



Facultad de
Ciencias de la Salud
y del Deporte - Huesca
Universidad Zaragoza

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Trabajo Fin de Grado

**EL AYUNO INTERMITENTE: BENEFICIOS Y PERJUICIOS PARA LA
SALUD HUMANA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**INTERMITTENT FASTING: BENEFITS AND HARMS FOR
HUMAN HEALTH. A BIBLIOGRAPHIC REVIEW.**

Autor:

Alberto Tella Cristóbal

Director:

Dr. Andrés González Rodríguez

Área de Bioquímica y Biología Molecular

Junio 2024

RESUMEN.

Numerosos estudios sugieren que el ayuno o restricción energética intermitente se asocia con mejores condiciones de salud y una esperanza de vida más larga. En consecuencia, el ayuno intermitente se ha convertido en una práctica que de forma voluntaria realizan un número creciente de personas, como estrategia para la reducción y el control del peso corporal o para la mejora de parámetros metabólicos, la salud y el bienestar físico y mental. En el presente Trabajo de Fin de Grado se pretende realizar una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema, con el fin de lograr una actualización del estado del arte sobre los efectos beneficiosos y adversos del ayuno intermitente sobre la composición corporal, las reservas adiposas, el estado nutricional, los parámetros metabólicos, los trastornos de la conducta alimentaria, la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas y la salud en general.

ABSTRACT

Numerous studies suggest that intermittent fasting or energy restriction is associated with better health conditions and longer life expectancy. Consequently, intermittent fasting has become a practice that a growing number of people voluntarily carry out, as a strategy for reducing and controlling body weight or for improving metabolic parameters, health and physical and mental well-being. In this Final Degree Project, we intend to carry out an exhaustive bibliographic review on this subject, in order to achieve an update of the state of the art on both beneficial and adverse effects of intermittent fasting on body composition, adipose reserves, nutritional status, and metabolic parameters. In addition, we analyze the impact of intermittent fasting on eating disorders, prevention and treatment of chronic diseases, and health in general.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	5
I.1 Obesidad: Un problema de salud de relevancia mundial.....	5
I.1.1 Causas.....	7
I.1.2 Consecuencias.....	8
I.1.3. Prevalencia.....	9
I.2 El ayuno intermitente.....	11
I.2.1 Concepto y orígenes históricos del ayuno intermitente.....	11
I.2.2 Patrones del ayuno intermitente.....	12
I.2.3 Ciclo alimentación ayuno.....	13
2. OBJETIVOS.....	16
3. METODOLOGÍA.....	17
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
4.1 Efectos del ayuno intermitente en el peso corporal.....	18
4.2 Efectos del ayuno intermitente en el metabolismo y parámetros bioquímicos.....	20
4.2.1 Metabolismo de la glucosa.....	21
4.2.2 Perfil lipídico: Colesterol y triglicéridos.....	23
4.2.3 Hormonas y citoquinas.....	24
4.2.4 Balance redox.....	25
4.3 Efecto del ayuno intermitente en la prevención y tratamiento de patologías.....	26
4.3.1 Diabetes mellitus.....	26
4.3.2 Enfermedad cardiovascular.....	28
4.3.3 Artritis y otros procesos inflamatorios.....	29
4.3.4 Enfermedades neurodegenerativas.....	32
4.3.5 Estrés, ansiedad y depresión.....	33
4.3.6 Otros.....	34
4.4 Efecto del ayuno intermitente en el envejecimiento y la longevidad.....	35
4.5 Efecto del ayuno intermitente en la práctica de deporte y el rendimiento deportivo.....	37
4.6. Efectos secundarios no deseados y limitaciones del ayuno intermitente.....	37
5. CONCLUSIONES.....	39
6. BIBLIOGRAFÍA.....	40

Abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud.	HOMA IR: Homeostatic model assessment insulin resistance.
IMC: Índice de masa corporal.	HDL-c: Colesterol HDL.
T3: Triyoditironina.	2-DG: 2-desoxi-D-glucosa.
T4: Tiroxina.	LPS: Lipopolisacárido/ Endotoxina.
PIB: Producto interno bruto.	IL-10/-23/-12/-22/-1b/-15/-6: Interleucinas-10/-23/-12/-22/-1b/-15/-6.
ECV 2022: Encuesta de condiciones de vida 2022.	ILC3: Células linfoides innatas 3.
IF: Ayuno intermitente.	MDC: Quimocina derivada de macrófagos.
TRE: Ayuno de tiempo restringido.	SIRT1: Sirturinas.
ADF: Ayuno de días alternos.	FGF21: Factor de crecimiento de fibroblastos 21.
LEP: Leptina.	ROS: Especies reactivas de oxígeno.
AdipoQ: Adiponectina.	FOXO: Proteínas de la familia Forkhead Boxo.
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.	mTOR: Diana de rapamicina en células de mamífero.
RC: Restricción calórica.	NEUROG3: Neurogenina3.
MG: Masa grasa.	TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa.
CC: Circunferencia de la cintura.	HTA: Hipertensión arterial.
LDL-C: colesterol LDL.	VCAM-1/ ELAM-1/ ICAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares/ de leucocitos endoteliales/ intracelular en las células endoteliales vasculares.
TG: Triglicéridos.	PCR: Proteína C reactiva.
PAS/PAD: Presión arterial sistólica/diastólica.	AR: Artritis reumatoide.
IGF1: Somatomedina.	ELA: Esclerosis lateral amiotrófica.
ATP: Adenosin trifosfato.	HDAC 1: Histona desacetilasa.
AMPK: AMP activated protein kinase.	ADE-Q: Disorders examination questionnaire.
GIR: Tasa de infusión de glucosa.	
ADN: Ácido desoxirribonucleico.	
HbA1c: Hemoglobina glicosilada.	

1. INTRODUCCIÓN.

I.1 Obesidad: Un problema de salud de relevancia mundial.

La obesidad es reconocida como un significativo desafío para la salud pública, afectando a individuos de todas las edades, géneros y estratos socioeconómicos y se ubica como la quinta causa principal de mortalidad en todo el mundo. El exceso de peso y la obesidad son considerados como principales condiciones vinculadas al modo de vida, generando complicaciones sustanciales para la salud y contribuyendo al desarrollo de diversas enfermedades crónicas, como el cáncer, la diabetes, el síndrome metabólico y trastornos cardiovasculares (1).

Este fenómeno de salud complejo se caracteriza por el exceso de acumulación de grasa corporal, con consecuencias perjudiciales para la salud individual y colectiva.

La historia de la obesidad se remonta hasta hace unos 30.000 años, donde para sobrevivir al inevitable ayuno y a la hambruna, nuestro genotipo, poseía el denominado “gen ahorrativo” que garantizaba la supervivencia en aquellas personas haciendo que se almacenara energía de manera más eficiente. Del mismo modo, se sugiere que hoy en día se favorece la supervivencia a aquellos fenotipos ineficientes, los cuales no almacenan energía en los depósitos grasos.

Fueron los griegos, entre ellos Hipócrates, quien advirtió sobre el problema de la obesidad y su relación con las enfermedades y sus comorbilidades, sobre la ecuación del balance energético (2).

En la edad media y siglo XVII, la obesidad podía verse tanto desde una perspectiva positiva, como desde una perspectiva negativa. Por una parte, podía percibirse la gordura como un signo de riqueza y estatus social, además de prosperidad, fertilidad (irónicamente) y poder. Representaba la capacidad de una persona para acceder a alimentos en abundancia. Pero, por otra parte, en algunas culturas, la obesidad también estaba asociada con la pereza y la indulgencia y se veía como un signo de debilidad moral (3).

A medida que el tiempo transcurría, sobre los siglos XIX y XX, la percepción de la obesidad cambió de ser un símbolo de riqueza a ser un problema de salud pública, hasta considerarse hoy en día una epidemia global, donde factores como la disponibilidad de alimentos altos en calorías, con baja densidad nutricional, y un estilo de vida cada vez más sedentario han contribuido al aumento de la prevalencia de la obesidad (3).

Como consecuencia de todo ello cada vez se avanza más en investigación científica, la cual ha avanzado en la comprensión de los factores genéticos, metabólicos y ambientales que contribuyen a la obesidad. Como se aprecia en la Figura 1, existen dos tipos de tejido adiposo: tejido adiposo subcutáneo y tejido adiposo visceral. La diferencia entre ellos radica en su ubicación, su distribución y sus funciones. En primer lugar, en cuanto a su ubicación, el tejido adiposo subcutáneo se encuentra debajo de la piel y es más visible ya que condiciona nuestro aspecto físico, por otra parte, el visceral no es visible y se encuentra más profundamente ubicado, alrededor de nuestros órganos internos.

En cuanto a su función, el tejido adiposo subcutáneo confiere una función de aislamiento y almacenamiento de energía mientras que el visceral puede actuar protegiendo los órganos internos, pero

la realidad es que está relacionada con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares (4).

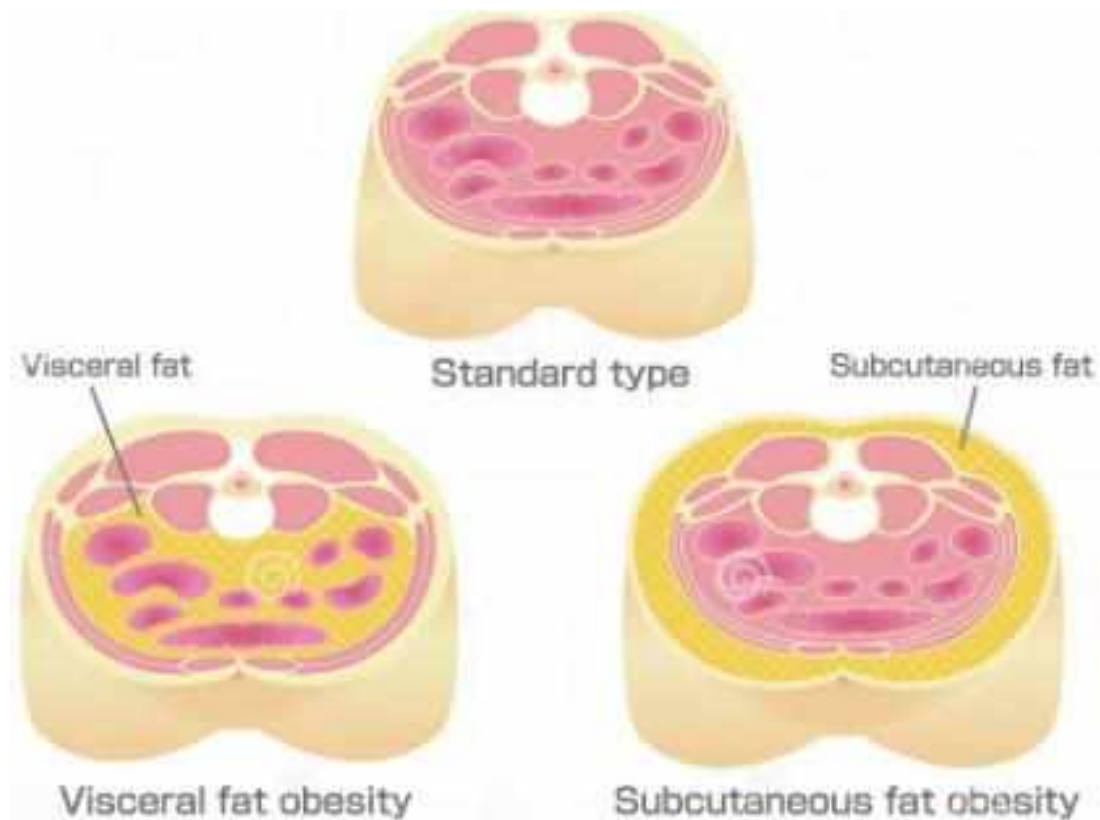


Figura 1. Tipos de tejidos adiposos.

Fuente: <https://www.mariacarmenjapaz.com/>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha logrado clasificar la obesidad en función del índice de masa corporal (IMC) el cual corresponde a la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura, expresada en metros (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación del grado de obesidad en función del IMC.

DOI: 10.1016/S0716-8640(12)70288-2

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Riesgo Asociado a la salud
Normo Peso	18.5 – 24.9	Promedio
Exceso de Peso	≥ 25	
Sobrepeso o Pre Obeso	25 - 29.9	AUMENTADO
Obesidad Grado I o moderada	30 – 34.9	AUMENTO MODERADO
Obesidad Grado II o severa	35 - 39.9	AUMENTO SEVERO
Obesidad Grado III o mórbida	≥ 40	AUMENTO MUY SEVERO

1.1.1 Causas.

Las causas subyacentes de la obesidad son diversas y multifactoriales, y van más allá de la simple relación entre el balance energético y la ingesta calórica. El entorno obesogénico contemporáneo, marcado por cambios en los patrones de alimentación, la disponibilidad de alimentos procesados y altos en calorías, así como la disminución de la actividad física, ha contribuido de manera significativa a la propagación de este problema. Además, factores genéticos, predisposiciones metabólicas, factores psicológicos y socioculturales desempeñan un papel crucial en la susceptibilidad individual a la obesidad (5).

Diversos estudios epidemiológicos han sido capaces de detectar un abanico de factores de riesgo asociados al sobrepeso y obesidad en la población general (5).

Estos son:

- **Demográficos:**

Edad: el aumento de la edad es un factor de riesgo en padecer obesidad.

Sexo: el sexo femenino está más predispuesto a padecer sobrepeso y/u obesidad.

- **Socioculturales:**

Educación: Se ha demostrado que un menor nivel educacional puede desempeñar un papel significativo en la prevalencia de la obesidad. Esta falta de educación se puede manifestar en varios aspectos tales como:

Conocimiento nutricional limitado, lo cual puede influir en sus elecciones alimenticias y conducir a patrones dietéticos menos saludables y contribuir al aumento de peso.

Estigma y estrés: La falta de educación, a menudo, puede asociarse con barreras sociales y económicas, lo que puede aumentar el estrés. El estrés crónico y el estigma social puede contribuir al aumento de peso y dificultar la adopción de comportamientos saludables.

Falta de conciencia sobre estilos de vida saludables: Las personas con un nivel menor de educación pueden no estar informadas, o no ser conscientes sobre las consecuencias negativas de la obesidad y la importancia de la actividad física regular.

- **Economía:**

Las disparidades socioeconómicas juegan un papel significativo en la prevalencia de la obesidad. Las comunidades con recursos limitados pueden tener acceso limitado a alimentos saludables y a entornos propicios para la actividad física, lo que contribuye al aumento de las tasas de obesidad.

En entornos con recursos limitados, es posible que las opciones alimenticias sean más limitadas y que los alimentos procesados y de bajo coste sean más accesibles.

- **Conductuales:**

Ingesta alimentaria: Desempeña un papel crucial en el desarrollo y el mantenimiento de la obesidad, ya que esta se manifiesta como resultado de un desequilibrio entre la cantidad de calorías consumidas y la cantidad de calorías gastadas. Cuando la ingesta calórica supera la cantidad de calorías gastadas regularmente por el cuerpo la tendencia es el aumento de peso.

Tabaquismo: El abandono del hábito tabáquico suele provocar aumento de peso con frecuencia, relacionado con la ansiedad que le produce al sujeto el no fumar, y que sacia con la comida, a menudo de poca calidad nutricional.

Ingesta de alcohol: Se puede partir de que el alcohol contiene 7,1 kcal por gramo. Lo que hace muy posible un balance energético positivo debido al aumento de la ingesta de bebidas alcohólicas. Además de ello, el consumo de bebidas alcohólicas frecuentemente va ligado al consumo de otras bebidas carbonatadas y azucaradas.

En adición con lo previamente citado, se ha demostrado que el alcohol influye en la inhibición de la leptina (hormona encargada de controlar la saciedad), además de aumentar el apetito. Se ha observado que el consumo de alcohol incapacita al organismo para utilizar las grasas como energía (inhibe la oxidación lipídica), lo que sugiere que tras tiempo consumiendo alcohol frecuentemente, se favorecerá la retención de grasa y con ello el sobrepeso u obesidad. (6)

Sedentarismo: La población debido a un estilo de vida cada vez más ocupado se ha vuelto más sedentaria, hecho muy influyente en el aumento actual y progresivo de la prevalencia de la obesidad hoy en día.

- **Genéticos:**

Hipotiroidismo: Las hormonas tiroideas, especialmente la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4), desempeñan un papel crucial en la regulación del metabolismo basal. Cuando hay una deficiencia de estas hormonas en el hipotiroidismo, el cuerpo tiende a experimentar una reducción en la tasa metabólica basal. Esto significa que el cuerpo quema menos calorías en reposo, lo que puede contribuir al aumento de peso si la ingesta calórica no se ajusta adecuadamente (7).

Síndrome de Cushing: condición médica que se caracteriza por la producción excesiva de la hormona cortisol por las glándulas suprarrenales. El cortisol es una hormona que desempeña un papel crucial en la regulación del metabolismo. Las consecuencias de mantener unos niveles elevados de cortisol en cuanto a la ganancia de peso son: aumento del apetito, aumento de acumulación de grasa, producción de edema, entre otros (8).

Médicos: Los tratamientos psicótropos, tales como algunos antidepresivos, tranquilizantes, y los tratamientos hormonales, especialmente en los que son utilizados compuestos estrogénicos, pueden propiciar el aumento de peso.

1.1.2 Consecuencias.

Las consecuencias de la obesidad son vastas y van más allá de la mera preocupación estética. La asociación entre la obesidad y enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus 2 (DM2), enfermedades cardiovasculares, hipertensión y ciertos tipos de cáncer ha elevado la carga de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Además, la obesidad está vinculada a problemas psicosociales, como la estigmatización y la discriminación, que afectan la calidad de vida de quienes la padecen (1).

Ante este panorama complejo, comprender a fondo los determinantes de la obesidad se vuelve esencial para desarrollar estrategias efectivas de prevención y tratamiento.

Se ha podido establecer que la acumulación preferencial de grasa en la zona torácico-abdominal del cuerpo se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y metabólica. Por esta razón, se han planteado desde entonces el empleo de una serie de mediciones e índices para determinar la distribución de la grasa corporal (4). Entre los más utilizados se encuentran el índice cintura-cadera y la medición exclusiva de la circunferencia de cintura, que se plantea que estima con la misma exactitud la grasa intra-abdominal como lo hace la relación cintura cadera. Por lo anterior, hoy en día se considera a la medición de la circunferencia de cintura un buen predictor clínico del riesgo cardiovascular asociado a la obesidad abdominal (9).

1.1.3. Prevalencia.

En las últimas décadas, la prevalencia de la obesidad ha experimentado un aumento significativo, convirtiéndose en un fenómeno alarmante con consecuencias sustanciales para la salud pública que trasciende de fronteras geográficas y culturales.

Explorar la prevalencia de la obesidad a nivel mundial es esencial para comprender la magnitud de este problema y para desarrollar estrategias efectivas que aborden sus causas subyacentes y promuevan la salud a escala global (10).

Según la OMS, En el año 2016, la carga global de la obesidad se manifestó de manera preocupante, afectando a más de 1900 millones de adultos mayores de 18 años, de los cuales más de 650 millones eran clasificados como obesos. Esta problemática no discrimina en género, ya que el 39% de los adultos en este rango de edad experimentaron sobrepeso, siendo un 39% en hombres y un 40% en mujeres.

La magnitud del desafío de la obesidad se reflejó a nivel mundial, representando aproximadamente el 13% de la población adulta total en 2016, con un 11% de hombres y un 15% de mujeres clasificados como obesos. Un dato impactante revela que, entre 1975 y 2016, la prevalencia de la obesidad prácticamente se triplicó, señalando una tendencia preocupante en el aumento de esta condición de salud. El impacto de la obesidad también se ha extendido a la población infantil, ya que, en 2016, se estimó que alrededor de 41 millones de niños menores de cinco años sufrían de sobrepeso u obesidad. Este fenómeno, que alguna vez se asoció principalmente con países de ingresos altos, ahora se manifiesta de manera creciente en naciones de ingresos bajos y medianos, especialmente en entornos urbanos.

África, por ejemplo, ha experimentado un aumento alarmante del 50% en la prevalencia de sobrepeso en menores de 5 años desde el año 2000. Sorprendentemente, en 2016, casi la mitad de los niños menores de cinco años con sobrepeso u obesidad residían en Asia. Estas cifras ilustran la necesidad crítica de abordar y comprender los factores subyacentes que contribuyen a la epidemia global de obesidad, así como la importancia de implementar estrategias efectivas a nivel mundial para revertir esta tendencia preocupante.

Según el recién publicado *Atlas Mundial de la Obesidad 2023*, en 2020, 2603 millones de personas padecían de sobrepeso u obesidad, de las cuales 988 millones eran obesas. Lo que sugiere que un 38% de la población mundial padecía sobrepeso u obesidad.

Las predicciones son alarmantes, como se aprecia en la Tabla 2, ya que para el año 2035, se estima que el número de personas con sobrepeso u obesidad aumenten hasta un 51% de la población total, lo que supondría un total de 4005 millones de personas.

Tabla 2: Número de personas (en edad superior a 5 años) y el porcentaje de la población con sobrepeso u obesidad.

Fuente: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>

	2020	2025	2030	2035
Number with overweight or obesity (BMI \geq 25kg/m ²) (millions)	2,603	3,041	3,507	4,005
Number with obesity (BMI \geq 30kg/m ²) (millions)	988	1,249	1,556	1,914
Proportion of the population with overweight or obesity (BMI \geq 25kg/m ²)	38%	42%	46%	51%
Proportion of the population with obesity (BMI \geq 30kg/m ²)	14%	17%	20%	24%

Estos datos no suponen únicamente un riesgo para la salud pública, sino que también producirá un impacto económico de más de 4 billones de dólares en 2035, frente a los 1,96 billones de dólares que supuso en 2020. En este análisis, el impacto económico abarca tanto los costos sanitarios asociados al tratamiento de la obesidad y sus consecuencias, como el impacto del IMC elevado en la productividad económica ya que un IMC alto contribuye al ausentismo, a la reducción de la productividad en el trabajo y a la jubilación prematura o muerte.

Como podemos observar en la Tabla 3, se estima que este impacto económico reducirá el Producto Interno Bruto (PIB) mundial en un 2,4% y se espera que aumente al 2,9% para el año 2035.

Tabla 3. Estimación del impacto económico de la obesidad en el mundo.

Fuente: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>

	2020	2025	2030	2035
Economic impact (US\$ at 2019 value) (trillions)	US\$ 1.96	US\$ 2.47	US\$ 3.23	US\$ 4.32
Impact as proportion of total global GDP	2.4%	2.5%	2.7%	2.9%

Prevalencia en España.

La prevalencia de obesidad y sobrepeso en España ha experimentado un aumento en las últimas décadas, reflejando una tendencia global.

De acuerdo con la información proporcionada por el Módulo de Salud de la Encuesta de Condiciones de Vida 2022 (ECV 2022), plasmado en la Figura 2, se observa que un 34,3% de la población de 18 años o más presentaba sobrepeso, mientras que el 14,1% estaba clasificada como obesa.

Al analizar los datos a nivel de comunidad autónoma, se destaca que Extremadura registró el porcentaje más alto de personas con sobrepeso, alcanzando el 36,5%, según los resultados de la ECV 2022. En cuanto a la obesidad, Ceuta lideró con un 21,5%. Estos datos proporcionan una perspectiva detallada de la distribución de estas condiciones de salud en diferentes regiones, subrayando la variabilidad geográfica en las tasas de sobrepeso y obesidad en la población española.

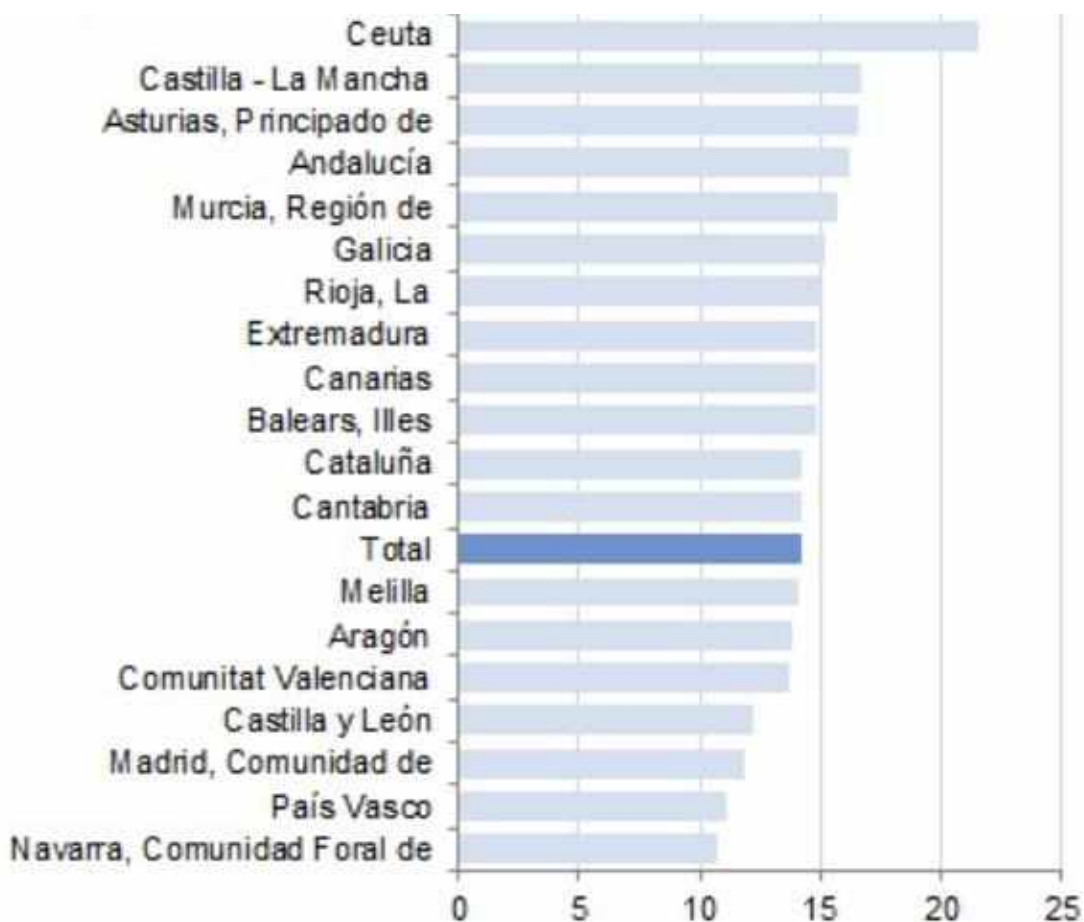


Figura 2. IMC de población mayor de 18 años por Comunidades Autónomas en España en 2022.
Fuente: <https://www.ine.es/>

I.2 El ayuno intermitente.

I.2.1 Concepto y orígenes históricos del ayuno intermitente.

El ayuno intermitente (IF) ha capturado la atención de muchas personas en los últimos años ya que se ha relacionado con una posible mejora de los parámetros del sobrepeso y la obesidad, situaciones cada vez más presentes en nuestras vidas.

Hoy en día sabemos que no es una dieta específica, sino más bien un patrón de alimentación. Su popularidad ha crecido tanto entre los entusiastas del bienestar como entre los científicos y profesionales de la nutrición y la salud (11).

La evolución ocurrió en el contexto en donde los humanos cazadores-recolectores alternaban periodos de hambruna (largos periodos de ayuno) con épocas de saciedad, lo que hace sugerir la posibilidad de contener en nuestro genotipo un “gen ahorrador” que antiguamente garantizaba la supervivencia de aquellos que lo contenían, ya que podían pasar más tiempo de ayuno. Hoy en día, parece ser, que este genotipo va en contra de los patrones alimentarios actuales, donde abunda la comida y cada vez somos más sedentarios, pero a mi modo de parecer, es el sistema actual de abundancia y sedentarismo el que va en contra de nuestros genes, de nuestra evolución y de nuestra salud (12).

El ayuno intermitente no es una tendencia actual, ya que ha sido durante mucho tiempo una práctica frecuente de muchas culturas religiosas y étnicas. Desde tiempos antiguos, la práctica del ayuno ha sido promovida tanto para el desarrollo espiritual como para la promoción de la salud. Esta costumbre religiosa se desarrolló de forma independiente entre diferentes personas y religiones en todo el mundo. En la antigua Grecia, la creencia de que comer arriesgaba la entrada de fuerzas demoníacas contribuyó a la popularidad del ayuno. Se requería el ayuno en la preparación de muchos rituales que buscaban el contacto con fuerzas sobrenaturales (13).

Figuras notables como Pitágoras, Abaris y Epiménides en la antigua Grecia elogiaron las virtudes del ayuno. Además, en tiempos bíblicos, Moisés, Elías y Juan el Bautista reconocieron su valor religioso. Durante el sagrado mes de Ramadán, los musulmanes se abstienen de comer y beber desde el amanecer hasta el anochecer (13).

En el Antiguo Testamento, el ayuno se consideraba una poderosa oración que podía preparar a un profeta para revelaciones divinas. Aunque Cristo ayunó durante 40 días en el desierto no dejó una ley definitiva sobre el tema, excepto insistir en que se hiciera con humildad y en privado. Con el tiempo, las costumbres de ayuno se desarrollaron en las iglesias cristianas locales como un esfuerzo para reemplazar las costumbres de ayuno paganas y judías tempranas. El ayuno en la tradición monástica floreció en los siglos IV y V, siendo el motivo dominante el ascetismo guiado por un espíritu de penitencia y autohumillación mientras los monjes buscaban la comunión con Dios (14). Además de ello durante mucho tiempo, la humanidad ha considerado el ayuno como una gran técnica médica. Según Benjamín Franklin la mejor de las medicinas es el descanso y el ayuno (15).

1.2.2 Patrones del ayuno intermitente.

Existen muchos tipos de realizar ayuno intermitente:

- **Ayuno diario con tiempo restringido (TRE) (15).**

16/8 → También conocido como el método Leangains, implica ayunar durante 16 horas al día y limitar la ventana de alimentación a 8 horas.

20/4 → Consiste en ayunar durante 20 horas al día y se limita la ventana de alimentación a solo 4 horas.

- **Ayuno de días alternos (ADF):** implica alternar entre días de ayuno y días de alimentación normal. Durante los días de ayuno, se pueden consumir muy pocas calorías o ninguna, mientras que en los días de alimentación normal se come libremente (15).

- **Ayuno 5:2:** En este enfoque, se come normalmente durante cinco días a la semana y se limita la ingesta calórica a alrededor de 500-600 calorías en los otros dos días de la semana. Estos días de ayuno no tienen que ser consecutivos (15).

1.2.3 Ciclo alimentación ayuno.

Existen estudios que sugieren que los cambios positivos en el organismo vienen dados por la activación del interruptor metabólico (15), es decir, del cambio de la utilización de la glucosa como fuente de energía principal, a los ácidos grasos y cetonas, como así se muestra en la Figura 3. Hay que tener en cuenta que para que esto ocurra, previamente tienen que agotarse las reservas de glucógeno y para ello es necesario un periodo de ayuno de al menos 12 horas. Existen estudios que respaldan que el ayuno intermitente repetitivo mejora la capacidad de los organismos de cambiar su fase metabólica y optimiza el uso celular de las fuentes de combustible, favoreciendo los cuerpos cetónicos sobre la glucosa, mejorando con ello la flexibilidad metabólica, muchas veces comprometida en obesidad y diabetes (16).

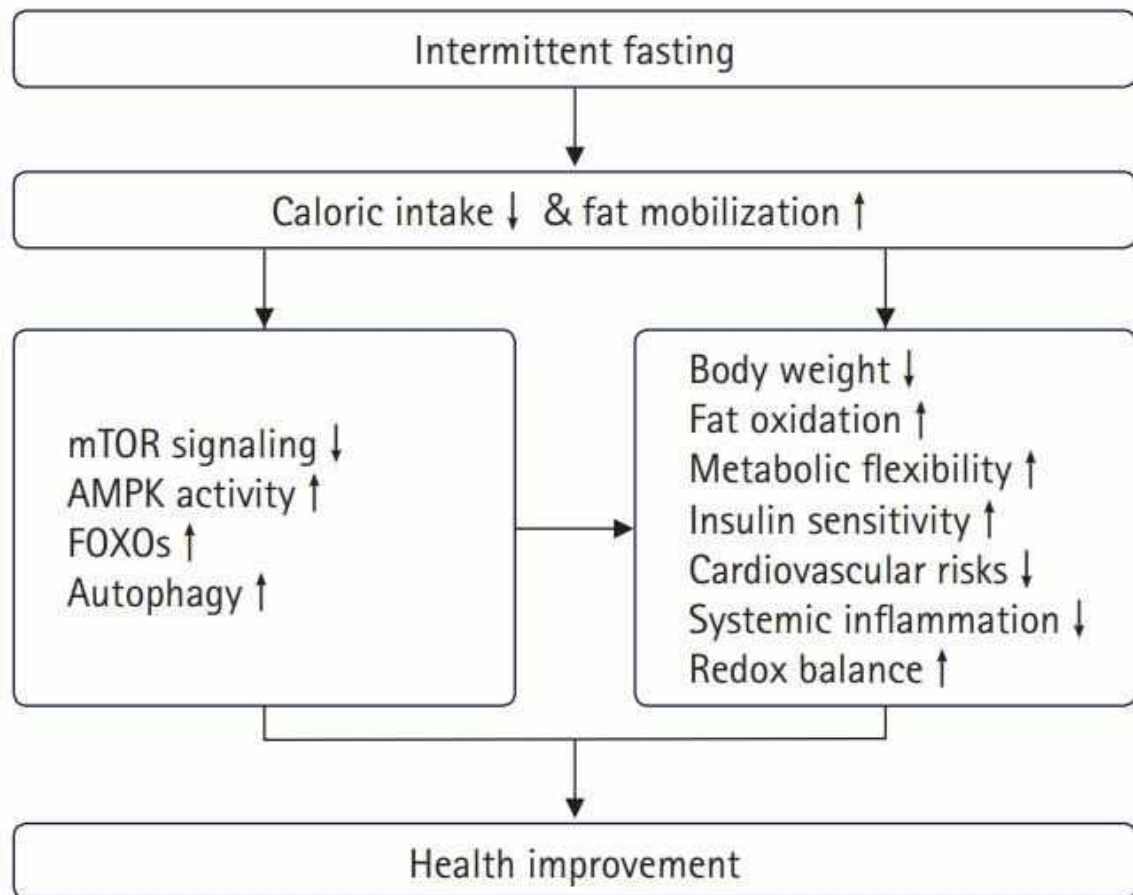


Figura 3. Posibles mecanismos asociados al ayuno intermitente en la mejora de la salud.
DOI: 10.12701/jyms.2022.00010

De acuerdo a la Figura 4, el ciclo de alimentación-ayuno tiene 4 etapas (17):

- Estado de alimentación

- Estado de post-absorción o ayuno temprano
- Estado de ayuno
- Estado de inanición o ayuno a largo plazo.

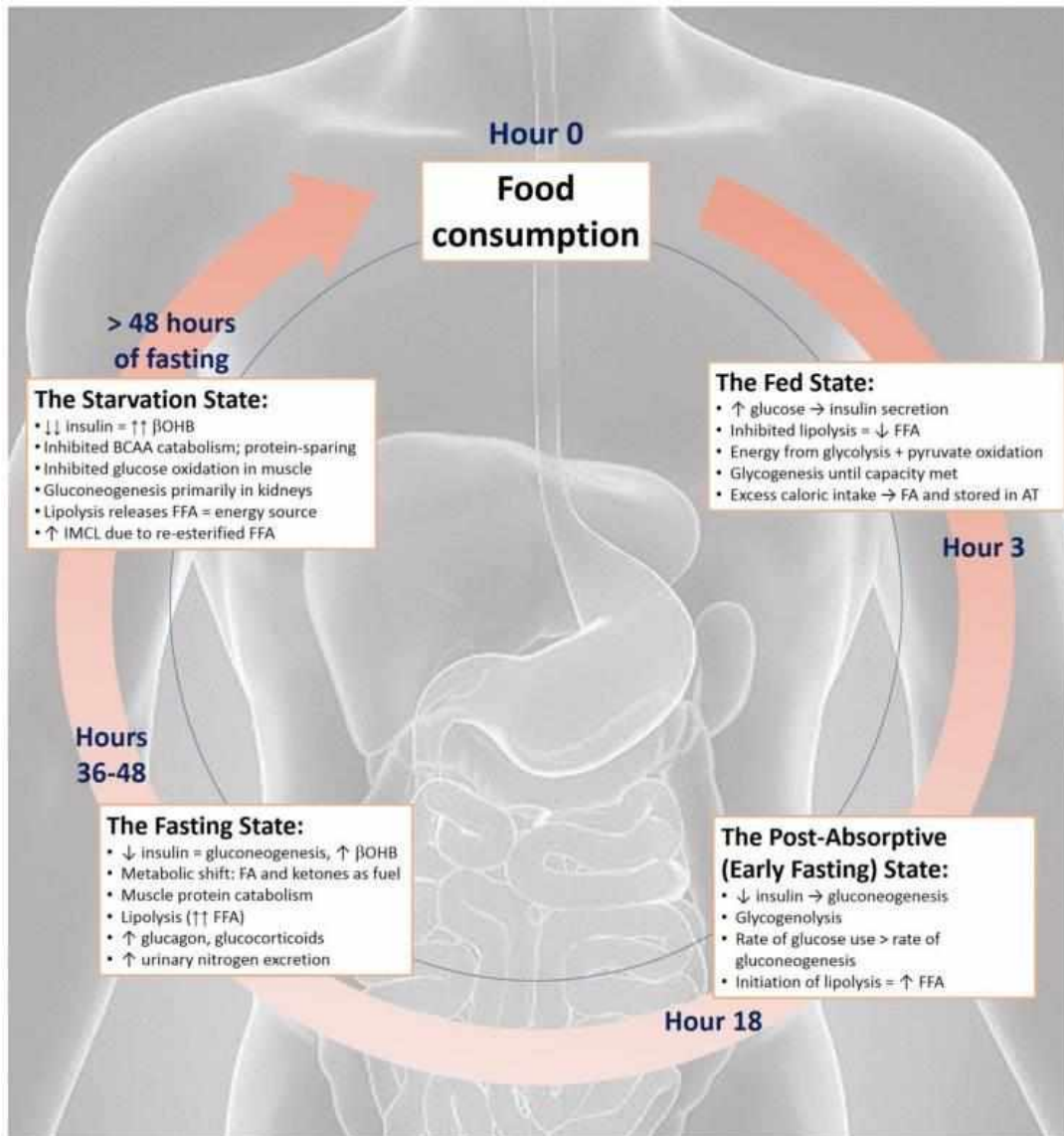


Figura 4. Ciclo de alimentación-ayuno y efectos metabólicos.
DOI: 10.1007/s13679-018-0308-9.

Según la literatura, el mecanismo que por excelencia se encarga de mantener una homeostasia metabólica correcta es el ritmo circadiano innato, el cual coordina el equilibrio entre los mecanismos anabólicos y catabólicos (Figura 5) (18). Se sugiere que una alteración constante de los ritmos circadianos puede provocar una alteración negativa de parámetros metabólicos tales como el aumento del estrés oxidativo, resistencia a la insulina, o alteración de la secreción hormonal (19).

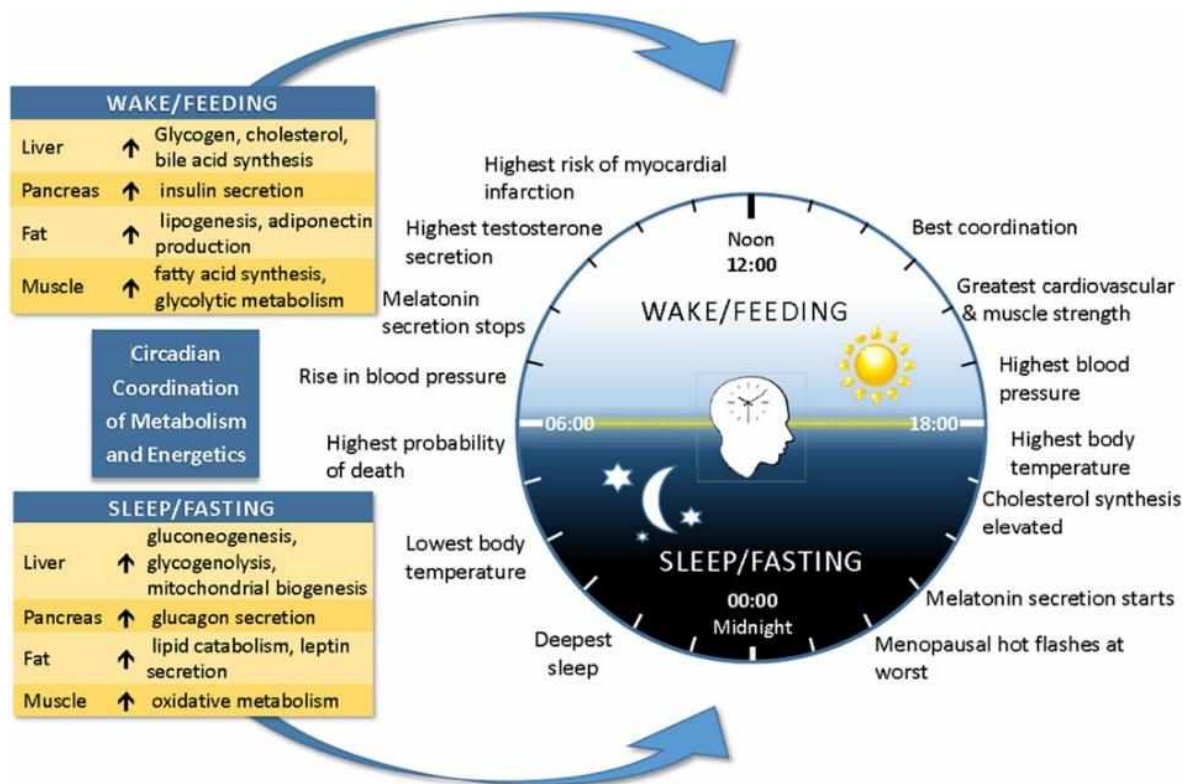


Figura 5. Metabolismo y ritmos circadianos.

DOI: 10.1016/j.jand.2015.02.018.

La evidencia en torno a la alteración metabólica que conlleva la alteración de los ritmos circadianos se basa en investigaciones en animales, pero aun así la investigación en humanos es amplia, proporcionándonos resultados que conllevaría este hecho con mayor riesgo de obesidad, diabetes, enfermedades metabólicas y cardiovasculares además de cáncer.

Así mismo, atendiendo a distintos estudios de cohortes, se puede observar que el respetar los ritmos circadianos, y consumir la mayoría de las calorías por la mañana y no por la noche, se asocia con una mejor salud y mayor control del peso (20, 21).

El ayuno intermitente se plantea como una solución a la alteración del ritmo circadiano y por ello se sugiere que seguir un patrón de alimentación-ayuno correcto conlleva una mejora de nuestros parámetros metabólicos y con ello de nuestra salud en general.

2. OBJETIVOS.

Objetivo general:

Profundizar en el conocimiento de la influencia del ayuno intermitente sobre la salud y el bienestar físico y mental del ser humano.

Objetivos específicos:

1. Analizar el efecto del ayuno intermitente sobre diferentes parámetros bioquímicos y metabólicos, así como sobre el mantenimiento de un estado saludable.
2. Valorar el impacto del ayuno intermitente en el riesgo, progresión y tratamiento de diferentes desórdenes de la salud y patologías relevantes.
3. Conocer las evidencias científicas actuales sobre el papel del ayuno intermitente en aspectos como la longevidad y el rendimiento deportivo.
4. Analizar los posibles efectos secundarios no deseados del ayuno intermitente sobre la salud y el bienestar físico y mental.

3. METODOLOGÍA.

Para llevar a cabo este trabajo, se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos de investigación, revisiones, capítulos de libros y monografías especializadas utilizando las bases de datos PubMed y el buscador Google, además de datos estadísticos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística. Para acceder a gran parte de la bibliografía, se empleó el buscador AlcorZe de la biblioteca de la Universidad de Zaragoza y la plataforma en línea ResearchGate.

Para la búsqueda bibliográfica, se utilizaron diferentes palabras clave, incluidas: "intermittent fasting", "circadian rhythm", "eating habits", "health", "calorie restriction", así como combinaciones de estas, como "intermittent fasting AND health", "circadian rhythm AND Health", "calorie restriction AND health", [intermittent fasting or calorie restriction] AND (metabolic disorders, obesity, overweight, diabetes, metabolic syndrome, hypertension, cholesterol, triglycerides, cytokines, fatty liver, cancer, inflammation, gut microbiome, neurodegenerative disorders/diseases, performance, aging, etc.).

Inicialmente, la búsqueda se realizó sin restringir las fechas de publicación. Sin embargo, debido a la gran cantidad de bibliografía disponible, en algunos temas se limitó la búsqueda a los últimos 20 años, prestando especial atención a los aportes de los últimos 5-10 años.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 Efectos del ayuno intermitente en el peso corporal.

El IF ha ganado cada vez más protagonismo debido principalmente al aumento creciente de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la sociedad actual, donde este ha demostrado que imponer restricciones de tiempo a la alimentación tiene amplios efectos sistémicos y desencadena vías que son similares a las que se siguen cuando se realiza una restricción calórica (15, 22, 23).

El tejido adiposo visceral funciona como un órgano endocrino y paracrino gracias a su funcionalidad de secreción de adipocinas, las cuales pueden ser proinflamatorias como la leptina (LEP) o antiinflamatorias como la adiponectina (AdipoQ) o la resistina (24). En cuanto a esta última, el aumento de su concentración aumenta la resistencia a la insulina y podría relacionar la obesidad con la diabetes (25).

La obesidad se caracteriza por un aumento de las concentraciones circulantes de LEP, en paralelo a una disminución de los niveles sanguíneos de AdipoQ (26). Se ha observado que los niveles de AdipoQ disminuyen conforme aumentamos nuestro tejido adiposo, lo que sugiere una capacidad reducida a la hora de activar el “interruptor metabólico” que produce el cambio de glucosa a ácidos grasos y cetonas como combustible energético.

La LEP es una hormona encargada de controlar el apetito, paradójicamente según distintos estudios, la obesidad aumenta los niveles de LEP, lo que indica que la funcionalidad de la LEP se pierde conforme aumenta nuestro tejido adiposo (27, 28). El entrenamiento con IF parece influir en la secreción de la LEP disminuyendo su concentración incluso más que utilizando técnicas de restricción calórica.

En pacientes con Diabetes mellitus tipo II (DM2) y obesos, IF se ha correlacionado con mejorar los niveles de LEP ayudándoles a mejorar el perfil lipídico, reducir peso y regular con ello la salud hormonal (29, 30).

En cuanto a la reducción del peso corporal, la cual es el principal motivo por el que el ayuno intermitente ha ganado cada vez más protagonismo, hay numerosos estudios que respaldan que realmente funciona en este aspecto. Es esta reducción de peso el principal mecanismo subyacente a los efectos beneficiosos del ayuno intermitente.

La restricción calórica (RC) ha sido durante mucho tiempo el tratamiento principal para evitar obesidad y comorbilidades, pero el IF ha surgido como un plan dietético más tolerable (31) y además la evidencia acumulada hasta el momento muestra que el IF tiene un efecto muy positivo en cuanto a reducción del peso corporal a corto plazo en animales (32).

Además, al seguir un patrón dietético de ayuno intermitente y entrenar la adaptación metabólica, se entra en un estado metabólico más cetogénico, y las cetonas requieren de más energía, lo que puede suponer una ayuda a la hora de perder peso (32, 33). El ayuno intermitente, a menudo, trata de imitar o buscar los beneficios que se le puede atribuir a la dieta cetogénica, la cual busca una flexibilidad metabólica

tratando de utilizar como fuente principal las cetonas provenientes de los triglicéridos, para buscar una pérdida de peso más rápida, lo cual concluyó como eficaz en la búsqueda en la pérdida de peso (32).

Según (16) el cual revisó ensayos clínicos y revisiones, el IF reduce de un 4-10% el peso corporal en personas con sobrepeso, y atendiendo a los diferentes patrones de IF el que contribuyó de una manera más potente en la reducción del peso corporal fue ADF (0,75 kg/semana) frente al ayuno 5:2 (0,25 kg/semana).

El principal mecanismo por el cual el IF ayuda a la reducción de peso corporal es la RC, pero además de ello en IF intervienen otros procesos tales como la movilización de las grasas, que pueden derivar en otros beneficios adicionales como la mejora de las propiedades cognitivas.

Por otra parte, estudios sugieren que el ayuno intermitente, además de reducir la masa grasa (MG), cambia la polarización de los macrófagos en el tejido adiposo, oscureciendo los adipocitos, haciéndolos más funcionales (30).

Según este meta-análisis (34) el ayuno intermitente se asoció con un efecto significativo en la regulación de los parámetros antropométricos (peso corporal, IMC, MG y CC) y metabólicos (LDL-c, TG, PAS y PAD) en personas con sobrepeso u obesidad.

Según otro estudio, el cual incluía 43 ensayos controlados aleatorios con 2483 participantes que enfrentaba pacientes con IF versus pacientes con dieta de no intervención y RC, con una mediana de tiempo de 3 meses, concluyó que los pacientes a los cuales se les había pautado un IF redujeron más su peso, además de mejorar más efectivamente parámetros como la resistencia a la insulina que la dieta de no intervención, pero no difirieron con los de restricción calórica (35).

En cuanto a la grelina, hormona encargada de provocar hambre, según un estudio el cual abarcó a 11 adultos con sobrepeso siguiendo un patrón de IF de restricción de la ventana de consumo, se observó que disminuyó los niveles de grelina media, y por tanto el hambre y el ansia de comer, sin embargo, aún hay controversia en este hecho (32, 36).

Según otro estudio (37) las prácticas con IF, han demostrado tener efectos positivos en la reducción del peso corporal tanto siguiendo patrones isocalóricos como restringido en calorías, lo que nos sugiere que los beneficios vienen más allá que por solo reducir la cantidad de calorías consumidas.

4.2 Efectos del ayuno intermitente en el metabolismo y parámetros bioquímicos.

La evidencia científica del momento sostiene que el ayuno intermitente, o la restricción temporal en el consumo de alimentos mejora tanto índices metabólicos como proporciona una mejor adaptación a distintas situaciones debido al desarrollo de facultades físicas y cognitivas, ya que la supervivencia de cada individuo se basa en el desarrollo de estas capacidades para adaptarse al medio con el fin de encontrar alimento.

Esto es debido a que los animales, incluidos los humanos, no evolucionaron en una situación de abundancia y de poder consumir alimentos ad libitum, sino que lo hicieron en ambientes donde los alimentos eran más escasos y el ayuno y los tiempos de hambruna eran frecuentes.

Hoy en día se ha podido observar en ratones de laboratorio que el ayuno intermitente ayuda en el manejo de la obesidad, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas. Además de la mejora de parámetros indicadores de salud y activación de vías de señalización celular adaptativas al estrés (35).

Como bien hemos visto, podemos encontrar en la práctica distintas formas de realizar ayuno intermitente, pero todos dan como resultado varios cambios metabólicos comunes, los cuales son: mantenimiento de la glucemia en un rango bajo normal, agotamiento de reservas de glucógeno, movilización de los ácidos grasos y generación de cuerpos cetónicos, reducción de la LP y elevación frecuente de los niveles de AdipoQ.

La reciente literatura, dice que el principal mecanismo responsable en mantener la homeostasis metabólica es el ritmo circadiano innato, quien controla el equilibrio entre actividades anabólicas y catabólicas, por tanto, siempre que pueda existir un desorden en estos ritmos circadianos, se puede alterar de manera muy negativa nuestra salud metabólica, alterando con ello el metabolismo de la glucosa e insulina, secreción hormonal, y estrés oxidativo. Con respecto a ello, la principal manera por la que se cree, que el IF puede ayudar a nuestra salud metabólica, es debido a la regulación o al alivio que le da ese tiempo de no alimentación a los ritmos circadianos, evitando que éste se altere y proporcionando un correcto equilibrio metabólico (24). El cambio metabólico, produce una disminución del ATP celular, lo que da como resultado una activación de AMPK, la cual es capaz de inhibir múltiples vías anabólicas y por el contrario estimula reacciones catabólicas de autofagia, eliminando estructuras dañadas y mejorando la función mitocondrial, lo que ha supuesto una mejor calidad y más prolongada vida en animales de laboratorio (15, 18).

A continuación, pasamos a explicar de manera detallada como influye el ayuno intermitente en el metabolismo de distintos parámetros bioquímicos.

4.2.1 Metabolismo de la glucosa.

El IF ha ganado popularidad como una estrategia dietética que no solo puede ayudar en la pérdida de peso, sino que también tiene efectos beneficiosos en la salud metabólica. Uno de los aspectos más intrigantes del IF es su capacidad para influir en el metabolismo de la glucosa, un proceso crucial para mantener niveles adecuados de azúcar en la sangre y prevenir enfermedades como la DM2. Al alternar períodos de ayuno con períodos de alimentación, el cuerpo experimenta cambios hormonales y metabólicos que pueden mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la resistencia a la insulina y mejorar la utilización de la glucosa por parte de las células. En esta sección, exploraremos cómo el ayuno intermitente puede afectar positivamente en el metabolismo de la glucosa y qué implicaciones tiene esto para la salud metabólica general (18).

Debemos conocer que la glucosa es el principal sustrato energético para nuestro organismo, y siempre que ella esté presente en forma de glucógeno (hepático y muscular) está será la principal fuente de energía. Mientras tanto, el cuerpo almacena las grasas consumidas en forma de triglicéridos en el tejido adiposo (18).

El cambio metabólico, es el paso de la utilización de la glucosa como recurso principal, a pasar a utilizar las cetonas y los ácidos grasos derivados del tejido adiposo, lo que ocurre una vez acabadas las reservas de glucógeno, lo cual suele ser a partir de las 12 h del no consumo de alimentos.

El patrón común de alimentación actual es consumir alimentos cada poco tiempo, de manera que pocas veces se cumplen esas 12 h de ayuno que facilita el cambio metabólico, haciendo muy difícil la movilización y utilización de los ácidos grasos y las cetonas como fuente energética.

Atendemos a la Figura 6 para explicar, el cambio metabólico que supone este paso hacia la utilización de cetonas, una vez han sido agotadas estas reservas de glucógeno, y que tiene que ver con el metabolismo de la glucosa siguiendo este patrón de alimentación: Se puede observar que en el Patrón de ayuno intermitente de 18 h (c) el interruptor metabólico se activa a las 12 h, y permanece activado durante las siguientes 6, en este momento es donde el cuerpo ha agotado las reservas de glucógeno y pasa a utilizar energía proveniente de las cetonas. En el momento en el que se ingiere comida, los niveles de cetonas bajan y la glucosa asciende en sangre. En el patrón A, el cual es un patrón que no deja tiempo de ayuno a lo largo del día, se puede observar que el interruptor metabólico no se activa y los niveles de cetonas en sangre son nulos.

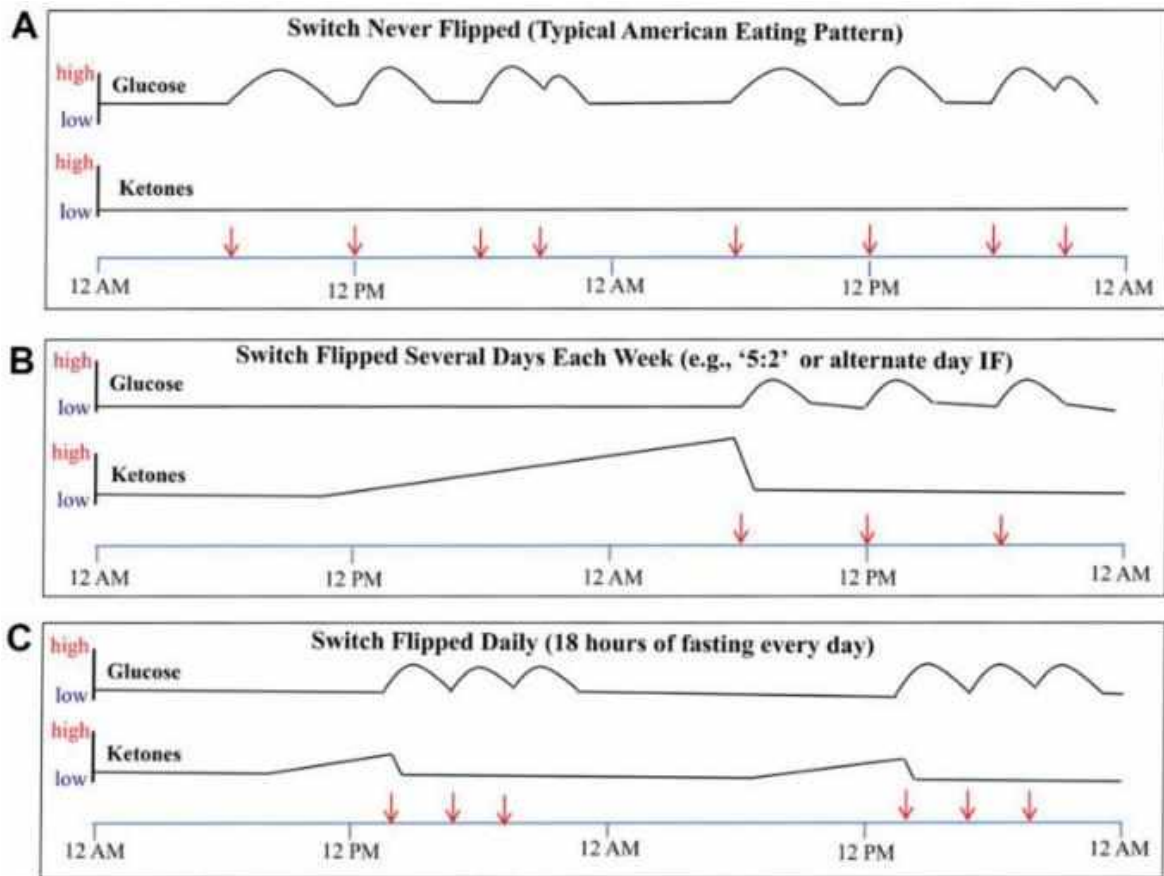


Figura 6: Niveles de cetonas y glucosa en sangre durante 3 patrones de alimentación diferentes, con el fin de explicar el cambio metabólico que ocurre durante el ayuno.
DOI: 10.3390/nu14030631.

Por otra parte, en cuanto al metabolismo de la glucosa: Es sabido que el ayuno intermitente es utilizado para mejorar la calidad de vida de los pacientes con Diabetes II, debido a que es capaz de mejorar la sensibilidad a la insulina, y con ello la tasa de infusión de glucosa (GIR), la cual es necesaria para mantener niveles de glucosa en sangre constantes.

La literatura que comparó la velocidad de infusión de la glucosa, obtuvo como resultado que GIR había aumentado de 6,3 a 7,3 mg/min/kg lo que da como conclusión que el ayuno intermitente aumenta las tasas de absorción de la glucosa, y puede ser muy interesante para personas con esta función comprometida (38).

Una revisión sistemática (39) de ensayos clínicos la cual utilizó modelos de meta-análisis de efectos aleatorios, con el objetivo de evaluar los efectos del ayuno intermitente en el metabolismo de la glucosa, lípidos y sensibilidad a la insulina en pacientes con síndrome metabólico, sacó como resultados una disminución de glucosa en sangre en ayunas, una reducción de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), unos niveles plasmáticos menores de insulina, así como una disminución del HOMA-IR (Índice utilizado para estimar la resistencia a la insulina y la funcionalidad de las células beta del páncreas).

En resumen, el ayuno intermitente puede ser una herramienta efectiva para mejorar el metabolismo de la glucosa, reducir la resistencia a la insulina y potenciar la utilización de ácidos grasos y cetonas como

fuentes energéticas alternativas, lo que podría tener implicaciones positivas para la salud metabólica general y el manejo de condiciones como el síndrome metabólico y DM2.

4.2.2 Perfil lipídico: Colesterol y triglicéridos.

La transición metabólica de emplear glucosa a cetonas originadas de ácidos grasos representa una adaptación evolutiva que modifica el metabolismo, promoviendo la oxidación de ácidos grasos y cetonas para movilizar la grasa, en vez de producir lípidos y almacenar grasa. Este ajuste conserva tanto la masa muscular como su funcionalidad (24).

En el momento en que se activa el interruptor metabólico es a partir de las 12 h de ayuno, y esto puede traer consigo numerosos beneficios debido a la reorganización y movilización del componente lipídico del cuerpo.

Existen gran cantidad de estudios en los cuales se afirma el poder del IF para normalizar valores lipídicos, entre ello, la disminución del colesterol total y LDL e incluso la disminución de los valores plasmáticos de triglicéridos. Existe una revisión bibliográfica la cual afirma que en la mayoría de los estudios se reduce el LDL entre un 6 y un 21% y los triglicéridos entre un 16 y un 42%, pero es cierto que todos esos estudios revisados solo utilizan gente con sobrepeso y obesidad, grupos de población que normalmente suelen tener estos parámetros bioquímicos alterados. Falta información acerca de si este patrón de alimentación podría reducir el colesterol y los TG en pacientes con normopeso (15).

Existe otro estudio (40) que valora los posibles beneficios de cada tipo de patrón de ayuno intermitente; Ayuno en días alternos (ADF), dieta 5:2, alimentación con tiempo restringido (TRE). Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

En cuanto a colesterol LDL: ADF y dieta 5:2 sí que se redujeron los niveles de LDL y triglicéridos, pero obteniendo datos muy variables. Por el contrario, TRE no supuso cambios en estos datos. Es posible que el tiempo de experimento haya sido tan corto que no se haya podido observar cambio en el patrón TRE, lo que nos puede dar a pensar, que si el tiempo es corto y no se produce una pérdida de peso notable, no se mejoran estos parámetros, lo que indicaría que la formalización de estos valores no tiene por qué ser gracias a los cambios metabólicos del ayuno intermitente, sino que, es gracias a la formalización de peso que supone el ayuno intermitente.

En cuanto al HDL: Ningún patrón de ayuno supuso una mejora en este aspecto.

Por otra parte (41) sí que observó un aumento en los niveles plasmáticos de HDL, por lo que puede haber controversia en los datos.

Un reciente estudio de 2022 (42), el cual incluyó a 2483 participantes demostró que el ayuno intermitente era capaz de disminuir las concentraciones totales de colesterol y triglicéridos con respecto a una dieta sin intervención, pero los datos fueron los mismos que la dieta únicamente con RC, por lo que no quedó del todo claro si esa disminución es propia del ayuno intermitente, o por la restricción calórica en sí.

4.2.3 Hormonas y citoquinas.

La insulina es la principal hormona impulsora en el estado de alimentación, donde el cuerpo usa glucosa como combustible, mientras que en el estado de ayuno el glucagón es la hormona principal y el cuerpo usa las reservas de glucógeno del hígado para obtener energía (24, 43).

En cuanto a las citoquinas, son proteínas de señalización celular que actúan como mensajeros en el sistema inmunológico y otros procesos biológicos. Estas moléculas son secretadas principalmente por células del sistema inmune, como linfocitos, monocitos y macrófagos, en respuesta a estímulos diversos, como infecciones, inflamación o lesiones. Las citoquinas tienen una amplia gama de funciones, incluida la regulación de la respuesta inmune, la inflamación, la hematopoyesis (formación de células sanguíneas) y la comunicación entre células. Son fundamentales para coordinar las respuestas del sistema inmunológico y mantener el equilibrio entre la protección contra patógenos y la prevención de daños en los tejidos.

Recientemente el ayuno intermitente ha surgido como una estrategia dietética prometedora con potenciales efectos beneficiosos en la salud metabólica y en la regulación del sistema inmunológico, particularmente en la producción y respuesta de las citoquinas. En este apartado, exploraremos la evidencia actual sobre cómo el IF puede influir en la regulación de las citoquinas y su posible implicación en la salud y en la enfermedad.

Según (44), estudio que evaluó cómo la interferencia con el glucólisis, un proceso clave en el metabolismo celular, puede influir en la liberación de citoquinas, proteínas esenciales para la señalización inmune. Se encontró que la glucoprivación, inducida por 2-DG, así como la activación de AMPK, afectan la producción de varias citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en monocitos estimulados por LPS, un componente bacteriano. La inhibición de la glucólisis condujo a una supresión de la citoquina antiinflamatoria IL-10, mientras que se observó un aumento en la producción de ciertas citoquinas proinflamatorias como IL-12 y IL-23. Estos resultados sugieren que la interferencia metabólica puede modular la respuesta inmune y podrían abrir nuevas vías para desarrollar intervenciones inmunitarias basadas en el metabolismo (44).

Por otra parte, un reciente estudio en ratones obesos, de Marzo del 2024, demostró que el ayuno intermitente promovió la producción de interleucina-22 (IL-22) la cual es una citoquina producida por células linfoides innatas tipo 3 (ILC3), y que esto suponía una transformación del tejido adiposo blanco subcutáneo en beige, lo que aporta beneficios a nivel metabólico (45).

Otro estudio (46) el cual incluyó a 13 participantes obesos que practicaban ramadán, observó una disminución general en los niveles de múltiples citoquinas, incluyendo la interleucina 1 beta, interleucina 15, antagonista del receptor de interleucina 1, MDC y monocina inducida por interferón gamma/quimiocina ligando 9. Además, se registraron reducciones en el factor de crecimiento de fibroblastos 2, subunidad p40 de interleucina 12, interleucina 22 y TNF-alfa.

Existe otro estudio, el cual trató de evaluar los efectos del ayuno intermitente sobre las citoquinas en pacientes con sobrepeso, donde el método que se utilizó fue un ayuno 16/8 es decir, limitando la ventana

de alimentación a 8 h al día. Los resultados que obtuvieron, tras 21 días de seguimiento, fueron una disminución de las citoquinas proinflamatorias inducidas por la obesidad y un aumento de IL-33, citoquina con un papel protector sobre la inflamación asociada a las grasas (47).

Durante la naturaleza normal del ayuno, como consecuencia del cambio metabólico que tiene lugar se producen cambios hormonales en cuanto a insulina y glucagón: En este patrón dietético, normalmente se pasa por los estados de alimentación, post-absorción y ayuno. Mientras que, en el estado de absorción, es la insulina la hormona principal, en estados de ayuno lo es el glucagón, el cual es utilizado para obtener energía a partir del glucógeno hepático, hasta que éste se agota y comienzan a metabolizarse los ácidos grasos (24).

Por otra parte, también se han visto reducciones de la LP incluso más que utilizando técnicas de restricción calórica. El ayuno intermitente se ha correlacionado con mejorar los niveles de LP en pacientes diabéticos tipo II y obesos, ayudándoles a mejorar el perfil lipídico, reducir peso y regular con ello la salud hormonal.

En cuanto a la regulación hormonal de la insulina, existe evidencia que respalda que, en personas con diabetes, mejora la capacidad del metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. En individuos sanos no ocurre este hecho ya que los sujetos ya se encuentran en ese estado de sensibilidad a la insulina. Por otra parte, el cambio metabólico que ocurre durante las fases de ayuno, está regulada en parte por las sirtuinas (SIRT1), esta molécula entre otras funciones, interactúa con el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), la cual es una hormona segregada por los hepatocitos y que influye en la adaptación a la cetogénesis, prevenir la esteatosis hepática (acumulación de vacuolas de grasa en el hígado) y controlar el gasto energético. Por otra parte, esta SIRT1 no mejoró la capacidad de sensibilidad a la insulina, por lo que se sugiere que existen otras vías metabólicas a través de las cuales se desencadena el cambio metabólico (15).

4.2.4 Balance redox.

El balance redox, es un término que se refiere a un equilibrio entre reacciones de oxidación y reducción en un sistema biológico, en este caso el organismo humano. Es decir, mantener una proporción adecuada entre especies oxidantes y especies reductoras para garantizar un funcionamiento óptimo de células y tejidos. Esto es crucial para regular procesos celulares tales como la producción de energía, señalización celular, la respuesta inmune y la detoxificación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS) (48).

Cuando este equilibrio se ve alterado, y existe un exceso de especies oxidantes, puede conducir a un envejecimiento prematuro, inflamación, cáncer, diabetes y enfermedades neurodegenerativas, por lo que mantener un adecuado balance redox es fundamental para la salud y el bienestar.

Por una parte, se ha observado que el ayuno es capaz de activar vías de autofagia y mecanismos de defensa frente al estrés oxidativo, con efectos similares a los que se producen con ejercicio aeróbico. FOXO (proteínas de la familia Forkhead Box O) están involucradas en la respuesta al estrés, apoptosis,

diferenciación celular, y además es capaz de controlar la síntesis de glucosa, respuesta inflamatoria y antioxidante, se ha observado que el ayuno intermitente es capaz de aumentar FOXO influyendo de manera positiva en la modulación del estrés oxidativo, contribuyendo a una mejora del balance redox (49).

Además de ello produce un aumento de la actividad de AMPK, lo cual estimula la captación de glucosa, la oxidación de ácidos grasos, la biogénesis mitocondrial y otros procesos que generan ATP, mientras inhibe la síntesis de glucosa y la lipogénesis. y suprime la mTOR, la cual se inhibe en condiciones de escasez de nutrientes, permitiendo con ello la autofagia.

Por otra parte, según (50), se analizó que, tras 5 semanas de ayuno intermitente con tiempo restringido, disminuyeron los niveles plasmáticos de 8-isoprostano, el cual es un marcador de estrés oxidativo de lípidos en torno a un 14%, lo que sugiere una disminución del estrés oxidativo que podría a su vez disminuir el riesgo de aterosclerosis. También acorde a (51), una intervención de 8 semanas del mismo patrón dietético, supuso una reducción de factores de estrés como es el 8-isoprostano, nitrotirosina, carbonilos proteicos y aductos de 4-hidroxinonenal.

4.3 Efecto del ayuno intermitente en la prevención y tratamiento de patologías.

4.3.1 Diabetes mellitus.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica con etiología diversa, pero conlleva siempre una alteración en la secreción, sensibilidad, o ambas de la hormona insulina, lo cual se representa con una hiperglucemia crónica acompañada en mayor o menor medida con una alteración del metabolismo de los otros macronutrientes principales: Las grasas y las proteínas (52).

Según un estudio realizado en 2022 (53) donde se consultaron datos procedentes de 219 fuentes de investigaciones entre 2005 y 2020 y que abarcaban un total de 215 países, se estimó que la prevalencia mundial de diabetes mellitus en 2021 fue del 10,5% (536,6 millones de personas) y que llegaría hasta el 12,2% en 2045.

Según otra fuente Los pacientes con diabetes mellitus representan en torno a un 10% de la población de estados unidos (40).

Este hecho, especialmente la DM2 va ligado a la obesidad, lo que sugiere que la obesidad es muy probable que sea un factor de riesgo tanto para la diabetes como la prediabetes, y el ayuno intermitente está cogiendo cada vez más protagonismo desde un punto de vista terapéutico para el manejo de la diabetes y la obesidad.

El principal problema de la diabetes es la incapacidad de llevar un correcto control del metabolismo de la glucosa. El ayuno intermitente ha demostrado mejorar la tolerancia a la glucosa, además de que reducir el tiempo de ingesta de alimentos, y por lo tanto guardar un tiempo de ayuno más prolongado, reduce la glucosa media en ayunas, importante para el manejo de esta enfermedad (32).

Por otra parte, según (54) el ayuno intermitente, específicamente ADF, podría ser capaz de restaurar el flujo autofágico de los islotes posiblemente provocado por el consumo continuo de alimentos ricos en

grasas, además de mejorar la resistencia a la insulina, supervivencia de células beta y mejora del biomarcador (NEUROG3), lo cual demuestra una regeneración positiva pancreática.

El ayuno intermitente ayuda a que la sensibilidad a la insulina aumente, lo que da como resultado una mejora de los niveles de glucosa en ayunas y postprandial.

Según una revisión bibliográfica, la cual revisó la evidencia sobre los efectos de la restricción energética en el metabolismo de la glucosa y lípidos en roedores (55) se ha observado una mejora de los niveles de glucosa en ayunas, además de un aumento de la sensibilidad de la insulina.

Por otra parte, en humanos: Se ha observado un aumento en la captación de glucosa mediada por insulina en hombres sanos después de dos semanas, pero no se encontraron cambios en la sensibilidad a la insulina en hombres delgados en el mismo período (55). Además, un estudio encontró reducciones significativas en las respuestas de insulina postprandial en hombres, pero una disminución en la tolerancia a la glucosa en mujeres. Sin embargo, la interpretación de estos resultados se ve limitada por diseños de estudio no controlados y periodos de ayuno no estandarizados, lo que dificulta atribuir los efectos observados al tratamiento específico del ayuno en días alternos

Por otro lado, en ocasiones la diabetes viene acompañada de hígado graso no alcohólico, existen estudios clínicos, que sugieren que el ayuno intermitente ayudaba a disminuir el riesgo, y pasar a una categoría de riesgo mucho más baja. Aumentando en un 40% la probabilidad de mejora del hígado graso. Útil tanto en diabetes mellitus, como en hígado graso sin asociación con diabetes (54).

Hay que tener en cuenta los efectos negativos del ayuno intermitente que pueden influir más potencialmente en personas diabéticas, una de ellas es la posibilidad de generar hipoglucemias, por eso hay que atender a su grado de medicación con fármacos hipoglucemiantes (sulfonilureas, insulina) (32). No obstante, llevando un ajuste adecuado de dicha medicación y monitoreando y controlando frecuentemente los niveles de glucosa en sangre, el ayuno intermitente podría ser una herramienta bastante interesante entre los diabéticos (56). Las personas diabéticas que no tomen estos medicamentos hipoglucemiantes no es tan frecuente que sufran hipoglucemias y no sería tan necesario un monitoreo tan estricto de la glucemia. En el caso de que se administre insulina prandial, si se va a omitir una comida por completo como parte del ayuno intermitente, no estaría indicada, y por ende, si durante el estado de ayuno, se va a consumir una ración de alimento, la cual sea inferior a la habitual, habría que ajustar dosis en base a los carbohidratos ingeridos.

Horne y colaboradores (56), demostraron que patrones de ayuno intermitente, tanto ayuno intermitente de tiempo restringido, como en días alternos, disminuye los niveles de glucosa en ayunas entre un 3 y 6% en pacientes prediabéticos, pero no disminuyeron estos niveles en individuos sanos. Según Beli y col. en un estudio comparativo en ratones de 2018, el ayuno intermitente reestructuraba la microbiota intestinal, produciendo metabolitos beneficiosos. Entre ellos, un aumento significativo de Firmicutes y una disminución de Bacteroidetes y Verrucomicrobia. Los Firmicutes son interesantes por la producción de tauroursodesoxicolato, el cual es neuroprotector, su receptor se expuso en la retina de los ratones

alimentados con IF, cuya activación supuso la disminución de TNF-alfa, lo cual evitó la retinopatía diabética. Todo ello, gracias a la restructuración de la microbiota intestinal gracias a IF (57).

4.3.2 *Enfermedad cardiovascular.*

Es bien conocido hoy en día que, tanto la obesidad como la diabetes, son dos factores de riesgo considerables a la hora de hablar de enfermedades cardiovasculares, por lo que, según la evidencia actual, anteriormente descrita, el ayuno intermitente al ser un plan dietético que mejora tanto los indicadores de obesidad como de diabetes, puede ser una herramienta útil a la hora de prevenir estas enfermedades.

Según un reciente estudio de 2023 (58). El cuál buscaba analizar los beneficios del ayuno intermitente, junto a una dieta baja en carbohidratos sobre la prevención de enfermedades micro y macrovasculares en pacientes diabéticos y que incluyó a 485 pacientes prediabéticos divididos en 2 grupos (uno con el patrón descrito, y otro con una ingesta calórica ad libitum). Resultó que, además de Reducir el peso corporal, el IMC, la circunferencia de la cintura, el porcentaje de grasa corporal y la HbA1c en el grupo I, también disminuyó el avance de la prediabetes. Además de ello, en el grupo alimentado ad libitum aumentó la incidencia de complicaciones micro y macrovasculares, incluidas retinopatía, neuropatía y angina estable. Lo que supone que este patrón alimentario puede mejorar la salud cardiovascular.

Por otra parte, es conocido que tanto la resistencia a la insulina, como la dislipemia, la aterosclerosis e hipertensión arterial (HTA) están asociadas con enfermedades cardiovasculares, y el ayuno intermitente, según ensayos clínicos aleatorizados disminuyó tanto el colesterol total, como las lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos y aumento del HDL (aunque en este último factor hay controversia entre distintos estudios). Además de ello también se han observado disminuciones de la presión arterial sistólica (PAS) (16).

Se han realizado estudios en ratones con el objetivo de observar los efectos beneficiosos del ayuno intermitente en concreto el efecto que este tiene sobre la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Se observó que las ratas alimentadas con ayuno intermitente, fueron disminuyendo progresivamente tanto la frecuencia cardiaca en reposo, como la presión arterial, hasta que se mantuvieron estables en un rango más bajo que las ratas alimentadas ad libitum; (350 latidos/min en ratas ad libitum versus 250 latidos/min en ratas ADF; presión arterial media de 120 mm Hg en ratas Ad libitum y 90 mm Hg en ratas IF). Sin embargo, también se observó que las ratas machos, con un patrón de ayuno intermitente mantenido en el tiempo (6 meses), muestran una reserva cardiaca reducida, pero esto no está claro que sea por un hecho patológico, o más bien como adaptación a una reducción de la carga cardiaca, PAS y frecuencia cardiaca progresiva (15,43).

Además, también supuso un estado inflamatorio más suprimido, disminución de los triglicéridos hepáticos, y elevación de los niveles de adiponectina, la cual tiene efectos anti-ateroscleróticos y antiinflamatorios. (16,59).

Por otra parte, se cree que el ayuno intermitente, reduce el estrés oxidativo (32), es decir, reduce el exceso de radicales libres en el organismo, capaces de reaccionar en cadena y cada vez formar más, las cuales serán incapaces de ser eliminadas debido a la cantidad insuficiente de antioxidantes en el organismo. Como se observa en la Figura 7, la manera en que se cree como el ayuno intermitente ayuda en este hecho, es impidiendo que las mitocondrias produzcan más radicales libres. Este hecho generará beneficios a nivel cardiovascular, ya que el estrés oxidativo se asocia con todos los factores de riesgo cardiovascular y con la disfunción de los cardiomiocitos, además de por la regulación de los ritmos circadianos y microbiota, y activación del interruptor metabólico (60).

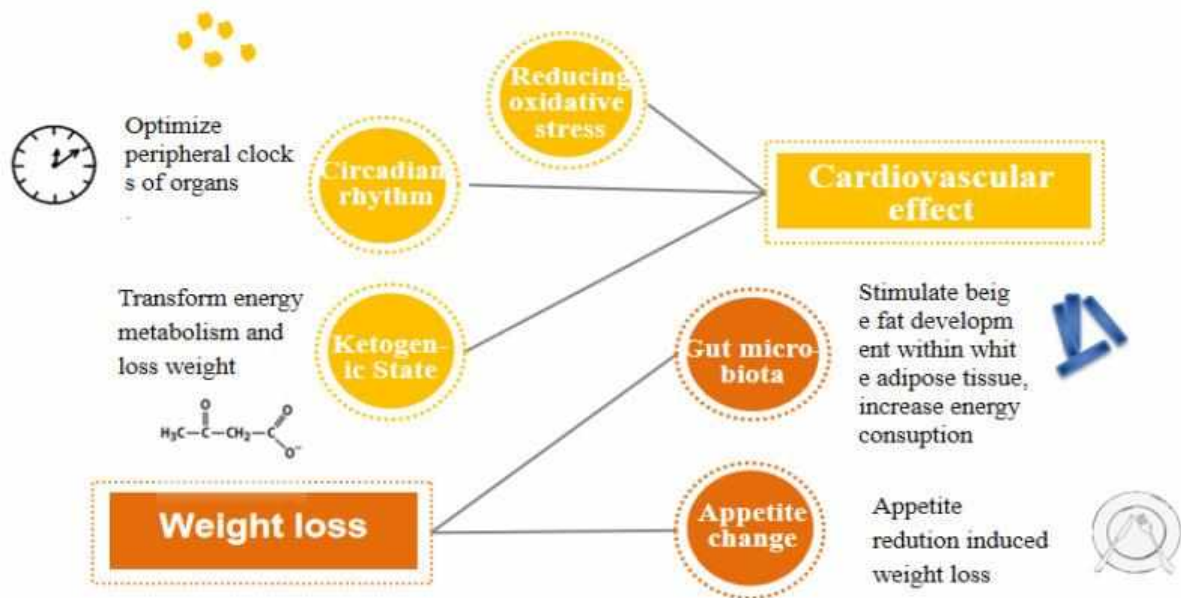


Figura 7: Efectos del ayuno intermitente sobre la salud cardiovascular.
DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.02.053.

El ayuno intermitente es capaz de reducir el peso corporal, la CC, y además de ello, la grasa visceral, la cual es un factor de riesgo cardiovascular muy importante. Por lo que a partir de este patrón dietético también podemos reducir el riesgo cardiovascular a partir de estos sucesos.

Algo interesante en este aspecto, es que, como bien hemos visto, el ayuno intermitente tiene evidencia a la hora de decir que disminuye la frecuencia cardíaca y la tensión arterial de manera progresiva, hasta que se estanca en un rango normal más bajo, y este hecho podría estar mediado por el mismo mecanismo por el que lo produce el entrenamiento de resistencia, por una inducción de BDNF, el cual mejora la actividad de las neuronas cardiovasculares colinérgicas en el núcleo motor dorsal del talo cerebral del nervio vago (15).

4.3.3 Artritis y otros procesos inflamatorios.

Como podemos apreciar en la Figura 8, existen dos tipos de inflamación; la inflamación aguda y la inflamación crónica. La inflamación aguda es una respuesta del sistema inmunológico a corto plazo que ocurre inmediatamente después de una lesión o infección con el objetivo de proteger al cuerpo y facilitar

el proceso de curación mediante la liberación de sustancias químicas que causan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de células del sistema inmunológico.

La inflamación crónica, a diferencia de la aguda, es de naturaleza persistente, la cual puede durar incluso años, y puede estar asociada con diversas enfermedades, entre ellas la artritis. En esta inflamación, el sistema inmunológico se activa continuamente liberando sustancias químicas que causan daño a los tejidos y órganos.

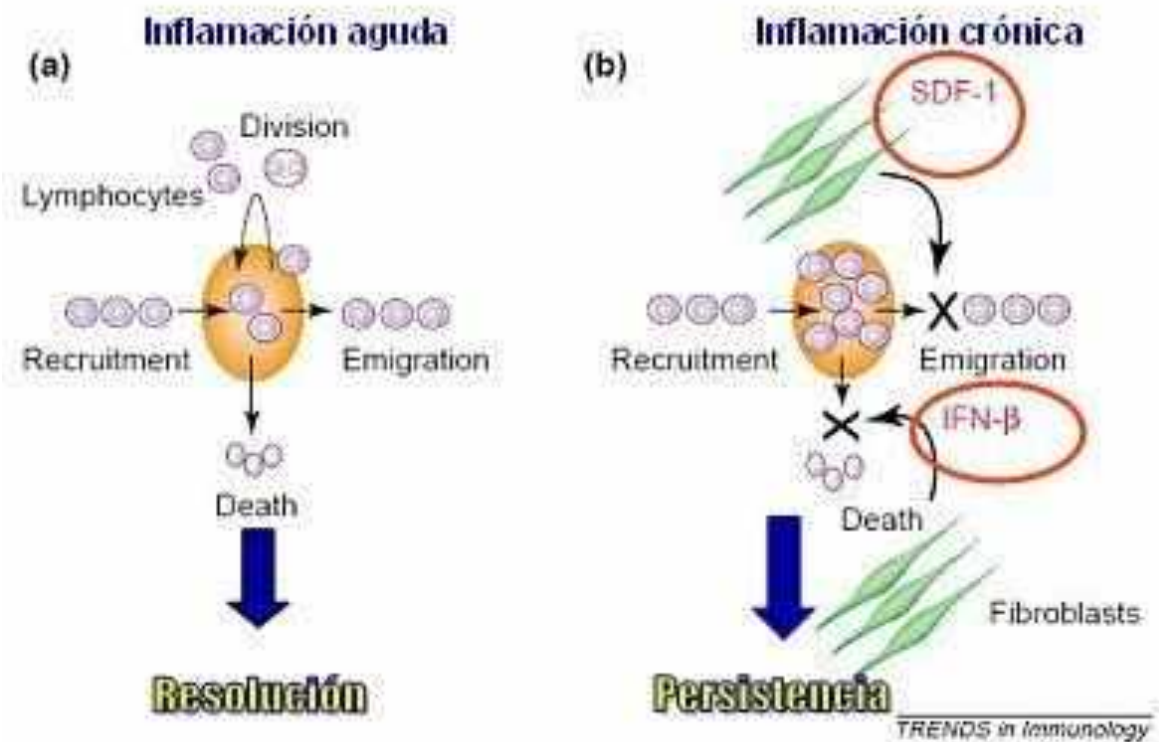


Figura 8: Tipos de inflamación en el organismo Humano.
DOI: 10.5867/medwave.2008.06.502

En este apartado nos vamos a centrar en el análisis científico de cómo el patrón de ayuno intermitente puede o no mejorar el manejo adecuado de la inflamación crónica y con ello prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas.

El hecho de que el ayuno intermitente, acompañado de la restricción calórica ayude a mejorar el asma en pacientes obesos, es que reduce la inflamación sistémica y vascular gracias a la reducción de la producción de radicales libres por parte de las mitocondrias (32).

Según otro estudio del 2007, el cual buscaba demostrar si la restricción calórica en días alternos podía reducir los marcadores de estrés oxidativo en adultos con sobrepeso y asma, este patrón dietético supuso disminución en marcadores de inflamación, incluidos el TNF-alfa y el factor neurotrófico derivado del cerebro (51).

Por otra parte, estudios en roedores también han demostrado que el ayuno intermitente produce una reducción de ROS y unos marcadores inflamatorios mejorados (TNF-alfa y ceramidas), además de promover la autofagia.

Según otro estudio el ayuno intermitente a largo plazo es capaz de reducir la inflamación sistémica debido a la disminución de la formación de sustancias oxidativas por parte de las mitocondrias (37).

Otro de los mecanismos por los cuales el ayuno intermitente es capaz de reducir la inflamación es gracias a la regulación de los ritmos circadianos, Este hecho produce aumento de NR1D1 (gen regulador del ritmo circadiano) el cual es capaz de reducir la inflamación y la acumulación grasa hepática, además de disminuir la susceptibilidad a padecer síndrome metabólico.

Otro hecho por el cual el ayuno intermitente está relacionado con la disminución de la inflamación local y sistémica es por el aumento de la producción de AdipoQ por parte de los adipocitos en respuesta al ayuno, que da como resultado efectos anti-ateroscleróticos y antiinflamatorios mediante la inhibición de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales. La AdipoQ también inhibe la liberación de la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión de leucocitos endoteliales 1 (ELAM-1) y la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) en las células endoteliales vasculares (18).

Por otra parte, otro mecanismo por el cual el ayuno intermitente puede reducir la inflamación, es por la reducción de la producción de citoquinas proinflamatorias, producidas por la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo hipertrofiado. La manera en la que influye, es que al reducir el peso, también se disminuyen los niveles de macrófagos del tejido adiposo, por lo que también se reduce el número de la producción de citoquinas proinflamatorias (donde también encontramos la interleucina).

Existen varios ensayos clínicos que corroboran que el ayuno intermitente puede ayudar a reducir la inflamación debido a la corrección del peso corporal reduciendo niveles plasmáticos de; e IL-6, TNF- α , proteína C reactiva (PCR) e interferón- γ , pero Wang y col., en una revisión sistemática de 18 ensayos controlados aleatorios, se encontró que el ayuno intermitente (IF) redujo los niveles de PCR, aunque no hubo cambios significativos en los niveles de IL-6 y TNF-alfa en comparación con los grupos de control (16, 61).

Los resultados son ambiguos en este último aspecto y se necesitaría más evidencia para corroborarlo.

En cuanto a la artritis reumatoide en específico, estudios y análisis previos han mostrado mejoras en factores inflamatorios como PCR, TNF-alfa e IL-6 en pacientes que siguieron una dieta de IF. Además, investigaciones han encontrado una relación significativa entre la mejoría de la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide (AR) y el aumento de la capacidad bactericida de los neutrófilos después de un período de ayuno. Otros estudios han explorado los efectos del ayuno en la microflora intestinal y los niveles séricos de interleucina-6 y sulfato de dehidroepiandrosterona en pacientes con AR, mostrando efectos positivos en la mejora de los síntomas (62).

A pesar de ello, se plantea la necesidad de más investigación sobre los efectos del IF en pacientes con AR, ya que, hasta la fecha, no se han realizado estudios exhaustivos sobre esta población específica.

4.3.4 Enfermedades neurodegenerativas.

Conocemos por enfermedad degenerativa a un trastorno caracterizado por la progresiva pérdida de la estructura o función de las neuronas en el sistema nervioso central o periférico. Estas enfermedades son el resultado de la degeneración y muerte de las neuronas, lo que conduce a una disfunción neuronal y a la pérdida de la comunicación adecuada entre las células nerviosas. Esto puede resultar en una variedad de síntomas motores, cognitivos y/o conductuales, dependiendo de las áreas del sistema nervioso afectadas.

Las enfermedades neurodegenerativas incluyen condiciones como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, entre otras. Estas enfermedades suelen ser crónicas, progresivas y, en muchos casos, no tienen cura, lo que hace que el tratamiento se centre en aliviar los síntomas, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Últimamente, el ayuno intermitente está surgiendo como un patrón dietético útil para prevenir, o retrasar la progresión de estas enfermedades neurodegenerativas, y con ello, aumentar la esperanza y la calidad de vida de las personas. En distintos experimentos con animales se ha observado que el ayuno intermitente codifica proteínas de resistencia al estrés (SIRT1) (63), aumenta factores de desarrollo neurológico y además evita la disfunción y degeneración neuronal (30). Además de ello aumenta de una manera efectiva los niveles de histona desacetilasa (HDAC1) con papel neuroprotector.

Un factor a considerar en este aspecto, es la relación entre las citocinas interleucina-12 (IL-12) e interleucina-10 (IL-10), lo cual es fundamental para regular la respuesta inmunitaria y la inflamación en el cuerpo. En condiciones normales, el equilibrio entre IL-12 e IL-10 es crucial para mantener una respuesta inmunitaria adecuada. Mientras que la IL-12 promueve la respuesta inmunitaria para combatir patógenos, la IL-10 actúa como un mecanismo de retroalimentación negativa para limitar la inflamación y prevenir la autoinmunidad y el daño tisular excesivo. IF demostró intervenir en la modulación de la relación de citoquinas IL-12 proinflamatoria e IL10 antiinflamatoria (44), inhibiendo con ello el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas crónicas.

También aumenta la vía de señalización BDNF/CREB en el cerebro del hipocampo adulto, lo cual es un factor neuroprotector para resistir lesiones y enfermedades, mediante la diferenciación de células madre en neuronas maduras (44, 15). Una de las razones por la cual el ayuno intermitente puede aumentar BDNF es por el aumento de la densidad de espinas dendríticas en las neuronas granulares dentadas del hipocampo, lo que supone un aumento en la sinapsis (15).

Por otra parte, se cree, que la flexibilidad metabólica y el cambio a la utilización de las cetonas, es un factor clave para la preservación de la sustancia blanca del cerebro, preservando con ello la memoria espacial y la función cognitiva, que se pierde con la edad.

Resultados adicionales indican que RC o IF del 50% pueden evitar los incrementos en la metilación del ADN asociado con el envejecimiento. Esto podría mantener la expresión y respuesta de genes involucrados en la neuroplasticidad adaptativa y la cognición (64).

Estudios en animales muestran que IF puede mejorar la función cognitiva y el rendimiento físico. Por ejemplo, ratones que siguieron una dieta de ayuno día-sí, día-no durante 6 a 8 meses mostraron mejoras en pruebas de aprendizaje y memoria en comparación con ratones que comieron todos los días. Además, ratones que practicaron este tipo de ayuno durante 11 meses tuvieron un mejor desempeño en pruebas de memoria espacial. También se observó que ratas mayores que siguieron una dieta de ayuno intermitente durante tres meses mejoraron su rendimiento en pruebas de equilibrio y aprendizaje. Estos estudios sugieren que el IF puede ser beneficioso para la función cognitiva y el movimiento, incluso en etapas avanzadas de la vida (15).

A continuación, en la Figura 9, se observan algunos de los mecanismos por los cuales el ayuno intermitente puede ser de utilidad en el manejo de enfermedades neurodegenerativas.

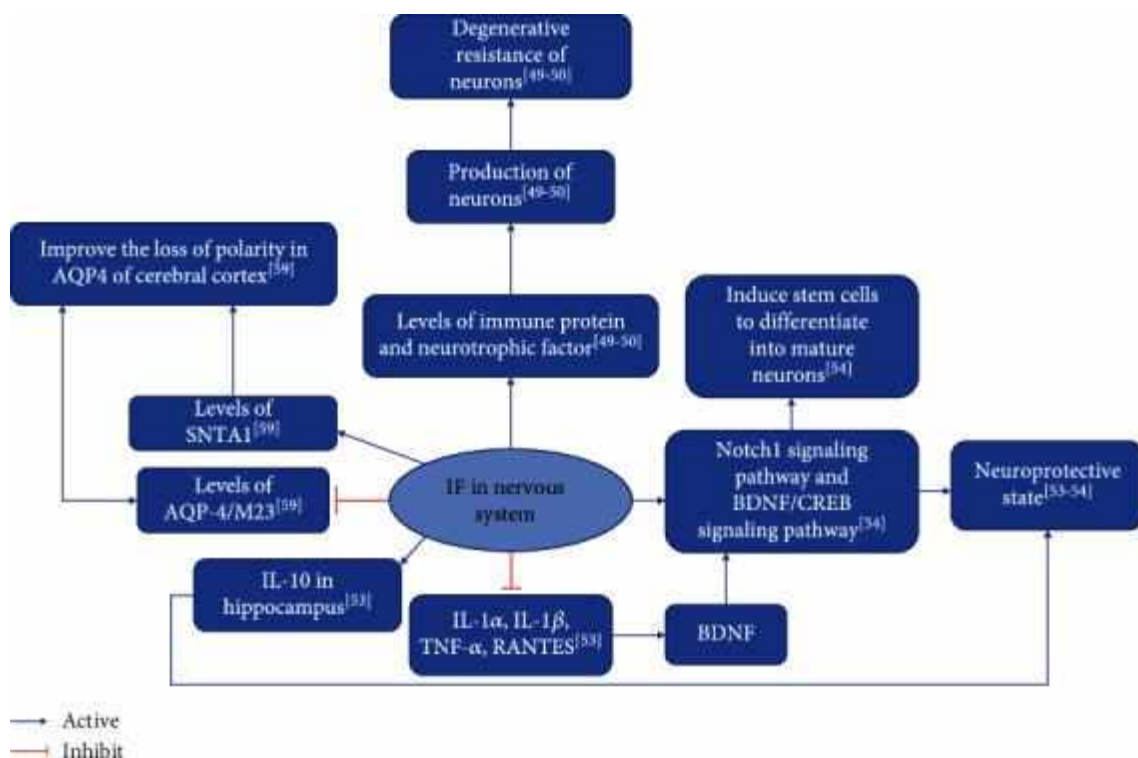


Figura 9: Como interviene el ayuno intermitente en la protección frente a enfermedades neurodegenerativa.

DOI: 10.1155/2023/4038546.

4.3.5 Estrés, ansiedad y depresión.

El ayuno intermitente constantemente ha sido criticado por suponer que este patrón alimentario, que se caracteriza por disminuir el tiempo de ingesta, y establecer grandes horarios de ayuno, podría provocar en los pacientes que lo practican algún trastorno de la conducta alimentaria, tales como atracones, bulimia, anorexia y además de ello la depresión, el estrés.

Lejos de estas creencias, existen estudios donde, no solo se dice que no aumenta el riesgo de contraer algún tipo de trastorno alimentario, estrés o ansiedad por la comida, sino que incluso podría llegar a mejorar la percepción de la imagen corporal de aquellos que lo practican.

Kelsey G. y col. examinaron si realmente era seguro este patrón alimentario en este aspecto, utilizando un patrón de ayuno intermitente de tiempo restringido con una ventana de alimentación de 8h (16h de ayuno), en sujetos obesos durante 3 meses. Llegaron a la conclusión de que es seguro utilizar este patrón para la pérdida de peso en obesos, ya que, según los datos proporcionados por los mismos pacientes, sus perspectivas de imagen corporal y patrones alimentarios no habían cambiado en este periodo de tiempo (65).

Sin embargo, es cierto que una persona sin flexibilidad metabólica, acostumbrada a comer muchas veces al día, le va a costar más seguir este patrón de alimentación, y con ello provocarle sensación de hambre y ansiedad por la comida. Por ello, estos patrones de alimentación deben entrenarse y realizarlos poco a poco para no caer en sus posibles efectos adversos y no conseguir adherencia a la dieta.

Existe otro estudio el cual analizó los síntomas del trastorno alimentario en relación con la participación en el ayuno intermitente entre hombres y mujeres. Se les administró a los participantes un cuestionario demográfico y una evaluación de la sintomatología del trastorno alimentario (EDE-Q). Los resultados mostraron que los participantes realizaban ayuno intermitente durante aproximadamente 16 horas al día con el objetivo de perder peso. Comparados con las normas clínicas, tanto hombres como mujeres que practicaban ayuno intermitente obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en todas las subescalas del EDE-Q. En particular, el 31,25% de los participantes alcanzaron o superaron el límite clínico en sus puntuaciones de EDE-Q (66).

Otro estudio, realizado por Kyle G y col. (67) buscaba relacionar el ayuno intermitente con los trastornos alimentarios en adolescentes con resultados positivos en la relación del ayuno intermitente y los trastornos alimentarios.

Como se puede observar, los resultados son contradictorios, por lo que se precisa de más estudios y evidencia para corroborar este hecho.

En cuanto al estrés, es complicado su medición, pero un estudio trató de evaluar los niveles de estrés en niños en periodo de Ramadán, observando patrones fisiológicos como es la frecuencia cardiaca gracias a dispositivos "FitBit". Este estudio concluyó en que el ayuno en Ramadán no presenta riesgos directos en términos de estrés (68).

4.3.6 Otros

En cuanto a la salud prostática, se ha observado que el ayuno intermitente puede ser beneficioso gracias a sus efectos positivos en la reducción del estrés oxidativo y a mejorar cambios prostáticos relacionados con la edad tales como: disminución de malondialdehído, aumento de glutatión, aumento de la autofagia mediante la modulación de Beclin-1/P62 y disminución de la proliferación. Por todo ello, el ayuno intermitente podría ser prometedor para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, aunque necesitaríamos estudios clínicos adicionales (69).

En cuanto al cáncer, el ayuno intermitente parece ser una buena herramienta a tener en cuenta, debido a sus múltiples repercusiones en el organismo que pueden ser interesantes a la hora del transcurso de esta

enfermedad, como puede ser la reducción del estrés oxidativo, la reducción de la inflamación y activa varias vías biológicas para inducir la autofagia, estimula la renovación celular, evita que las células cancerosas se multipliquen y propaguen y retrasa la senescencia (30).

Existen estudios que sugieren que el ayuno intermitente puede ayudar a evitar la proliferación de los tumores y células cancerosas gracias a la privación de glucosa que estas suponen, ya que para el crecimiento de las mismas necesitan altos niveles de glucosa (30, 70), además de saber que el sobrepeso, es un factor de riesgo a la hora de complicaciones en el cáncer, entre otras por la disfunción que provoca en células T CD8 (30).

Por otra parte, otro mecanismo el cual se cree que puede ser beneficioso a la hora de tratar esta enfermedad es mediante la inhibición de la vía mTOR, gracias a la activación de AMPK en consecuencia del déficit de nutrientes, como consecuencia de esa inhibición de mTOR, se regula el crecimiento celular y se estimula la autofagia (30, 71). Según (72), el patrón de ayuno intermitente más eficaz para mejorar la supervivencia de un tumor es el patrón 5:2, ya que reduce significativamente los niveles de IGF-1, según una intervención en ratones.

Un estudio trató de analizar como el ayuno intermitente podría promover la resistencia al estrés en pacientes con cáncer de mama, los resultados mostraron una disminución de la toxicidad relacionada con el tracto gastrointestinal en el grupo que ayunó, además de ello la quimioterapia fue mejor tolerada (73).

4.4 Efecto del ayuno intermitente en el envejecimiento y la longevidad.

La búsqueda de estrategias que promuevan un envejecimiento saludable y retrasen los procesos asociados con el paso del tiempo ha sido un objetivo constante en la investigación científica. En este contexto, exploraremos la evidencia actual sobre cómo el ayuno intermitente puede influir en el envejecimiento y discutiremos sus implicaciones potenciales para la salud y la longevidad.

Podemos decir, que el ayuno intermitente a largo plazo puede servirnos como método “anti-aging” debido a los procesos que hay detrás de él que promueven la salud. Sobre todo, por su implicación en la reducción del estrés oxidativo.

El envejecimiento se asocia comúnmente con un aumento del estrés oxidativo debido a una variedad de factores, incluyendo el metabolismo celular, la inflamación crónica y la exposición a factores ambientales. A medida que envejecemos, nuestro poder antioxidante se vuelve menos eficiente, lo que conduce a una mayor acumulación de ROS y un mayor daño oxidativo.

El estrés oxidativo contribuye al envejecimiento al desencadenar una serie de cambios celulares y moleculares, incluyendo la disfunción mitocondrial, el daño al ADN, la activación de vías de señalización inflamatorias y la alteración del equilibrio redox. Estos procesos pueden tener consecuencias negativas para la salud, como el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, la disminución de la función cognitiva y la pérdida de la función celular y tisular. Ya que, al

aumentar la esperanza de vida humana, también se ha aumentado la prevalencia de enfermedades relacionadas con la edad (30, 74).

En este contexto, intervenciones que reducen el estrés oxidativo, como el ayuno intermitente, pueden desempeñar un papel importante en la promoción de un envejecimiento saludable. Se ha demostrado que el ayuno intermitente mejora la capacidad antioxidante del organismo, reduce la producción de ROS y promueve la autofagia (gracias a la regulación de vías de señalización como AMPK, SIRT1, mTOR e insulina/IGF1, lo cual bloquea la proliferación celular y activa factores de estrés) (30), un proceso celular que ayuda a eliminar los componentes celulares dañados.

Por otra parte, no se trata solo de evitar el envejecimiento, dada su imposibilidad debido a que es un proceso biológico natural, sino que está más enfocado a envejecer bien, de una manera correcta, manteniendo la salud y evitando padecer enfermedades. Como se muestra en la Figura 10, el IF ayuda a mantener un peso estable, relacionado con una mejor salud cardiometabólica y factor protector frente a enfermedades crónicas, regula los niveles de lípidos en sangre, y la tolerancia a la glucosa gracias a una mejora de la sensibilidad a la insulina (aunque este último factor más relacionado con pacientes diabéticos y prediabéticos), contribuyendo con ello a una mejor salud coronaria.

El aumento de los niveles de la hormona del crecimiento también es un factor que puede influir en la salud coronaria.

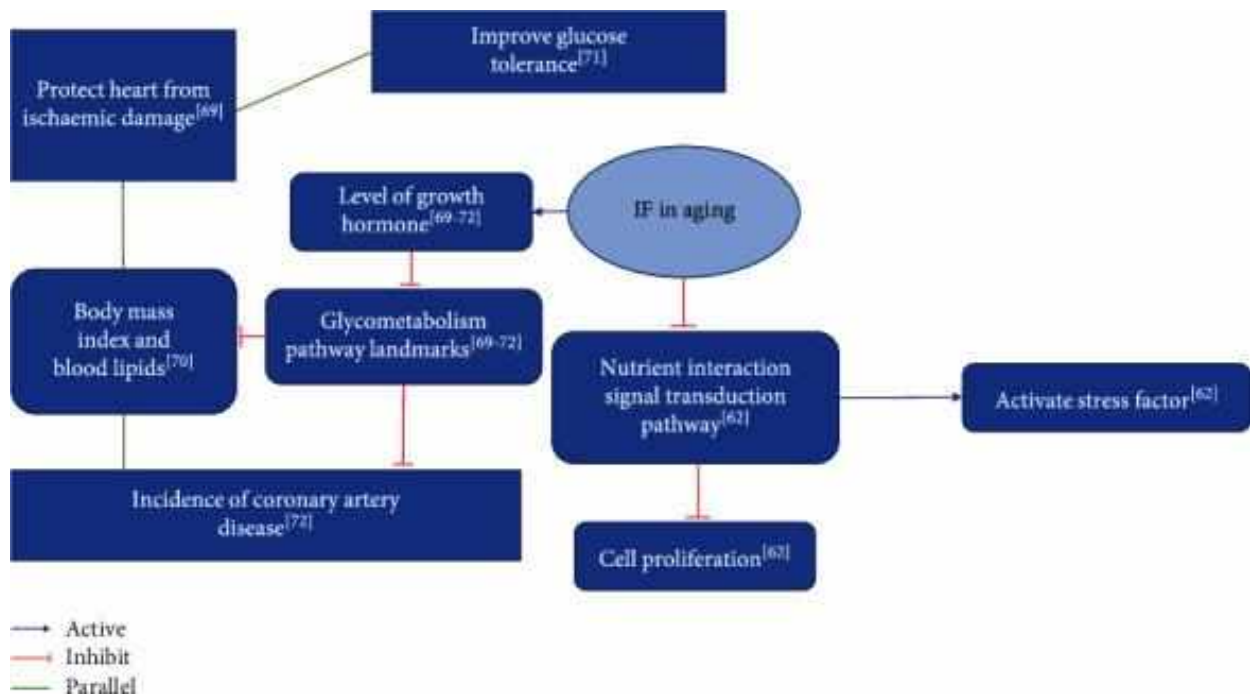


Figura 10: Resumen de los mecanismos biológicos que pueden influir en el envejecimiento como consecuencia del ayuno intermitente.

DOI: 10.1155/2023/4038546.

4.5 Efecto del ayuno intermitente en la práctica de deporte y el rendimiento deportivo.

Primero de todo cabe recalcar, que la literatura en este aspecto es escasa, pero podemos hacernos una intuición debido a la implicación del ayuno intermitente en distintos sistemas y órganos que están relacionados directamente con el rendimiento deportivo.

En cuanto al músculo esquelético, principal órgano consumidor de energía del cuerpo, encontramos cambios en la expresión génica del músculo en respuesta al ayuno intermitente. Además, se ha observado que la pérdida de masa muscular asociada con el envejecimiento normal en ratones puede prevenirse con ciertos regímenes de ayuno, lo que resalta un efecto protector sobre el músculo (28).

A nivel celular y molecular, tanto el ejercicio como el ayuno intermitente parecen activar vías similares en las células musculares. Estos incluyen la activación de AMPK, que a su vez puede estimular la biogénesis mitocondrial y la autofagia, así como la supresión de mTOR y la síntesis de proteínas. Esta activación de AMPK y otras vías metabólicas durante el ayuno y el ejercicio, conduce a una mayor resistencia al estrés celular y una mejora en la sensibilidad a la insulina en las células musculares.

Estas adaptaciones a nivel muscular pueden acarrear beneficios en el rendimiento muscular (15).

Aunque, existen estudios prometedores a corto plazo y en pequeña escala, a día de hoy son escasos y no pueden demostrar si IF puede reducir el riesgo de inflamación o lesiones en los atletas a largo plazo (15). Pero, por otra parte, también se observó que el ayuno aumentó el número de lesiones sin contacto, datos obtenidos en una evaluación en futbolistas musulmanes durante el mes de Ramadán, aunque hay que tener en cuenta que el ayuno de Rimpide a su vez hidratarse (75).

Se ha demostrado que un patrón de ayuno intermitente, el cual tiene una ingesta adecuada de proteínas e hidratación no es dañino para las adaptaciones de los ejercicios de fuerza. A pesar de todo ello, y como se ha dicho anteriormente, sigue habiendo mucha controversia en este aspecto. La clave sería coordinar las comidas con los ritmos circadianos de los atletas y las demandas de entrenamiento para optimizar el rendimiento y ayudar a la recuperación en aquellos atletas que quieran ayunar.

4.6. Efectos secundarios no deseados y limitaciones del ayuno intermitente.

En cuanto al sistema cardiovascular y como el ayuno intermitente prolongado en el tiempo puede disminuir la reserva cardíaca, según experimentos en ratas, por lo cual se producirían unos cardiomiocitos más pequeños y un aumento de la fibrosis miocárdica, que conlleva una función diastólica reducida. Este hecho no está demostrado que sea por un hecho patológico, o más bien como adaptación a una reducción de la carga cardíaca, presión arterial y frecuencia cardíaca progresiva (15, 30, 43).

En cuanto al sistema endocrino, otro estudio con ratones los cuales tenían un metabolismo inadecuado de la glucosa, IF produjo una elevada apoptosis de las células de los islotes y un aumento de producción de ROS, además de un aumento de la secreción de insulina (76).

En pacientes diabéticos hay que tener especial cuidado con este patrón y adecuar la dosis de insulina a los patrones de comida, ya que por el contrario este podría producir hipoglucemias, hipotensión y trombosis (30, 77).

En relación con la calidad del sueño, un estudio el cual incluyó a personas musulmanas en etapa de Ramadán, observó que, aunque el ayuno podría haber mejorado su cognición, la calidad del sueño había sido alterada, aunque esto puede ser posible debido a los atracones nocturnos y a hacer la última comida antes de que salga el sol, lo que supone una noche ocupada (30, 78).

En el ámbito deportivo, se ha observado que IF puede reducir la velocidad y la potencia en la carrera inicial de la segunda serie de SPRINT, debido a la reducción de la rigidez vertical. Y además de ello, aunque hay estudios prometedores, hoy en día no puede afirmarse que IF es igual de seguro a la hora de prevenir lesiones que un patrón alimentario normal (30).

Por último, realizar ayuno intermitente por desesperación, sin ayuda profesional, puede dar lugar a trastornos de la conducta alimentaria como bien puede ser la anorexia nerviosa, debido a una ingesta inadecuada, lo que afecta negativamente al eje hipotalámico-pituitario-gonadal, y a su vez afecta a la fertilidad y reproducción femenina, según un estudio realizado en ratas (79).

5. CONCLUSIONES.

1. El ayuno intermitente (IF) ha demostrado disminuir los niveles de leptina, grelina, LDL-c, triglicéridos, presión arterial sistólica, HbA1c, 8-isoprostano, entre otros. Cambió la polarización de los adipocitos, mejoró el equilibrio entre IL-12 e IL-10, además de aumentar los niveles de AdipoQ y la actividad de AMPK.
2. El IF disminuye el riesgo de diferentes desórdenes de la salud y patologías, favoreciendo además el tratamiento de otras. Entre estos efectos, el IF contribuye al manejo de la DM2, mejorando la sensibilidad a la insulina y la regeneración pancreática. Favorece la regulación de la frecuencia cardiaca en reposo y contribuye a normalizar el peso corporal. Ayuda a disminuir la inflamación disminuyendo la producción de radicales libres por parte de las mitocondrias, TNF-alfa y el factor neurotrófico derivado del cerebro. Asimismo, contribuye a mejorar la salud prostática
3. El IF contribuye a retrasar la progresión de enfermedades neurodegenerativas y la proliferación de tumores y células cancerosas.
4. El IF puede funcionar como método “anti-aging”.
5. Los datos relativos a la influencia del IF sobre rendimiento deportivo son limitados y no concluyentes en cuanto a sus efectos a largo plazo.
6. De no realizarse de forma adecuada y bajo la supervisión de un especialista en nutrición, la implementación del IF como práctica voluntaria de restricción calórica puede tener efectos secundarios no deseados sobre la salud y el bienestar físico y mental, incluyendo trastornos de la conducta alimentaria, riesgo de hipoglucemia en pacientes diabéticos, debilidad e incapacidad física para la realización de ejercicios o deportes que requieran alta velocidad y/o resistencia, entre otros.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021 Sep;136:104754. doi: 10.1016/j.combiomed.2021.104754.
2. Haslam D. Obesity: a medical history. *Obes Rev.* 2007 Mar;8 Suppl 1:31-6. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00314.x. PMID: 17316298.
3. Marghoub S, Sanaie S, Sullman MJM, Nejadghaderi SA, Safiri S, Mohammadinasab R. Obesity from a sign of being rich to a disease of the new age: A historical review. *Health Sci Rep.* 2023 Nov 1;6(11):e1670. doi: 10.1002/hsr2.1670.
4. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. *Gac Med Mex.* 2020;156(2):142-149. English. doi: 10.24875/GMM.M20000356.
5. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, Herceg-Čavrak V, Lopez-Valcarcel BG, Brzeziński M, Lurbe E, Wühl E. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients.* 2021 Nov 22;13(11):4176. doi: 10.3390/nu13114176.
6. Higuera-Sainz, J. L., Pimentel-Jaimes, J. A., Mendoza-Catalán, G. S., Rieke-Campoy, U., Ponce y Ponce de León, G., & Camargo-Bravo, A. (2017). EL CONSUMO DE ALCOHOL COMO FACTOR DE RIESGO PARA ADQUIRIR SOBREPESO Y OBESIDAD. *Ra Ximhai*, 13(2), 53-62.
7. Li X, Li H, Hong T, Li Z, Wang Z. EXPRESS: Assessing the Causal Relationship Between Obesity and Hypothyroidism Using Mendelian Randomization. *J Investig Med.* 2024 May 24:10815589241257214. doi: 10.1177/10815589241257214.
8. Salcuni AS, Marchese F, Cellini M, Brunetti A, Kara E, Manso J, Tonelli V, Cipri C, Carpentieri M, Sciannimanico SM, Galasso S, Agus S, Vescini F. Difficult Diagnosis and Management of Concealed Cushing. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2024 May 20. doi: 10.2174/0118715303322153240513103529.
9. Espinoza-Salinas A, Brito C, Arenas Sánchez G, Peiret Villacura L, Molina Sotomayor E, Cigarroa Cuevas I, González-Jurado JA. Autonomic function and its relationship with central obesity and hemodynamic variables in obese and overweight adults. *Nutr Hosp.* 2022 Mar 29;39(2):320-328. English. doi: 10.20960/nh.03808.
10. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
11. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, Martínez ME, Villaseñor A, Sears DD, Marinac CR, Gallo LC. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet.* 2015 Aug;115(8):1203-12. doi: 10.1016/j.jand.2015.02.018.

12. Garduño-Espinosa J, Ávila-Montiel D, Quezada-García AG, Merelo-Arias CA, Torres-Rodríguez V, Muñoz-Hernández O. Obesity and thrifty genotype. Biological and social determinism versus free will. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2019;76(3):106-112. English. doi: 10.24875/BMHIM.19000159.
13. Shephard, R. J. "Have People Always Been Fat? An Historical Enquiry". *The Health & Fitness Journal of Canada*, vol. 10, no. 3, June 2018, pp. 3-53, doi:10.14288/hfjc.v10i3.239.
14. Pena-Leon V, Perez-Lois R, Villalon M, Prida E, Muñoz-Moreno D, Fernø J, Quiñones M, Al-Massadi O, Seoane LM. Novel mechanisms involved in leptin sensitization in obesity. *Biochem Pharmacol.* 2024 May;223:116129. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116129.
15. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG 3rd, Leeuwenburgh C, Mattson MP. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring).* 2018 Feb;26(2):254-268. doi: 10.1002/oby.22065.
16. Song DK, Kim YW. Beneficial effects of intermittent fasting: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci.* 2023 Jan;40(1):4-11. doi: 10.12701/jyms.2022.00010.
17. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep.* 2018 Jun;7(2):172-185. doi: 10.1007/s13679-018-0308-9
18. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients.* 2022 Jan 31;14(3):631. doi: 10.3390/nu14030631.
19. Xie Y, Tang Q, Chen G, Xie M, Yu S, Zhao J, Chen L. New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. *Front Physiol.* 2019 Jun 25;10:682. doi: 10.3389/fphys.2019.00682.
20. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Dec;21(12):2504-12. doi: 10.1002/oby.20460.
21. Bo S, Musso G, Beccuti G, Fadda M, Fedele D, Gambino R, Gentile L, Durazzo M, Ghigo E, Cassader M. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PLoS One.* 2014 Sep 24;9(9):e108467. doi: 10.1371/journal.pone.0108467.
22. Anton S, Leeuwenburgh C. Fasting or caloric restriction for healthy aging. *Exp Gerontol.* 2013 Oct;48(10):1003-5. doi: 10.1016/j.exger.2013.04.011.
23. Sun ML, Yao W, Wang XY, Gao S, Varady KA, Forslund SK, Zhang M, Shi ZY, Cao F, Zou BJ, Sun MH, Liu KX, Bao Q, Xu J, Qin X, Xiao Q, Wu L, Zhao YH, Zhang DY, Wu QJ, Gong TT. Intermittent fasting and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomised controlled trials. *EClinicalMedicine.* 2024 Mar 11;70:102519. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102519.
24. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci.* 2018 Feb;19(2):63-80. doi: 10.1038/nrn.2017.156.

25. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004 Sep;50(9):1511-25. doi: 10.1373/clinchem.2004.032482.
26. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte*. 2018 Jan 2;7(1):57-62. doi: 10.1080/21623945.2017.1402151.
27. Pena-Leon V, Perez-Lois R, Villalon M, Prida E, Muñoz-Moreno D, Fernø J, Quiñones M, Al-Massadi O, Seoane LM. Novel mechanisms involved in leptin sensitization in obesity. *Biochem Pharmacol*. 2024 May;223:116129. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116129.
28. van Norren K, Rusli F, van Dijk M, Lute C, Nagel J, Dijk FJ, Dwarkasing J, Boekschoten MV, Luiking Y, Witkamp RF, Müller M, Steegenga WT. Behavioural changes are a major contributing factor in the reduction of sarcopenia in caloric-restricted ageing mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015 Sep;6(3):253-68. doi: 10.1002/jcsm.12024.
29. Mohamed YA, Abouelmagd M, Elbially A, Elwassefy M, Kyrillos F. Effect of intermittent fasting on lipid biokinetics in obese and overweight patients with type 2 diabetes mellitus: prospective observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Jan 3;16(1):4. doi: 10.1186/s13098-023-01234-3.
30. Liu S, Zeng M, Wan W, Huang M, Li X, Xie Z, Wang S, Cai Y. The Health-Promoting Effects and the Mechanism of Intermittent Fasting. *J Diabetes Res*. 2023 Mar 3;2023:4038546. doi: 10.1155/2023/4038546.
31. Duregon E, Pomatto-Watson LCDD, Bernier M, Price NL, de Cabo R. Intermittent fasting: from calories to time restriction. *Geroscience*. 2021 Jun;43(3):1083-1092. doi: 10.1007/s11357-021-00335-z.
32. Zang BY, He LX, Xue L. Intermittent Fasting: Potential Bridge of Obesity and Diabetes to Health? *Nutrients*. 2022 Feb 25;14(5):981. doi: 10.3390/nu14050981.
33. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, Mehta A, Arneson LC, Dollar AL, Taub PR, Sperling LS. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med*. 2020 Aug;133(8):901-907. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030
34. Gu L, Fu R, Hong J, Ni H, Yu K, Lou H. Effects of Intermittent Fasting in Human Compared to a Non-intervention Diet and Caloric Restriction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2022 May 2;9:871682. doi: 10.3389/fnut.2022.871682.
35. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. 2017 Oct;39:46-58. doi: 10.1016/j.arr.2016.10.005.
36. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Aug;27(8):1244-1254. doi: 10.1002/oby.22518.

37. Mandal S, Simmons N, Awan S, Chamari K, Ahmed I. Intermittent fasting: eating by the clock for health and exercise performance. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2022 Jan 7;8(1):e001206. doi: 10.1136/bmjsem-2021-001206.
38. Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, Dela F. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *J Appl Physiol* (1985). 2005 Dec;99(6):2128-36. doi: 10.1152/jappphysiol.00683.2005.
39. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, Hong D, Tian S, Sun C. Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2022 Mar 24;2022:6999907. doi: 10.1155/2022/6999907.
40. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2021 Oct 11;41:333-361. doi: 10.1146/annurev-nutr-052020-041327.
41. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Jul;21(7):1370-9. doi: 10.1002/oby.20353
42. Gu L, Fu R, Hong J, Ni H, Yu K, Lou H. Effects of Intermittent Fasting in Human Compared to a Non-intervention Diet and Caloric Restriction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2022 May 2;9:871682. doi: 10.3389/fnut.2022.871682.
43. Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats. *J Nutr*. 2003 Jun;133(6):1921-9. doi: 10.1093/jn/133.6.1921.
44. Kovarik JJ, Kernbauer E, Hölzl MA, Hofer J, Gualdoni GA, Schmetterer KG, Miftari F, Sobanov Y, Meshcheryakova A, Mechtcheriakova D, Witzeneder N, Greiner G, Ohradanova-Repic A, Waidhofer-Söllner P, Säemann MD, Decker T, Zlabinger GJ. Fasting metabolism modulates the interleukin-12/interleukin-10 cytokine axis. *PLoS One*. 2017 Jul 24;12(7):e0180900. doi: 10.1371/journal.pone.0180900.
45. Chen H, Sun L, Feng L, Han X, Zhang Y, Zhai W, Zhang Z, Mulholland M, Zhang W, Yin Y. Intermittent fasting promotes type 3 innate lymphoid cells secreting IL-22 contributing to the beigeing of white adipose tissue. *Elife*. 2024 Mar 27;12:RP91060. doi: 10.7554/eLife.91060.
46. Al Lami Z, Kurtca M, Atique MU, Opekun AR, Siam MS, Jalal PK, Najafi B, Devaraj S, Mindikoglu AL. Dawn-to-dusk dry fasting decreases circulating inflammatory cytokines in subjects with increased body mass index. *Metabol Open*. 2024 Feb 7;21:100274. doi: 10.1016/j.metop.2024.100274.
47. Idiz C, Idiz UO. Illuminating insights: Exploring the effect of 16/8 intermittent fasting on serum cytokine levels in overweight adults. *Adv Clin Exp Med*. 2023 Dec 12. doi: 10.17219/acem/173585.

48. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:715-748. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037.
49. Le Bourg É, Massou I. Fasting increases survival to cold in FOXO, DIF, autophagy mutants and in other genotypes of *Drosophila melanogaster*. *Biogerontology.* 2015 Aug;16(4):411-21. doi: 10.1007/s10522-015-9557-0.
50. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* 2018 Jun 5;27(6):1212-1221.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.010.
51. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, Pearson M, Nassar M, Telljohann R, Maudsley S, Carlson O, John S, Laub DR, Mattson MP. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med.* 2007 Mar 1;42(5):665-74. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.005.
52. Conget I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus [Diagnosis, classification and pathogenesis of diabetes mellitus]. *Rev Esp Cardiol.* 2002 May;55(5):528-35. Spanish. doi: 10.1016/s0300-8932(02)76646-3.
53. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ, Magliano DJ. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
54. Drinda S, Grundler F, Neumann T, Lehmann T, Steckhan N, Michalsen A, Wilhelmi de Toledo F. Effects of Periodic Fasting on Fatty Liver Index-A Prospective Observational Study. *Nutrients.* 2019 Oct 30;11(11):2601. doi: 10.3390/nu11112601.
55. ntoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2017;76(3):361-368. doi:10.1017/S0029665116002986
56. Grajower MM, Horne BD. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients.* 2019 Apr 18;11(4):873. doi: 10.3390/nu11040873.
57. Beli E, Yan Y, Moldovan L, Vieira CP, Gao R, Duan Y, Prasad R, Bhatwadekar A, White FA, Townsend SD, Chan L, Ryan CN, Morton D, Moldovan EG, Chu FI, Oudit GY, Derendorf H, Adorini L, Wang XX, Evans-Molina C, Mirmira RG, Boulton ME, Yoder MC, Li Q, Levi M, Busik JV, Grant MB. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in *db/db* Mice. *Diabetes.* 2018 Sep;67(9):1867-1879. doi: 10.2337/db18-0158.

58. Khalfallah M, Elnagar B, Soliman SS, Eissa A, Allaithy A. The Value of Intermittent Fasting and Low Carbohydrate Diet in Prediabetic Patients for the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol.* 2023 Apr 7;120(4):e20220606. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20220606.
59. Kawano J, Arora R. The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J Cardiometab Syndr.* 2009 Winter;4(1):44-9. doi: 10.1111/j.1559-4572.2008.00030.x.
60. Calò LA, Pagnin E, Davis PA, Semplicini A, Nicolai R, Calvani M, Pessina AC. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol.* 2006 Feb 8;107(1):54-60. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.02.053.
61. Wang X, Yang Q, Liao Q, Li M, Zhang P, Santos HO, Kord-Varkaneh H, Abshirini M. Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition.* 2020 Nov-Dec;79-80:110974. doi: 10.1016/j.nut.2020.110974.
62. Ranjbar M, Shab-Bidar S, Rostamian A, Mohammadi H, Djafarian K. The effects of intermittent fasting diet on quality of life, clinical symptoms, inflammation, and oxidative stress in overweight and obese postmenopausal women with rheumatoid arthritis: study protocol of a randomized controlled trial. *Trials.* 2024 Mar 5;25(1):168. doi: 10.1186/s13063-024-07977-2.
63. Ran M, Li Z, Yang L, Tong L, Zhang L, Dong H. Calorie restriction attenuates cerebral ischemic injury via increasing SIRT1 synthesis in the rat. *Brain Res.* 2015 Jun 12;1610:61-8. doi: 10.1016/j.brainres.2015.03.043.
64. Fusco S, Ripoli C, Podda MV, Ranieri SC, Leone L, Toietta G, McBurney MW, Schütz G, Riccio A, Grassi C, Galeotti T, Pani G. A role for neuronal cAMP responsive-element binding (CREB)-1 in brain responses to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Jan 10;109(2):621-6. doi: 10.1073/pnas.1109237109.
65. Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019 Jan;44(1):107-109. doi: 10.1139/apnm-2018-0389.
66. Cuccolo K, Kramer R, Petros T, Thoennes M. Intermittent fasting implementation and association with eating disorder symptomatology. *Eat Disord.* 2022 Sep-Oct;30(5):471-491. doi: 10.1080/10640266.2021.1922145.
67. Ganson KT, Cuccolo K, Hallward L, Nagata JM. Intermittent fasting: Describing engagement and associations with eating disorder behaviors and psychopathology among Canadian adolescents and young adults. *Eat Behav.* 2022 Dec;47:101681. doi: 10.1016/j.eatbeh.2022.101681.

68. Ahmed A, Aziz S, Abd-Alrazaq A, Qidwai U, Farooq F, Sheikh J. Wearable AI Reveals the Impact of Intermittent Fasting on Stress Levels in School Children During Ramadan. *Stud Health Technol Inform.* 2023 Jun 29;305:291-294. doi: 10.3233/SHTI230486.
69. Gamal El-Tahawy NF, Ahmed Rifaai R. Intermittent Fasting Protects Against Age-Induced Rat Benign Prostatic Hyperplasia via Preservation of Prostatic Histomorphology, Modification of Oxidative Stress, and Beclin-1/P62 Pathway. *Microsc Microanal.* 2023 Jun 9;29(3):1267-1276. doi: 10.1093/micmic/ozad035.
70. Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, Berger AC, Monti DA, Dicker AP, Simone NL. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. *Future Oncol.* 2013 Jul;9(7):959-76. doi: 10.2217/fon.13.31.
71. Mihaylova MM, Shaw RJ. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. *Nat Cell Biol.* 2011 Sep 2;13(9):1016-23. doi: 10.1038/ncb2329.
72. Buschemeyer WC 3rd, Klink JC, Mavropoulos JC, Poulton SH, Demark-Wahnefried W, Hursting SD, Cohen P, Hwang D, Johnson TL, Freedland SJ. Effect of intermittent fasting with or without caloric restriction on prostate cancer growth and survival in SCID mice. *Prostate.* 2010 Jul 1;70(10):1037-43. doi: 10.1002/pros.21136.
73. Omar EM, Omran GA, Mustafa MF, El-Khodary NM. Intermittent fasting during adjuvant chemotherapy may promote differential stress resistance in breast cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2022 Sep 12;34(1):38. doi: 10.1186/s43046-022-00141-4.
74. Kirkwood TBL. Why and how are we living longer? *Exp Physiol.* 2017 Sep 1;102(9):1067-1074. doi: 10.1113/EP086205.
75. Chamari K, Haddad M, Wong del P, Dellal A, Chaouachi A. Injury rates in professional soccer players during Ramadan. *J Sports Sci.* 2012;30 Suppl 1:S93-102. doi: 10.1080/02640414.2012.696674.
76. Liu B, Si J, Qi K, Li D, Li T, Tang Y, Ji E, Yang S. Chronic intermittent hypoxia aggravated diabetic cardiomyopathy through LKB1/AMPK/Nrf2 signaling pathway. *PLoS One.* 2024 Mar 7;19(3):e0296792. doi: 10.1371/journal.pone.0296792.
77. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2018 May;35(5):588-594. doi: 10.1111/dme.13595.
78. Boujelbane MA, Trabelsi K, Jahrami HA, Masmoudi L, Ammar A, Khacharem A, Boukhris O, Puce L, Garbarino S, Scoditti E, Khanfir S, Msaad A, Msaad A, Akrouf S, Hakim A, Bragazzi NL, Bryk K, Glenn JM, Chtourou H. Time-restricted feeding and cognitive function in sedentary and physically active elderly individuals: Ramadan diurnal intermittent fasting as a model. *Front Nutr.* 2022 Nov 9;9:1041216. doi: 10.3389/fnut.2022.1041216.

79. Kumar S, Kaur G. Intermittent fasting dietary restriction regimen negatively influences reproduction in young rats: a study of hypothalamo-hypophysial-gonadal axis. *PLoS One*. 2013;8(1):e52416. doi: 10.1371/journal.pone.0052416.