencia

alteraciones en la tolerancia a la glucosa en la tarde y la noche. Los adultos con una tolerancia normal a la glucosa en la mañana son metabólicamente equivalentes a prediabético por la noche. La eficacia de la glucosa, una medida de la absorción de glucosa independiente de la insulina, es mayor por la mañana que por la noche.	en un 34% por la noche en comparación con la mañana. La sensibilidad a la insulina del tejido adiposo es un 54% mayor al mediodía que a la medianoche	posteriores)		examinaron a hombres y mujeres sanos no informaron variaciones diurnas significativas en los niveles de colesterol total o HDL-C			de glucosa e insulina en ayunas.	de que la desalineación circadiana inducida por la sincronización incorrecta de tres factores externos (exposición a la luz, sueño e ingesta de alimentos) afecta la salud metabólica. Los ritmos diurnos en la tolerancia a la glucosa, los niveles de insulina y la sensibilidad periférica a la insulina están atenuados, retrasados o ausentes en personas obesas y pueden alterarse en personas de edad avanzada. Además, están ausentes o invertidos en adultos
--	---	--------------	--	--	--	--	----------------------------------	---

									con diabetes tipo 2. Comprender estos ritmos es importante para saber cuándo comer, dormir, exponerse a la luz brillante, estar físicamente activo e incluso cuándo tomar medicamentos para reducir el riesgo de enfermedades metabólicas.
13	No se evaluó.	No se evaluó.	Un estudio transversal reciente de 500 personas en Japón encontró que las personas mayores que dormían en habitaciones más luminosas tenían mayor peso corporal,	Acostarse con luz de dispositivos que afecta los ritmos circadianos, se asocia con TGL más altos.	Acostarse con luz de dispositivos que afecta los ritmos circadianos, se asocia con HDL más bajo.	Acostarse con luz de dispositivos que afecta los ritmos circadianos, se asocia con alteración en la presión arterial matutina.	No se evaluó.	En este análisis de más de 113.000 mujeres del Reino Unido, el IMC y la circunferencia de la cintura aumentaron al aumentar la luminosidad de la habitación en la que dormían	La homeostasis energética se controla a través de ritmos circadianos endógenos que están regulados por información luminosa, adaptando el comportamiento y la fisiología de un individuo al ciclo

			<p>circunferencia de cintura e IMC. Por lo tanto, la alteración del sueño y los ritmos circadianos podría ser un mecanismo que contribuya al aumento mundial de la obesidad y el síndrome metabólico.</p>					<p>por la noche.</p>	<p>externo noche-día. Los cambios en el patrón de exposición a la luz pueden afectar el ritmo circadiano de tal manera que los ritmos internos se desincronizan tanto con el entorno externo como internamente entre sí, lo que puede afectar las conductas de sueño y comprometer los procesos metabólicos. El ciclo de luz-oscuridad es el principal sincronizador del reloj circadiano, y la melatonina actúa como transductor. La producción de melatonina</p>
--	--	--	---	--	--	--	--	----------------------	--

									se inhibe con la exposición a la luz, y se observa una inhibición más fuerte con una mayor intensidad de la luz y duración de la exposición.
14	La mayoría de los individuos resistentes a la insulina pueden mantener el grado de hiperinsulinemia necesario para prevenir una descompensación manifiesta de la homeostasis de la glucosa o hiperglucemia.	La DM2 se desarrolla cuando las personas resistentes a la insulina no pueden secretar las mayores cantidades de insulina necesarias para compensar la resistencia a la insulina.	No se evaluó	Las personas insulinoresistentes tienen más altos TGL en plasma.	La RI se asocia con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad.	La RI se asocia con PA elevada.	No se evaluó.	Como el IMC y la CC parecen estar asociados con un grado similar de sensibilidad a la insulina, no debería sorprender que el MetSy pudiera desarrollarse en ausencia de obesidad abdominal. En un estudio poblacional de 4334 personas de ascendencia asiática,	Esta revisión resume la historia de los diversos intentos de definir una categoría de diagnóstico designada como MetSy y cuestiona el papel etiológico de la obesidad abdominal en el desarrollo de los otros componentes del MetSy.

								el 25% cumplió con los criterios ATP III, un tercio de los cuales no tenía obesidad abdominal.	
15	El metabolismo de la glucosa muestra ritmicidad circadiana, siendo los humanos más tolerantes a la glucosa durante las primeras horas del día que por la noche.	No se evaluó.	La arritmia circadiana altera la expresión de adiponectina, resistina y leptina, adipocinas que controlan la homeostasis energética.	Los TGL muestran variaciones circadianas diurnas.	El colesterol plasmático muestra ritmicidad diurna siendo más alto durante la noche.	No se evaluó,	No se evaluó.	No se evaluó.	El comportamiento alimentario, el metabolismo de los lípidos e HC, el control de la PA, la síntesis de colesterol y ácidos biliares están sujetos a variación diaria. Por lo que, la alteración de estos ritmos por exposición a la luz brillante de noche, comer tarde por la noche y retraso en la hora de dormir, altera uno o más componentes patológicos

									del síndrome metabólico.
16	La tolerancia a la glucosa tiene un patrón diurno y se ve afectada durante la noche por el ritmo circadiano del cuerpo siendo más alta. La concentración de glucosa plasmática es controlada por el SCN mediante los ritmos de alimentación como al afectar su producción y utilización.	El SCN controla la sensibilidad a la insulina en tejidos como el hígado, tejido adiposo, músculo y páncreas.	Existe estrecha relación entre la falta de sueño y el IMC. En la obesidad hay ritmos diurnos alterados en el transcriptoma del tejido adiposo blanco.	El reloj participa en la regulación de la acumulación de TGL hepáticos, la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, todo lo cual contribuye a la patogénesis de NALDF.	Cada vez hay más evidencia que sugiere que los relojes circadianos desempeñan un papel importante en la homeostasis de los lípidos tanto en humanos como en animales, particularmente en relación con las enfermedades cardiovasculares, pero también con la nutrición y otras funciones corporales.	En los sujetos sanos, existe variación diurna de la PAS Y PAD paralela a la actividad simpática, del cortisol y la aldosterona. Por la noche, tiende a disminuir y aumentar al despertar. La alteración circadiana hace que la presión nocturna no descienda, "hipertensión nocturna sin caída". La apnea de sueño influye también en esto.	Solo se hizo mención.	No se evaluó.	Cada vez más pruebas que relacionan las alteraciones del ritmo circadiano no sólo con los componentes clave del síndrome metabólico sino también con sus principales comorbilidades, DM2, ECV, hipertensión, envejecimiento, dislipidemia, alteraciones del sueño, la depresión, la esteatohepatitis y la disfunción cognitiva. Con base en esto, ahora proponemos que la alteración circadiana puede ser un factor

									<p>etiológico subyacente importante para el síndrome metabólico y sugerimos que se le cambie el nombre a "síndrome circadiano". Con el creciente reconocimiento del "Síndrome Circadiano" , es probable que la medicina circadiana, a través del momento del ejercicio, la exposición a la luz, el consumo de alimentos, la dispensación de medicamentos y el sueño, desempeñe un papel mucho mayor en el mantenimiento de la salud individual y de la población</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

									en el futuro.
17	Una alteración en términos del músculo reduce la glucólisis anaeróbica. La capacidad oxidativa reducida del músculo se asocia con disminución del rendimiento en el ejercicio y DM2.	Una alteración en términos del músculo produce RI, disminución de GLUT4 y alteración de la captación de glucosa mediada por la insulina.	No se evaluó.	La regulación fisiológica de los TGL es un factor importante en los ritmos diurnos y la respuesta diurna al ejercicio.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	Ejercicios de resistencia y anaeróbicos son formas de ejercicio más susceptibles a variaciones diurnas por acción de noradrenalina, cortisol y testosterona que son mayores por la mañana, mientras que el aumento de fuerza y potencia se han observado por la tarde debido al ritmo circadiano de temperatura corporal que alcanza su máximo por la tarde. El recambio de ATP y la velocidad de conducción de las fibras

									aumentan con el aumento de temperatura. Realizar ejercicio al aire libre bajo luz natural es un potenciador del sueño, esto es importante ya que la falta de sueño es un factor de riesgo del MetSy.
18	La inhibición de la melatonina por la noche por exposición a la luz brillante, provoca disminución de la tolerancia a la glucosa y una reducción del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) en el tejido adiposo y muscular.	La exposición a la luz durante la noche conduce a una inhibición de la liberación de melatonina e interrupción del sueño. La supresión de la melatonina pineal produce resistencia a la insulina periférica y central.	Las alteraciones del ritmo circadiano aumentan los niveles de ghrelina que promueven una disminución de la oxidación de grasas que conduce a un aumento del tejido adiposo y la ingesta de alimentos. También reduce	La influencia de una comida nocturna rica en grasas se estudió en 25 adultos sanos. La respuesta postprandial se comparó durante el día (1:30 p.m.) y la noche (1:30 a.m.), detectándose niveles de TGL significativamente más altos	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	Esta revisión muestra que la nutrición adecuada y el momento adecuado para hacer ejercicio son herramientas poderosas para apoyar el ritmo circadiano y contribuir potencialmente a la prevención de enfermedades metabólicas

		<p>El pico de secreción de insulina ocurre durante la mañana, la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo disminuye a lo largo del día.</p>	<p>los niveles de leptina lo que lleva a un estado de mayor estrés metabólico, que sirve como impulsor para el desarrollo de enfermedades metabólicas.</p>	<p>durante la noche (lo que significa poca absorción en el músculo).</p>					<p>s. El estrés, los patrones alimentarios irregulares y poco saludables y el sedentarismo pueden provocar alteraciones en los procesos circadianos. El ejercicio nocturno podría provocar desalineaciones en los cronotipos tempranos, la implementación de ejercicio de alta intensidad a última hora de la noche podría tener un efecto negativo a corto plazo en la calidad del sueño. Aunque los procesos termorreguladores son más eficientes por la tarde y, por lo</p>
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

									tanto, el rendimiento o máximo generalmente se mantiene en este momento, para el ejercicio en salud con duraciones cortas o intensidades moderadas, no se debe notar ningún efecto negativo o casi ningún efecto negativo en el rendimiento o al cambiar el horario de ejercicio de la tarde a la mañana. Esto permite una alta flexibilidad en la planificación de ciclos de ayuno/alimentación con ejercicio, especialmente para personas sanas.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

19	<p>Cuando el ritmo circadiano se altera en el músculo esquelético, la reducción de la tolerancia a la glucosa y los cambios en el funcionamiento y la composición del músculo pueden tener una correlación significativa con afecciones como la DM2 y ECV.</p>	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	No se evaluó.	<p>El ejercicio aeróbico moderado ayuda a reducir los factores de riesgo cardiovascular al reducir la presión arterial, debido a la adaptación a la PEH (hipotensión posterior al ejercicio). Se concluyó que el ejercicio realizado temprano en la mañana mejoraba la calidad del sueño, lo que a su vez provoca una mayor respuesta de caída en la presión arterial nocturna.</p>	No se evaluó.	No se evaluó.	<p>La sincronización circadiana diaria del funcionamiento fisiológico es fundamental para el funcionamiento de los órganos periféricos, incluido el corazón. La desalineación circadiana durante largos períodos de tiempo se asocia con una presión arterial elevada, reduce la calidad del sueño y aumenta el riesgo cardiovascular general. La hipertensión es un componente del MetSy y responde al entrenamiento físico. El uso de ejercicio físico</p>
----	--	---------------	---------------	---------------	---------------	---	---------------	---------------	--

									también puede servir como una opción viable para restaurar los ritmos circadianos desregulados.
20	No Se evaluó.	En la mañana antes del período de alimentación/activo, la sensibilidad a la insulina es mayor, los niveles de insulina en ayunas son más altos y la fase inicial de secreción de insulina aumenta en comparación con la noche antes del período de ayuno/inactividad.	La desincronización del reloj periférico también puede dar como resultado una reducción de la flexibilidad metabólica del tejido adiposo, es decir, la capacidad de adaptarse a los cambios en la disponibilidad de combustible, de glucosa a ácidos grasos.	No Se evaluó.	No Se evaluó.	No Se evaluó.	No Se evaluó.	En ratones, la disfunción del reloj inducida por la luz ambiental, que imita el horario de trabajo por turnos rotatorio, da como resultado una acumulación visceral y subcutánea de depósitos de grasa.	Según la llamada hipótesis del suelo común, la RI representa el caldo de cultivo para varias enfermedades, incluida la diabetes tipo 2, la obesidad, la hiperlipidemia, la enfermedad del hígado graso, la hipertensión y las complicaciones cardiovasculares, todas comorbilidades del MetSy. Específicamente, tanto la secreción de insulina como la sensibilidad

									<p>d periférica a la insulina disminuyen al final del día en anticipación al sueño. Si los alimentos se consumen en este momento, no se pueden metabolizar adecuadamente y esto daría como resultado una sobrecarga de nutrientes. Un cambio profundo de hábitos de vida, con el retorno a una ingesta sincronizada de alimentos, actividad física y descanso, sin duda detendría este círculo vicioso, lo que resultaría en una reducción de la incidencia de RI y</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

									enfermedades metabólicas.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------------

Tabla nº11. Variables metabólicas y conclusiones

