

Efectos del ayuno intermitente sobre el metabolismo, la función cognitiva y el envejecimiento: una revisión de estudios en humanos y animales

Erik Cubeles-Juberias¹, Laura Herrero^{1,2,*}, María del Mar Romero^{1,2,*}

¹ Departamento de Bioquímica y Fisiología, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Instituto de Biomedicina de la Universidad de Barcelona (IBUB), Universitat de Barcelona (UB), E-08028 Barcelona, España

² Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, E-28029 Madrid, España

*Autores de correspondencia

E-mail: lherrero@ub.edu, marronero@ub.edu

DOI: <https://www.doi.org/10.53435/funj.00924>

Recepción: 27-Febrero-2023

Aceptación: Septiembre-2023

Publicación online: Nº Diciembre 2023

Resumen

La obesidad tiene un impacto significativo en la sociedad; sin embargo, existen pocas estrategias de tratamiento eficientes a largo plazo disponibles. La popularidad del ayuno intermitente (AI) frente a la restricción calórica ha aumentado debido a su estrategia menos severa de modificar sólo el patrón de alimentación y no restringir el total de calorías ingeridas. Los estudios clínicos sobre AI han tenido limitaciones y tendieron a centrarse únicamente en la pérdida de peso corporal, por lo que se requieren estudios controlados en animales para establecer las bases fisiológicas de AI. La presente revisión se centra en los efectos del AI como un nuevo enfoque potencial para perder peso, incluidos sus efectos sobre el metabolismo, la función cognitiva y el envejecimiento. Se ha demostrado que el AI reduce eficazmente el peso corporal y la resistencia a la insulina mediante una mejora en el metabolismo de los lípidos,

la inflamación, la función cognitiva y la neurodegeneración. Las investigaciones futuras deberían incluir estudios con animales de experimentación para dilucidar los mecanismos implicados. También serán necesarios estudios en humanos a largo plazo para determinar qué forma de AI es la más beneficiosa, así como sus efectos a largo plazo.

Palabras clave:

- Ayuno intermitente
- Glucosa
- Ácidos grasos
- Obesidad
- Sobrepeso
- Inflamación
- Roedores
- Pérdida de peso

Effects of intermittent fasting on metabolism, cognitive function, and aging: a review of human and animal studies

Abstract

Obesity has a significant impact on society; however, there are few efficient long-term treatment strategies available. The popularity of intermittent fasting (IF) over calorie restriction has increased due to its less severe strategy of modifying only the eating pattern and not restricting the total calories ingested. Clinical studies on IF have had limitations and tended to focus only on body weight loss, thus controlled animal studies are required to establish

the physiological basis of IF. The present review focuses on the effects of IF as a potential new approach to lose weight, including its effects on metabolism, cognitive function, and aging. IF has been proved to efficiently reduce body weight and insulin resistance through an improvement in lipid metabolism, inflammation, cognitive function, and neurodegeneration. Future research should include studies with experimental animals to elucidate the mechanisms involved. Long-term human studies will also be required to

determine which form of IF is the most beneficial as well as its long-term effects.

Keywords:

- Intermittent fasting
- Glucose

- Fatty acids
- Obesity
- Overweight
- Inflammation
- Rodents
- Weight loss

1. Introducción

La pandemia mundial de sobrepeso y obesidad se ha convertido en un problema de salud importante. El aumento de la obesidad está directamente relacionado con un aumento en el consumo de alimentos hipercalóricos procesados (bajos en nutrientes y fibra, altos en grasa y azúcar) y una disminución en la actividad física¹. La obesidad se asocia con trastornos metabólicos graves, como resistencia a la insulina, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular². Una modesta pérdida de peso corporal es uno de los principales factores que mejoran la glucosa y la homeostasis lipídica. Por lo tanto, el primer tratamiento común para la obesidad es la restricción energética. El enfoque de restricción energética más utilizado es limitar la ingesta calórica, sin malnutrición, en un 30%³. Sin embargo, las dietas bajas en calorías mantenidas a lo largo del tiempo a menudo resultan en una mala adherencia y promueven cambios fisiológicos que reducen el gasto energético y, por lo tanto, evitan una mayor pérdida de peso.

El ayuno intermitente (AI) ha recibido considerable interés como un enfoque alternativo para perder peso corporal y mejorar la salud metabólica. El AI es un patrón de alimentación en lugar de una dieta, y se define como una restricción total de alimentos o una limitación severa de la ingesta durante ciertos momentos del día o de la semana combinada con la ingesta de alimentos *ad libitum*. Se puede aplicar solo o en combinación con restricción calórica (RC)⁴. Este patrón de alternancia de períodos de ayuno y alimentación alivia la alteración del ritmo circadiano causada por comer sin parar durante todo el día, que a menudo se ve facilitado por el aumento de la palatabilidad de los alimentos procesados, y por lo tanto mejora el equilibrio metabólico⁵. Los repetidos períodos de movilización y recuperación de sustratos energéticos desencadenados por el AI favorecen la reducción de la acumulación de grasa ectópica y mejoran la sensibilidad a la insulina⁶.

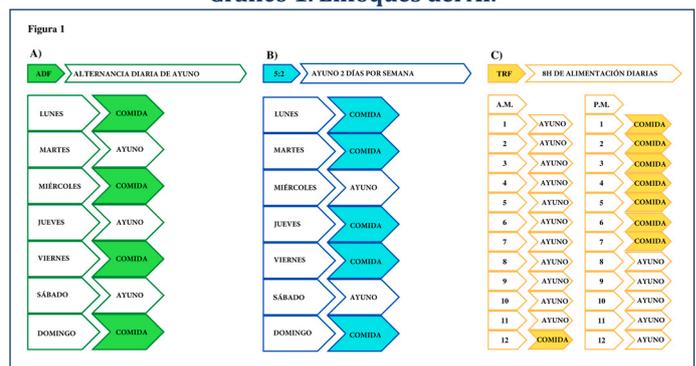
Varios estudios han sugerido que los beneficios del AI aumentan cuando se combina con el ejercicio. Se ha

reportado que la actividad física actúa sinérgicamente con los mecanismos del AI para estimular e inducir una mayor pérdida de peso⁷. Además, estos efectos dependen de la duración y el tipo de ejercicio, así como de la fase de AI en la que se realiza⁸, por ejemplo el ejercicio durante el período de ayuno que agota el glucógeno del AI puede ser la combinación más efectiva para promover la gluconeogénesis, la oxidación de grasas y la cetogénesis.

2. Enfoques del AI

Se han utilizado varios enfoques del AI: 1) ayuno de días alternos (ADA), que consiste en alternar una dieta normal un día seguida de ayuno completo o severo (una comida de menos de 500 calorías) al día siguiente⁹ (Fig. 1A); (2) la dieta de ayuno 5:2, que implica comer una dieta normal cinco días a la semana y ayuno completo o severo dos días a la semana¹⁰ (Fig. 1B); y (3) ayuno restringido en el tiempo (ART), que limita la ventana de ingesta de alimentos a 8–12 h^{11–13} (Fig. 1C)

Gráfico 1. Enfoques del AI.



(A) Representación esquemática de un ejemplo de ayuno de días alternos (ADA) durante una semana, basado en días de comilonas (lunes, miércoles, viernes y domingo) y días de ayuno (martes, jueves y sábado). (B) Representación esquemática de un ejemplo de dieta 5:2 durante una semana, basada en días de comilonas (lunes, martes, jueves, viernes y domingo) y días de ayuno (miércoles y sábado). (C) Representación de un ejemplo de ayuno con restricción de tiempo (ART) durante un día, basado en la fiesta de 00:00 a 19:00 h y ayuno de 20:00 a 11:00 h.

La mayoría de los estudios de roedores que usan protocolos de AI emplean un ayuno total de 24 horas cada dos días. Sin embargo, la sostenibilidad de este modelo es cuestionable en humanos, ya que es la intervención más extrema. Por el contrario, el ART con una ventana de alimentación diurna puede ser una de las opciones más fácilmente adaptables en humanos.

3. El AI en humanos

El AI en humanos produce una pérdida de peso leve a moderada (3–8% de pérdida desde el punto de partida) que es comparable a la lograda con dietas tradicionales (RC diaria) durante períodos cortos de tiempo^{14,15}. Mientras que la ADA y la dieta 5:2 disminuyen más el peso corporal que la dieta ART, ningún estudio ha comparado directamente las diferentes estrategias de AI^{16,17}. Los estudios clínicos han demostrado que los participantes no compensan completamente la falta de alimentos consumidos durante el período de ayuno, lo que a menudo resulta en un déficit energético que explicaría la pérdida de peso¹⁷. Algunos estudios han reportado que el AI reduce la presión arterial, las lipoproteínas de baja densidad (LBD), el colesterol y los niveles de triglicéridos, y mejora la resistencia a la insulina, mientras que otros estudios no han reportado una mejora significativa en estos parámetros¹⁸.

Similitudes	Diferencias
Aumento de la sensibilidad a la insulina ⁽¹²⁾	La pérdida de peso prominente no siempre se ve en los seres humanos ^(3,4)
Mejora de la tolerancia a la glucosa ^(2,5)	Las alteraciones de los niveles de colesterol HDL no son muy claras en los seres humanos ^(3,6,7)
Masa grasa reducida ^(3,8)	Los niveles proinflamatorios de citoquinas no son consistentes en humanos ^(4,9,10)
Disminución del riesgo de ECV (disminución de los niveles de LBD y aumento del tamaño de las partículas de LBD) ^(6,8)	La expresión del BDNF (por sus siglas en inglés) aumenta en ratones pero no cambia en humanos ^(11,2)
Disminución de la leptina y aumento de los niveles de adiponectina ^(13,14)	
Disminución del daño oxidativo en el cerebro ^(15,16)	

Esta disparidad entre los resultados puede ser explicada por el hecho de que el impacto del AI depende de muchos factores, como la edad, el sexo y el estado nutricional y de

salud del individuo, así como el protocolo utilizado, su duración y la adhesión al horario de ingesta de alimentos. Además, la mayoría de los estudios sobre el AI en humanos han sido a corto plazo y no está claro si los efectos observados se debieron a la reducción de calorías o al patrón de alimentación. Se necesitan más estudios, en particular estudios con animales, ya que permiten el monitoreo preciso de la ingesta de alimentos y el análisis de muchos otros parámetros que pueden conducir a una mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos subyacentes al AI (Tabla 1).

Tabla 1. Tabla de resumen con las principales similitudes y diferencias entre humanos y roedores en respuesta a AI.

- Baumeier C, Kaiser D, Heeren J, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2015;1851(5):566–576. doi:10.1016/j.bbali.2015.01.013
- Dietary Restriction Reduces Insulin-like Growth Factor I Levels, Which Modulates Apoptosis, Cell Proliferation, and Tumor Progression in p53-deficient Mice | *Cancer Research* | American Association for Cancer Research. Accessed June 28, 2023. <https://aacrjournals.org/cancerres/article/57/21/4667/503850/Dietary-Restriction-Reduces-Insulin-like-Growth>
- Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting Involve Adipose Tissue Modulations. *Obesity*. 2010;18(11):2152–2159. doi:10.1038/OBY.2010.54
- Gu L, Cao C, Fu J, Li Q, Li DH, Chen MY. Serum adiponectin in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(29). doi:10.1097/MD.00000000000011433
- Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes*. 2018;67(9):1867–1879. doi:10.2337/DB18-0158
- Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Diabetes*. 2018;67(9):1867–1879. doi:10.2337/DB18-0158
- Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(2):155–163. doi:10.1001/JAMAONCOL.2018.5327
- Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):7–13. doi:10.1093/AJCN/86.1.7
- 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*. 2013;21(7):1370–1379. doi:10.1002/OBY.20353
- Harvey AE, Lashinger LM, Hays D, et al. Calorie Restriction Decreases Murine and Human Pancreatic Tumor Cell Growth, Nuclear Factor- κ B Activation, and Inflammation-Related Gene Expression in an Insulin-like Growth Factor-1-Dependent Manner. *PLoS One*. 2014;9(5):e94151. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0094151
- Faris MAIE, Kacimi S, Al-Kurd RA, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutrition Research*. 2012;32(12):947–955. doi:10.1016/j.nutres.2012.06.021
- Wan R, Camandola S, Mattson MP. Intermittent Food Deprivation Improves Cardiovascular and Neuroendocrine Responses to Stress in Rats. *J Nutr*. 2003;133(6):1921–1929. doi:10.1093/JN/133.6.1921
- 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. *Diabetic Medicine*. 2018;35(5):588-594. doi:10.1111/DME.13595
14. Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Kolahdooz F, Zahedi MJ, Haghdooost AA. Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2014;17(2):396-406. doi:10.1017/S1368980012005046
 15. Circulating adiponectin levels and the risk of breast cancer on JSTOR. Accessed June 28, 2023. <https://www.jstor.org/stable/48504304>
 16. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *International Journal of Obesity* 2011 35:5. 2010;35(5):714-727. doi:10.1038/ijo.2010.171

4. Mecanismos de acción del AI

Aunque los estudios en humanos sobre el AI a menudo resultan en una reducción de la ingesta de calorías, la pérdida de peso no es el principal impulsor de los beneficios para la salud, como lo demuestran múltiples estudios en animales. Los estudios con roedores han demostrado que el ayuno durante un número limitado de horas al día es más relevante a nivel metabólico que la composición de la dieta en sí¹⁹. Esto se debe a que el AI permite cambiar entre dos fuentes de sustrato energético: Glucosa y lípidos. La movilización de lípidos almacenados durante los períodos de ayuno promueve la síntesis de cuerpos cetónicos, que actúan como una fuente alternativa de acetil-CoA para los tejidos²⁰. Sin embargo, los cuerpos cetónicos no solo se utilizan como combustible y también pueden influir en la salud y el estado de envejecimiento al regular la expresión y actividad de varias proteínas y moléculas^{21,22}. Estas incluyen el receptor activado por el proliferador de peroxisoma y coactivador 1 α , el factor de crecimiento de fibroblastos 21, el dinucleótido de nicotinamida adenina, la polimerasa 1, la ADP-Ribosil Ciclasa y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), lo que tiene implicaciones para la salud cerebral y los trastornos psiquiátricos y neurodegenerativos²³. La disminución de los niveles de glucosa y cuerpos cetónicos inhibe múltiples vías anabólicas y estimula la autofagia catabólica para eliminar proteínas y orgánulos dañados y mejorar la función mitocondrial²⁴. Recientemente se informó que los efectos beneficiosos sobre la salud y la longevidad en ratones son más pronunciados cuando el período de ayuno también coincide con la fase inactiva diurna, subrayando la influencia del ciclo circadiano sobre el AI¹⁵.

4.1. Efectos del AI sobre la salud metabólica

Los estudios en roedores han demostrado que el AI reduce el

peso corporal y la grasa corporal y mejora la homeostasis de la glucosa. Además, estos efectos son aún más pronunciados en roedores expuestos a dietas obesogénicas²⁵. La disminución de la adiposidad se ha demostrado que se debe a una disminución en el tamaño de los adipocitos y almacenamiento de combustible como triglicéridos, LBD y colesterol, así como a un aumento en el transporte de lipoproteínas, como las lipoproteínas de alta densidad²⁶. Además de reducir el porcentaje de grasa corporal, el AI promueve el pardeamiento del tejido adiposo blanco, la biogénesis mitocondrial, y aumenta la tasa de consumo de oxígeno en ratones²⁷.

El AI puede alterar sustancialmente la composición del microbioma intestinal, con una inducción significativa de acetato y metabolitos lactato producidos por el microbioma, ya que la microbiota intestinal exhibe oscilaciones diurnas, que están influenciadas por los ritmos de alimentación en ratones y humanos²⁷.

Varios estudios han sugerido que el estrés inducido durante la fase de ayuno de AI causa una respuesta inmune que repara las células e induce cambios metabólicos positivos en las vías de glucosa y lípidos, reduce la leptina y aumenta la producción y los niveles de adiponectina. Otros efectos prominentes del AI incluyen la disminución de los niveles de glucosa en sangre debido a un efecto protector sobre las células β pancreáticas y la secreción de insulina mejorada, así como la disminución de la inflamación debido a los bajos niveles de interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)⁷.

4.2. Efectos del AI sobre la función cognitiva

El AI puede mejorar la cognición en ratones y humanos, específicamente en términos de memoria asociativa y de trabajo. El AI disminuye la neuroinflamación que se produce durante el deterioro del aprendizaje espacial y la memoria²³. La disminución de la inflamación mejora varias afecciones asociadas a la memoria, como la enfermedad de Alzheimer²⁸. En los modelos animales, el AI mejoró la memoria y el aprendizaje mientras se aumentaban los niveles de BDNF²⁹. Este BDNF estimuló la neuroplasticidad, la síntesis de proteínas neuroprotectoras y la activación de las enzimas antioxidantes y reparadoras del ADN³⁰. El AI puede regular de nuevo el BDNF a través de la activación de receptores de glutamato intrínsecos del cerebro o señales periféricas que activan los factores de transcripción CAMP respuesta a la

proteína de unión del elemento y el factor nuclear kappa-B¹³.

4.3. Efectos del AI en el envejecimiento

De Cabo *et al* informó de un aumento del 80% en la esperanza de vida media de ratas adultas jóvenes bajo un régimen constante de AI y propuso una relación inversa entre la adiposidad reducida y la esperanza de vida²³. Sin embargo, este efecto puede estar influenciado por el sexo, la dieta, la edad y los factores genéticos¹⁴.

El AI reduce la inflamación en el cerebro. La neuroinflamación juega un papel importante en la neurodegeneración y las enfermedades neurodegenerativas. La inflamación y la activación de la microglía son comunes en el cerebro y la periferia durante el envejecimiento. Además, el AI reduce los niveles circulantes de leucocitos y citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α y las interleucinas^{14,31}.

Las nueve "características distintivas del envejecimiento" incluyen disfunción mitocondrial, pérdida de proteostasis, senescencia celular, comunicación intercelular alterada, agotamiento de células madre, detección desregulada de nutrientes, alteraciones epigenéticas, inestabilidad genómica y acortamiento de telómeros¹⁴. Todos ellos se ven alterados por el AI, lo que induce cambios fisiológicos que pueden inhibir el envejecimiento³².

5. Limitaciones del estudio

La principal limitación de los estudios de AI es que hay pocos estudios en humanos presentados y la mayoría de ellos combinan el AI con la RC³³. Además, aunque en la mayoría de los estudios en animales el AI implica muchas horas de ayuno para facilitar el análisis de este patrón sobre la ingesta de alimentos, quizás el enfoque más adecuado del AI en humanos sería lograr un ayuno diario de unas 12 horas. De lo contrario, la lipólisis y la sensación de hambre pueden aumentar en exceso.

6. Conclusiones y perspectiva de futuro

Varios estudios han destacado el AI como un planteamiento prometedor para reducir el peso corporal y mejorar la sensibilidad a la insulina. Los principales mecanismos involucrados incluyen alteraciones en el metabolismo lipídico, afectando específicamente al tejido adiposo, y reducción de la inflamación. El AI también puede tener

efectos profundos en la función cognitiva y los procesos neurodegenerativos asociados con el envejecimiento. Se requieren más estudios con animales experimentales para dilucidar los mecanismos por los cuales el AI modifica estos parámetros.

A pesar de la popularidad del AI en los últimos años, la mayoría de los estudios en humanos han sido a corto plazo (4-12 semanas). Por lo tanto, se necesitan más estudios a largo plazo para ampliar nuestro conocimiento del AI y determinar cuánto tiempo persisten los beneficios del AI y qué efectos a largo plazo implican. Se requieren estudios futuros para demostrar los beneficios del AI en pacientes con enfermedades asociadas a la obesidad, como la diabetes, ya que se ha demostrado que el AI mejora la sensibilidad a la insulina tanto en ratones como en estudios en humanos, independientemente de la pérdida de peso corporal. Además, se deben estudiar enfoques adicionales del AI para incluir y comparar las diferencias en relación al género, edad, etnia, clínicas e individuales, y obtener resultados seguros y homogéneos.

Agradecimientos

Este estudio ha contado con el apoyo del Ministerio Español de Ciencia e Innovación (MCIN/AEI) (PID2020-114953RB-C21 to LH, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)), el Centro de Investigación Biomédica en Fisiología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) del *Instituto de Salud Carlos III* (Beca CB06/03/0001 a LH), la Fundación de Salud Merck (a LH), la Generalitat de Cataluña (2021SGR00367 a LH).

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (WHO). Consultado el 17 de febrero de 2023. <https://www.who.int/>
2. Ginsberg HN, Maccallum PR. *The Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus Pandemic: Part I. Increased Cardiovascular Disease Risk and the Importance of Atherogenic Dyslipidemia in Persons With the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus. J Cardiometab Syndr.* 2009;4(2):113. doi:10.1111/J.1559-4572.2008.00044.X
3. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. *Calorie restriction in humans: an update. Ageing Res Rev.* 2017;39:36. doi:10.1016/J.ARR.2016.08.005



4. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(16):1495-1504. doi:10.1056/NEJMOA2114833/SUPPL_FILE/NEJMOA2114833_DATA-SHARING.PDF
5. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients* 2022, Vol 14, Page 631. 2022;14(3):631. doi:10.3390/NU14030631
6. Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Molecular Sciences Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. Published online 2019. doi:10.3390/ijms20092358
7. Aoun A, Ghanem C, Hamod N, Sawaya S. The Safety and Efficacy of Intermittent Fasting for Weight Loss. Published online 2020. doi:10.1097/NT.0000000000000443
8. Dote-Montero M, Sanchez-Delgado G, Ravussin E. Effects of Intermittent Fasting on Cardiometabolic Health: An Energy Metabolism Perspective. *Nutrients* 2022, Vol 14, Page 489. 2022;14(3):489. doi:10.3390/NU14030489
9. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):7-13. doi:10.1093/AJCN/86.1.7
10. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(5):714-727. doi:10.1038/IJO.2010.171
11. Hofer SJ, Carmona-Gutierrez D, Mueller MI, Madeo F. The ups and downs of caloric restriction and fasting: from molecular effects to clinical application. *EMBO Mol Med*. 2022;14(1). doi:10.15252/EMMM.202114418
12. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metab*. 2012;15(6):848-860. doi:10.1016/J.CMET.2012.04.019
13. Seidler K, Barrow M. Intermittent fasting and cognitive performance – Targeting BDNF as potential strategy to optimise brain health. *Front Neuroendocrinol*. 2022;65:100971. doi:10.1016/J.YFRNE.2021.100971
14. Nikita F. Intermittent Fasting and Brain Health: Efficacy and Potential Mechanisms of Action. *OBM Geriatrics* 2020, Vol 4, 121. 2020;4(2):1-15. doi:10.21926/OBM.GERIATR.2002121
15. Deota S, Panda S. Aligning mealtimes to live longer. *Science* (1979). 2022;376(6598):1159-1160. doi:10.1126/SCIENCE.ADC8824
16. Smith NJG, Caldwell JL, van der Merwe M, et al. A Comparison of Dietary and Caloric Restriction Models on Body Composition, Physical Performance, and Metabolic Health in Young Mice. *Nutrients*. 2019;11(2). doi:10.3390/NU11020350
17. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 2019;11(10). doi:10.3390/NU11102442
18. Hong M, Ling Y, Lu Z, et al. Contribution and interaction of the low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and triglyceride to diabetes in hypertensive patients: A cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 2019;10(1):131. doi:10.1111/JDI.12856
19. Pak HH, Haws SA, Green CL, et al. Fasting drives the metabolic, molecular, and geroprotective effects of a calorie restricted diet in mice. *Nat Metab*. 2021;3(10):1327. doi:10.1038/S42255-021-00466-9
20. Newman JC, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(1):42. doi:10.1016/J.TEM.2013.09.002
21. García-Rodríguez D, Giménez-Cassina A. Ketone Bodies in the Brain Beyond Fuel Metabolism: From Excitability to Gene Expression and Cell Signaling. *Front Mol Neurosci*. 2021;14. doi:10.3389/FNMOL.2021.732120
22. Manolis AS, Manolis TA, Manolis AA. Ketone Bodies and Cardiovascular Disease: An Alternate Fuel Source to the Rescue. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 3534. 2023;24(4):3534. doi:10.3390/IJMS24043534
23. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(26):2541-2551. doi:10.1056/NEJMRA1905136/SUPPL_FILE/NEJMRA1905136_DISCLOSURES.PDF
24. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022;14(3). doi:10.3390/NU14030631
25. Anwer H, Morris MJ, Noble DWA, Nakagawa S, Lagisz M. Transgenerational effects of obesogenic diets in rodents: A meta-analysis. *Obes Rev*. 2022;23(1). doi:10.1111/OBR.13342
26. Wade G, McGahee A, Ntambi JM, Simcox J. Lipid Transport in Brown Adipocyte Thermogenesis. *Front Physiol*. 2021;12:787535. doi:10.3389/FPHYS.2021.787535
27. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):309-



321. doi:10.1038/S41574-022-00638-X

28. Meier-Ruge W, Bertoni-Freddari C, Iwangoff P. Changes in Brain Glucose Metabolism as a Key to the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Gerontology*. 1994;40(5):246-252. doi:10.1159/000213592

29. Gudden J, Arias Vasquez A, Bloemendaal M. The Effects of Intermittent Fasting on Brain and Cognitive Function. Published online 2021. doi:10.3390/nu13093166

30. Rothman SM, Mattson MP. Activity-dependent, stress-responsive BDNF signaling and the quest for optimal brain health and resilience throughout the lifespan. *Neuroscience*. 2013;239:228-240. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2012.10.014

31. Faris MAIE, Kacimi S, Al-Kurd RA, et al. Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects. *Nutrition Research*. 2012;32(12):947-955. doi:10.1016/J.NUTRES.2012.06.021

32. Hwangbo DS, Lee HY, Abozaid LS, Min KJ. Mechanisms of Lifespan Regulation by Calorie Restriction and Intermittent Fasting in Model Organisms. *Nutrients* 2020, Vol 12, Page 1194. 2020;12(4):1194. doi:10.3390/NU12041194

33. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(16):1495-1504. doi:10.1056/NEJMOA2114833/SUPPL_FILE/NEJMOA2114833_DATA-SHARING.PDF

©2023 seco-seedo. Publicado por bmi-journal.

Todos los derechos reservados.

