

Informe Integral sobre la Ciencia y la Práctica del Ayuno

Capítulo 1: Documento Informativo sobre el Ayuno

1.0 Resumen Ejecutivo

El ayuno, una práctica ancestral con profundas raíces culturales y religiosas, ha emergido como un área de intenso interés científico por sus potenciales beneficios para la salud. La investigación moderna ha identificado mecanismos biológicos clave, como el **cambio metabólico** (la transición del uso de glucosa a la quema de grasas y producción de cetonas) y la **autofagia celular** (un proceso de reciclaje y limpieza celular), que sustentan sus efectos. Diversos protocolos, como el ayuno intermitente (AI), la alimentación con restricción de tiempo (TRE) y la dieta que imita el ayuno (FMD), han demostrado consistentemente en estudios la capacidad de mejorar la salud cardiovascular al reducir la presión arterial y los niveles de colesterol, optimizar la regulación metabólica mejorando la sensibilidad a la insulina y el control del azúcar en sangre, y ofrecer protección neurológica. Sin embargo, el ayuno no es una práctica universalmente adecuada. Conlleva riesgos y efectos secundarios significativos, como dolores de cabeza, irritabilidad y fatiga, especialmente durante el período de adaptación inicial. Además, está contraindicado para poblaciones vulnerables, incluyendo mujeres embarazadas o lactantes, niños, y personas con antecedentes de trastornos alimentarios o ciertas condiciones médicas como la diabetes tipo 1. Por lo tanto, es imperativo que su adopción se realice bajo supervisión profesional para garantizar la seguridad y mitigar los riesgos.

1.1 Introducción: Definiendo el Ayuno en un Contexto Moderno

El ayuno es una práctica milenaria con profundas raíces culturales y religiosas que, en los últimos años, ha captado un notable interés científico por sus potenciales beneficios para la salud. Lejos de ser una mera tendencia dietética, representa una intervención metabólica que activa respuestas celulares y sistémicas complejas en el organismo. Este documento informativo proporciona una visión general sintetizada de la comprensión actual del ayuno, abarcando desde sus diferentes modalidades hasta los mecanismos biológicos subyacentes, sus beneficios documentados y los riesgos asociados. El objetivo es ofrecer una perspectiva clara y basada en la evidencia sobre esta fascinante área de la nutrición y la salud.

Tipos de Protocolos de Ayuno

Existen diversas formas de incorporar períodos de ayuno en un estilo de vida. A continuación, se describen los regímenes más estudiados, diferenciados por su metodología:

- **Ayuno Intermitente (AI):** Un término general que describe patrones de alimentación que alternan entre períodos de ingesta y períodos de ayuno. No especifica qué alimentos comer, sino *cuándo* comer.
- **Alimentación con Restricción de Tiempo (TRE o TRF):** Este protocolo limita la ingesta diaria de alimentos a una ventana de tiempo específica, seguido de un período de ayuno de típicamente 12 a 18 horas. Las variaciones comunes incluyen:
 - **Método 16/8:** Ayuno durante 16 horas y una ventana de alimentación de 8 horas.
 - **Ayuno de 12 horas:** Un período de ayuno de 12 horas, que a menudo se alinea con los ritmos circadianos naturales.



- **Ayuno en Días Alternos (ADF):** Implica alternar entre un día de alimentación regular sin restricciones y un día de ayuno completo o una ingesta calórica muy limitada (aproximadamente 500-600 calorías).
- **La Dieta 5:2 / Ayuno Periódico (PF):** Consiste en comer de manera normal durante cinco días a la semana y restringir drásticamente la ingesta de calorías (a 400-600 calorías) en dos días no consecutivos de la semana.
- **Dieta que Imita el Ayuno (FMD):** Es un protocolo específico de baja ingesta calórica y proteica que se sigue durante unos pocos días consecutivos cada mes. Está diseñada para proporcionar los beneficios del ayuno mientras se minimiza la carga de un ayuno solo con agua y se aporta nutrición.
- **Restricción Calórica (RC):** Aunque a menudo se discute junto con el ayuno, la RC es una reducción continua y a largo plazo de la ingesta calórica diaria, sin necesariamente implicar períodos de ayuno completo. Aunque a menudo produce resultados similares como la pérdida de peso, es un enfoque mecanísticamente distinto, ya que no necesariamente desencadena el "cambio metabólico" agudo que define a los protocolos de ayuno intermitente.

Estos diversos enfoques aprovechan los mismos principios biológicos fundamentales, que se activan cuando el cuerpo pasa períodos prolongados sin consumir alimentos.

1.2 Mecanismos Biológicos Centrales del Ayuno

La importancia estratégica de comprender *cómo* el ayuno afecta al cuerpo a nivel celular y metabólico es fundamental para apreciar sus beneficios. No se trata simplemente de una reducción de calorías, sino de una serie de respuestas adaptativas sofisticadas que el cuerpo ha desarrollado a lo largo de la evolución. Esta sección desglosa los principios científicos clave que entran en juego durante los períodos de ayuno.

Cambio Metabólico (Metabolic Switching)

Tras varias horas sin ingesta de alimentos, el cuerpo agota sus reservas de glucosa (azúcar) en el hígado. Esto desencadena un proceso fundamental conocido como "cambio metabólico". El organismo pasa de utilizar la glucosa como su principal fuente de energía a quemar la grasa almacenada en el tejido adiposo. Este proceso de lipólisis libera ácidos grasos que son convertidos en el hígado en cuerpos cetónicos, principalmente el **β-hidroxibutirato (BHB)**. Estas cetonas se convierten en una fuente de combustible preferente para muchos tejidos, incluido el cerebro, lo que desencadena una cascada de efectos beneficiosos para la salud.

Autofagia Celular

La autofagia, que literalmente significa "comerse a sí mismo", es un mecanismo de limpieza y reciclaje celular que se activa potentemente durante el ayuno. Cuando las células están privadas de nutrientes, la actividad de la **vía mTOR** (un regulador clave del crecimiento celular) disminuye, lo que estimula la autofagia. Durante este proceso, las células forman vesículas de doble membrana que forman sacos en forma de copa, los cuales engloban y descomponen componentes dañados o no deseados, como proteínas mal plegadas y orgánulos disfuncionales. Este proceso es crucial para la salud celular, ya que su eficacia disminuye con la edad y su disfunción está implicada en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.



Efectos Antiinflamatorios

La inflamación crónica es un factor subyacente en muchas enfermedades, como las cardiovasculares y la diabetes tipo 2. La investigación ha revelado que el ayuno ejerce potentes efectos antiinflamatorios. Un mecanismo clave identificado recientemente implica un aumento del **ácido araquidónico** en la sangre durante el ayuno. Este compuesto inhibe la actividad del **inflammasoma NLRP3**, una estructura proteica dentro de las células inmunitarias que desencadena la inflamación. Al reducir la actividad de este inflammasoma, el ayuno ayuda a mitigar la inflamación sistémica.

Ritmos Circadianos y el Eje Intestino-Cerebro

El cuerpo opera según relojes internos de aproximadamente 24 horas, conocidos como ritmos circadianos, que regulan todo, desde el sueño hasta la secreción hormonal. La alimentación con restricción de tiempo (TRE), en particular, ayuda a sincronizar los relojes periféricos (como los del hígado) con el reloj central del cerebro. Esta sincronización optimiza el metabolismo y la fisiología. Además, el ayuno enriquece la diversidad del **microbioma intestinal**. Un microbioma más rico y diverso se asocia con una mejor salud metabólica y una comunicación más eficaz a través del **eje intestino-cerebro**, lo que influye positivamente en la función cognitiva y neurológica.

Estos mecanismos interconectados explican por qué el ayuno puede producir una amplia gama de beneficios tangibles para la salud.

1.3 Análisis de los Beneficios para la Salud

Los beneficios para la salud derivados del ayuno son el resultado multisistémico de los mecanismos biológicos previamente discutidos. Las investigaciones han observado mejoras significativas en los sistemas cardiovascular, metabólico y neurológico, lo que posiciona a las distintas formas de ayuno como intervenciones de estilo de vida potencialmente poderosas para la prevención y el manejo de enfermedades crónicas.

- **Salud Cardiovascular**
 - *Mejoras en marcadores clave:* Estudios y revisiones sistemáticas han demostrado que diversos regímenes de ayuno son beneficiosos para reducir el riesgo cardiovascular, observándose mejoras consistentes en:
 - **Reducción de la presión arterial:** Tanto la presión sistólica como la diastólica tienden a disminuir.
 - **Mejora del perfil lipídico:** Se ha documentado una disminución de los niveles de colesterol total, colesterol LDL ("malo") y triglicéridos, y en algunos casos, un aumento del colesterol HDL ("bueno").
 - Estas mejoras cardiovasculares son impulsadas por una combinación de los efectos antiinflamatorios del ayuno a través de la inhibición del inflammasoma NLRP3 y su capacidad para regular el metabolismo lipídico mediante el cambio metabólico.
- **Regulación Metabólica**



- *Control de peso y diabetes:* El ayuno ha demostrado ser una estrategia eficaz para mejorar la salud metabólica, con implicaciones directas en el control del peso, la obesidad y la diabetes tipo 2. Los beneficios clave incluyen:
 - **Mejora de la sensibilidad a la insulina:** Al reducir los niveles de insulina en ayunas y la resistencia a la misma, el cuerpo se vuelve más eficiente en la gestión del azúcar en sangre.
 - **Control del azúcar en sangre:** Se ha observado una reducción de los niveles de glucosa en ayunas, lo que es crucial para prevenir o manejar la diabetes tipo 2.
 - **Pérdida de peso:** El ayuno promueve la pérdida de peso principalmente a través de la reducción de la masa grasa, mientras ayuda a mantener la masa muscular.
- La base de estas mejoras metabólicas reside en el cambio metabólico, que reduce la carga sobre el páncreas y mejora la señalización de la insulina, así como en la sincronización de los ritmos circadianos que optimiza el procesamiento de la glucosa.
- **Función Neurológica y Cognitiva**
 - *Neuroprotección:* La evidencia sugiere que el ayuno tiene un profundo impacto neuroprotector y puede mejorar la función cognitiva mediante:
 - **Mejora de la memoria:** Estudios han demostrado mejoras en la memoria de trabajo y la memoria verbal.
 - **Producción de BDNF y Cetonas:** El ayuno estimula la producción del **Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF)**, que promueve la plasticidad sináptica, y la producción de cetonas, que proporcionan una fuente de energía alternativa y eficiente para el cerebro.
 - **Reducción del riesgo de enfermedades neurodegenerativas:** Al activar la autofagia para limpiar los desechos celulares y reducir la inflamación, el ayuno muestra potencial para mitigar los riesgos asociados con enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson y la Esclerosis Múltiple (EM).
 - Este potencial neuroprotector es una consecuencia directa de los mecanismos previamente detallados: el suministro de cetonas como fuente de combustible alternativa, el efecto de limpieza celular de la autofagia y la regulación positiva del BDNF que promueve la plasticidad neuronal.
- **Longevidad y Salud Celular**
 - *Reparación celular:* A nivel celular, el ayuno promueve mecanismos de reparación y resistencia al estrés. Al estimular la autofagia, ayuda al cuerpo a eliminar componentes dañados, un proceso fundamental para el envejecimiento saludable.



- Este potencial para extender un período de vida saludable se atribuye principalmente a la activación de la autofagia, que repara y mantiene la integridad celular frente al estrés y el daño acumulado con el tiempo.

Aunque los beneficios son prometedores, es crucial equilibrar esta perspectiva con una evaluación objetiva de los riesgos y efectos secundarios potenciales.

1.4 Perfil de Riesgo y Contraindicaciones

A pesar de sus múltiples beneficios, es de vital importancia subrayar que el ayuno no es una práctica adecuada ni segura para todas las personas. La seguridad debe ser siempre la principal prioridad. Antes de iniciar cualquier régimen de ayuno, es fundamental una evaluación individualizada y, preferiblemente, la consulta con un profesional de la salud. Esta sección describe objetivamente los posibles efectos negativos e identifica a las poblaciones que deberían evitar esta práctica.

Efecto Secundario Potencial	Descripción
Hambre y Antojos	Es el efecto secundario más común, especialmente durante los primeros días, ya que el cuerpo se adapta a la reducción de la ingesta calórica y a los nuevos patrones de alimentación.
Dolores de Cabeza	Suelen ser leves o moderados y ocurren con frecuencia al inicio de un período de ayuno. Pueden estar relacionados con la hipoglucemia leve o la abstinencia de cafeína.
Problemas Digestivos	Algunas personas pueden experimentar indigestión, diarrea, náuseas o hinchazón, ya que los cambios en la dieta y la reducción de la ingesta de alimentos pueden afectar la digestión.
Irritabilidad	Los cambios de humor, incluida la irritabilidad, pueden ocurrir debido a los bajos niveles de azúcar en la sangre (hipoglucemia), lo que también puede causar ansiedad y falta de concentración.
Fatiga y Baja Energía	La sensación de cansancio y debilidad es común al principio, a menudo debido a la hipoglucemia. Sin embargo, muchos estudios sugieren que la fatiga tiende a disminuir a medida que el cuerpo se adapta.
Mal Aliento	El ayuno aumenta la acetona (un subproducto del metabolismo de las grasas) en el aliento. La deshidratación también puede contribuir a la sequedad bucal y al mal aliento.
Deshidratación	Al inicio del ayuno, el cuerpo puede liberar grandes cantidades de agua y sal. Si no se reponen adecuadamente los líquidos y electrolitos, puede producirse deshidratación.
Malnutrición	Si el ayuno se realiza incorrectamente, con períodos de ayuno extremadamente largos o si las ventanas de alimentación no se utilizan para consumir una dieta completa y rica en nutrientes, existe el riesgo de desnutrición y otras complicaciones.



Poblaciones Aconsejadas para Evitar el Ayuno

Los profesionales de la salud generalmente desaconsejan el ayuno intermitente para los siguientes grupos debido a un mayor riesgo de efectos adversos:

- **Mujeres embarazadas o en período de lactancia**, debido a las altas demandas nutricionales.
- **Niños pequeños y adolescentes menores de 18 años**, ya que se encuentran en etapas críticas de crecimiento y desarrollo.
- **Personas con antecedentes o un trastorno alimentario activo.**
- **Adultos mayores que experimentan debilidad o fragilidad.**
- **Personas con inmunodeficiencias.**
- **Personas con diabetes tipo 1 que dependen de la insulina**, debido al riesgo de hipoglucemia severa.
- **Personas con demencia** o con antecedentes de lesión cerebral traumática.

Esta transición nos lleva de los aspectos puramente fisiológicos del ayuno a sus dimensiones culturales y religiosas, que han moldeado su práctica durante milenios.

1.5 Perspectivas Culturales y Religiosas

El ayuno no es simplemente una intervención científica o una estrategia de salud; es, ante todo, una práctica con una profunda significancia histórica y espiritual que atraviesa innumerables culturas y civilizaciones. Entender su contexto humano es esencial para una apreciación completa de su rol en la sociedad.

En muchas de las principales religiones del mundo, como el islam, el cristianismo, el judaísmo, el budismo y el hinduismo, el ayuno es una parte integral de las prácticas rituales. A menudo se asocia con períodos de purificación, reflexión espiritual, devoción y autodisciplina. Esta tradición subraya una comprensión intuitiva y ancestral de la conexión entre el cuerpo, la mente y el espíritu, donde la renuncia voluntaria a la comida se considera un medio para alcanzar un estado superior de conciencia o cercanía con lo divino.

La Perspectiva Islámica sobre el Ayuno durante la Enfermedad

Un ejemplo específico y detallado de la interacción entre la salud y la práctica religiosa se encuentra en la jurisprudencia islámica sobre el ayuno durante una enfermedad. El erudito Shaykh Al-Uthaymeen define tres categorías de enfermedad en relación con la obligación de ayunar, destacando el principio fundamental de priorizar la salud:

1. **Enfermedad leve que no causa daño:** Como una congestión nasal leve, un dolor de cabeza ligero o un dolor de muelas. En este caso, no está permitido romper el ayuno.
2. **Enfermedad que causa dificultad pero no daño:** Si ayunar resulta difícil pero no perjudicial para la salud, se considera desaconsejable (*Makrooh*) continuar. Es una Sunnah (práctica profética recomendada) romper el ayuno. Esto se alinea con el principio de que "Alá ama que sus concesiones sean aceptadas".



3. **Enfermedad donde el ayuno es dañino:** Si ayunar es difícil y perjudicial para la salud (por ejemplo, en casos de enfermedad renal o diabetes), se considera prohibido (*Haraam*) ayunar. La salud y la preservación de la vida tienen precedencia.

Esta perspectiva ilustra un enfoque equilibrado que integra la devoción religiosa con un profundo respeto por el bienestar físico, un principio que resuena con las precauciones médicas modernas.

Comprender el ayuno de manera integral requiere, por tanto, apreciar tanto sus fundamentos científicos como su profundo contexto humano y espiritual.

Capítulo 2: Guía de Estudio

2.1 Introducción

Como asistente de investigación y tutor, he diseñado esta guía para poner a prueba y profundizar su comprensión de los conceptos clave presentados en el documento informativo. Las siguientes preguntas y ejercicios están estructurados para pasar de la revisión de conocimientos básicos a un análisis crítico más profundo. Utilice el contenido del informe para formular sus respuestas y reflexiones.

2.2 Cuestionario de Revisión de Conocimientos

Instrucciones: Responda a las siguientes diez preguntas en 2-3 frases cada una, basándose exclusivamente en el contenido del informe.

1. ¿Qué es el "cambio metabólico" y cuáles son las principales fuentes de combustible implicadas?
2. Defina "autofagia" y explique su importancia para la salud celular.
3. Enumere cuatro poblaciones distintas para las que generalmente no se recomienda el ayuno intermitente.
4. Según la investigación citada, ¿cómo reduce específicamente la inflamación el ayuno?
5. ¿Cuál es la diferencia fundamental entre el método TRE 16/8 y la dieta 5:2?
6. Nombre tres efectos secundarios comunes y temporales que se pueden experimentar al iniciar un régimen de ayuno.
7. ¿Qué es el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y cuál es su papel en el contexto del ayuno?
8. ¿Cómo puede el ayuno intermitente influir positivamente en los ritmos circadianos de una persona?
9. Desde la perspectiva islámica descrita, ¿cuándo se vuelve prohibido (*Haraam*) ayunar estando enfermo?



10. Más allá de la pérdida de peso, ¿cuáles son dos beneficios clave del ayuno para la salud cardiovascular?

2.3 Clave de Respuestas

1. **¿Qué es el "cambio metabólico" y cuáles son las principales fuentes de combustible implicadas?** El cambio metabólico es el proceso por el cual el cuerpo, tras agotar sus reservas de glucosa (la primera fuente de combustible), comienza a quemar la grasa almacenada. Esta quema de grasa produce cuerpos cetónicos, como el β -hidroxibutirato (BHB), que se convierten en la nueva fuente principal de combustible para el cerebro y otros tejidos.
2. **Defina "autofagia" y explique su importancia para la salud celular.** La autofagia es el sistema de reciclaje celular del cuerpo, un proceso de "limpieza" donde las células descomponen y eliminan componentes dañados o no deseados. Es vital para la salud celular porque previene la acumulación de residuos que contribuyen al envejecimiento y a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson.
3. **Enumere cuatro poblaciones distintas para las que generalmente no se recomienda el ayuno intermitente.** El ayuno intermitente no se recomienda para: (1) mujeres embarazadas o en período de lactancia, (2) niños y adolescentes menores de 18 años, (3) personas con un historial de trastornos alimentarios, y (4) personas con diabetes tipo 1 que dependen de la insulina.
4. **Según la investigación citada, ¿cómo reduce específicamente la inflamación el ayuno?** El ayuno reduce la inflamación al aumentar los niveles de una sustancia química llamada ácido araquidónico. Este compuesto inhibe la actividad del inflammasoma NLRP3, una estructura proteica dentro de las células inmunitarias que es responsable de desencadenar la respuesta inflamatoria.
5. **¿Cuál es la diferencia fundamental entre el método TRE 16/8 y la dieta 5:2?** La diferencia principal radica en el patrón: el método TRE 16/8 es un enfoque diario que restringe la alimentación a una ventana de 8 horas cada día. En cambio, la dieta 5:2 es un enfoque semanal que implica comer normalmente durante 5 días y restringir drásticamente las calorías en 2 días no consecutivos.
6. **Nombre tres efectos secundarios comunes y temporales que se pueden experimentar al iniciar un régimen de ayuno.** Tres efectos secundarios comunes al iniciar el ayuno son los dolores de cabeza, la irritabilidad y la fatiga o bajos niveles de energía. Estos síntomas suelen ser más pronunciados durante los primeros días y tienden a desaparecer a medida que el cuerpo se adapta.
7. **¿Qué es el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) y cuál es su papel en el contexto del ayuno?** El BDNF es una proteína que juega un papel crucial en la salud neuronal. En el contexto del ayuno, sus niveles se ven aumentados, lo que promueve la plasticidad sináptica (la capacidad de las neuronas para formar nuevas conexiones), puede promover la biogénesis mitocondrial y la resistencia general de las células cerebrales al estrés.
8. **¿Cómo puede el ayuno intermitente influir positivamente en los ritmos circadianos de una persona?** El ayuno intermitente, especialmente la alimentación con restricción de



tiempo (TRE), puede ayudar a sincronizar los relojes circadianos periféricos (como los del hígado) con el reloj central del cerebro. Al alinear los períodos de alimentación con los ciclos de actividad y descanso, se fortalecen las oscilaciones circadianas, lo que optimiza el metabolismo y la fisiología general.

9. **Desde la perspectiva islámica descrita, ¿cuándo se vuelve prohibido (Haraam) ayunar estando enfermo?** Según la perspectiva islámica descrita, se vuelve prohibido (Haraam) ayunar cuando la enfermedad es tal que continuar con el ayuno es difícil y activamente perjudicial para la salud. Esto aplicaría a condiciones como una enfermedad renal o diabetes, donde la salud debe ser priorizada.
10. **Más allá de la pérdida de peso, ¿cuáles son dos beneficios clave del ayuno para la salud cardiovascular?** Dos beneficios clave del ayuno para la salud cardiovascular, además de la pérdida de peso, son la mejora de la presión arterial (reducción de la presión sistólica y diastólica) y la optimización del perfil lipídico, que incluye la reducción de los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos.

2.4 Preguntas de Ensayo para un Análisis más Profundo

Instrucciones: Las siguientes preguntas están diseñadas para fomentar el pensamiento crítico y la síntesis de información. No se proporcionan respuestas; el objetivo es que usted elabore argumentos razonados basados en la evidencia presentada en el informe.

1. Analice la relación entre la restricción calórica (RC) y el ayuno intermitente (AI). Basándose en la evidencia, ¿es el principal beneficio del AI simplemente una reducción de calorías, o el *momento* del ayuno confiere ventajas únicas por sí mismo?
2. Evalúe el potencial del ayuno intermitente como estrategia terapéutica o preventiva para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. ¿Cuáles son los mecanismos clave (p. ej., autofagia, cetonas, BDNF) que apoyan este potencial?
3. Compare y contraste los riesgos y beneficios para la salud del ayuno intermitente. Desarrolle un argumento sobre cuándo los beneficios potenciales podrían superar los riesgos y para quién.
4. Discuta el papel del eje intestino-cerebro como mediador de los efectos del ayuno en la salud cognitiva y neurológica. ¿Cómo contribuyen los cambios en el microbioma intestinal a los resultados observados en el cerebro?
5. Sintetice la evidencia sobre el impacto del ayuno en la salud cardiometabólica. Explique cómo se interconectan las mejoras en los perfiles lipídicos, la sensibilidad a la insulina y la presión arterial.

2.5 Glosario de Términos Clave

- **Alimentación con Restricción de Tiempo (TRE):** Un tipo de ayuno intermitente en el que la ingesta de alimentos se limita a una ventana de tiempo específica cada día (por ejemplo, 8 horas), seguida de un período de ayuno.
- **Autofagia:** El proceso natural de limpieza y reciclaje del cuerpo a nivel celular, mediante el cual las células descomponen y eliminan componentes dañados o innecesarios. Se activa potentemente durante el ayuno.



- **Ayuno en Días Alternos (ADF):** Un protocolo de ayuno que implica alternar entre un día de alimentación normal y un día de ayuno completo o de ingesta calórica muy restringida.
- **Ayuno Intermitente (AI):** Un término general para varios patrones de alimentación que alternan entre períodos de ingesta de alimentos y períodos de ayuno.
- **Cambio Metabólico:** La transición que realiza el cuerpo de usar la glucosa como su principal fuente de energía a quemar grasas almacenadas, lo que resulta en la producción de cetonas.
- **Cetonas:** Moléculas producidas por el hígado a partir de la grasa durante períodos de baja ingesta de carbohidratos o ayuno. El **β -hidroxibutirato (BHB)** es una cetona clave que sirve como fuente de energía para el cerebro y el cuerpo.
- **Dieta que Imita el Ayuno (FMD):** Un régimen dietético periódico, bajo en calorías y proteínas, que dura unos pocos días consecutivos al mes y está diseñado para proporcionar los beneficios del ayuno con un menor riesgo y carga.
- **Eje Intestino-Cerebro:** La red de comunicación bidireccional que conecta el tracto gastrointestinal y el sistema nervioso central. El microbioma intestinal desempeña un papel crucial en esta comunicación.
- **Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF):** Una proteína que apoya la supervivencia de las neuronas existentes, fomenta el crecimiento de nuevas neuronas y sinapsis, y es fundamental para la plasticidad sináptica.
- **Haraam:** Término islámico que significa "prohibido". En el contexto del ayuno, se aplica a la acción de ayunar cuando es perjudicial para la salud.
- **Inflamasoma NLRP3:** Un complejo proteico multiparte dentro de las células inmunitarias que detecta amenazas y activa respuestas inflamatorias. Es inhibido por compuestos elevados durante el ayuno.
- **Makrooh:** Término islámico que significa "desaconsejado" o "disgustado". Se aplica al acto de ayunar cuando es difícil pero no dañino para la salud.
- **Restricción Calórica (RC):** Una reducción sostenida de la ingesta calórica diaria sin causar desnutrición.
- **Vía mTOR:** Una vía de señalización celular que regula el crecimiento, la proliferación y el metabolismo celular. Su inhibición durante el ayuno es un desencadenante clave de la autofagia.

Capítulo 3: Preguntas Frecuentes (FAQs)

3.1 Introducción

Esta sección aborda las diez preguntas más críticas y prácticas sobre el ayuno, proporcionando respuestas claras y concisas basadas en la evidencia sintetizada en este informe. El objetivo es



aclarar dudas comunes y ofrecer una guía práctica para quienes consideran adoptar alguna forma de ayuno.

3.2 Lista de Preguntas Frecuentes

1. **¿Cuál es la principal diferencia entre el ayuno intermitente y la simple restricción calórica?**

- **Respuesta:** Aunque el AI a menudo conduce a una restricción calórica, su ventaja principal reside en el *momento* de la ingesta. Este tiempo de ayuno crea un estado hormonal y metabólico distinto—el cambio metabólico—que puede conferir beneficios independientes de la reducción calórica total. De hecho, estudios en modelos animales, como los de Mitchell et al., han demostrado que el *tiempo pasado en ayuno* estaba directamente relacionado con una vida más saludable, incluso cuando las calorías se igualaban con grupos de control.

2. **¿Cómo beneficia realmente el ayuno al cerebro?**

- **Respuesta:** El ayuno beneficia al cerebro a través de múltiples vías. Primero, la producción de cetonas proporciona una fuente de energía alternativa y más eficiente para las neuronas. Segundo, aumenta los niveles de BDNF, una proteína que promueve la plasticidad neuronal y la creación de nuevas conexiones. Tercero, estimula la autofagia, que ayuda a limpiar los desechos celulares asociados con enfermedades neurodegenerativas, y finalmente, reduce la inflamación, un factor que contribuye al deterioro cognitivo.

3. **¿Cuáles son los efectos secundarios más comunes y desaparecen con el tiempo?**

- **Respuesta:** Los efectos secundarios más comunes al iniciar el ayuno incluyen hambre, dolores de cabeza, irritabilidad y fatiga. La investigación sugiere que estos síntomas son más prominentes durante los primeros días o la primera semana. Generalmente, desaparecen a medida que el cuerpo se adapta al nuevo patrón de alimentación y se vuelve más eficiente en el uso de la grasa como combustible.

4. **¿Es seguro el ayuno intermitente para todo el mundo?**

- **Respuesta:** No. El ayuno intermitente no es seguro ni apropiado para todos. Está contraindicado para grupos específicos como mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y adolescentes en crecimiento, personas con antecedentes de trastornos alimentarios y aquellos con ciertas condiciones médicas, como la diabetes tipo 1. Siempre es fundamental consultar a un profesional de la salud antes de comenzar.

5. **¿Qué es la "autofagia" y por qué es tan importante?**

- **Respuesta:** La autofagia es el sistema de reciclaje y limpieza celular del cuerpo. Es un proceso mediante el cual las células descomponen y eliminan componentes viejos, dañados o disfuncionales. Es sumamente importante porque esta "limpieza" previene la acumulación de residuos tóxicos, un proceso que se vuelve menos eficiente con la edad y está directamente relacionado con el desarrollo de



enfermedades neurodegenerativas y otros problemas de salud asociados al envejecimiento.

6. **¿Puede el ayuno realmente reducir mi riesgo de enfermedad cardíaca?**

- **Respuesta:** Sí. La evidencia científica acumulada, incluyendo revisiones sistemáticas, vincula varios métodos de ayuno con una mejora significativa de los factores de riesgo cardiovascular. Se ha demostrado que el ayuno ayuda a reducir la presión arterial, mejorar los perfiles lipídicos (disminuyendo el colesterol "malo" y los triglicéridos) y reducir los marcadores de inflamación, todos los cuales son clave para la prevención de enfermedades cardíacas.

7. **¿Tengo que seguir una dieta específica durante mis períodos de alimentación?**

- **Respuesta:** Si bien el ayuno no prescribe *qué* comer, sus beneficios probablemente no se materializarán si los períodos de alimentación están llenos de comida chatarra alta en calorías. Los expertos en nutrición a menudo recomiendan un enfoque equilibrado durante las ventanas de ingesta, como la dieta mediterránea, que es rica en vegetales, grasas saludables y proteínas magras, para maximizar los beneficios para la salud.

8. **¿Cuánto tiempo se tarda en acostumbrarse a una rutina de ayuno intermitente?**

- **Respuesta:** Según la investigación del neurocientífico Mark Mattson, el cuerpo puede tardar entre dos y cuatro semanas en acostumbrarse a una rutina de ayuno intermitente. Durante este período de ajuste, es común sentir hambre o irritabilidad. Sin embargo, después de este tiempo, los participantes a menudo informan que se sienten mejor y se adaptan al nuevo horario.

9. **¿Existen puntos de vista religiosos o culturales específicos sobre el ayuno que deba conocer?**

- **Respuesta:** Sí, el ayuno es una práctica central en muchas religiones del mundo con fines espirituales, como la purificación y la reflexión. Una perspectiva notable es la islámica, que establece concesiones claras para no ayunar en caso de enfermedad. De hecho, se cita que "Alá ama que sus concesiones sean aceptadas", lo que subraya la primacía de la salud sobre la obligación ritual en circunstancias de enfermedad.

10. **¿Qué es la Dieta que Imita el Ayuno (FMD) y en qué se diferencia?**

- **Respuesta:** La Dieta que Imita el Ayuno (FMD) es un protocolo dietético específico, periódico y bajo en calorías y proteínas que se sigue durante unos pocos días consecutivos (generalmente 5) una vez al mes. Se diferencia de otros tipos de ayuno porque está diseñada para proporcionar los beneficios moleculares y celulares del ayuno (como la autofagia) mientras minimiza la carga y los riesgos de un ayuno prolongado solo con agua, ya que proporciona una nutrición cuidadosamente calibrada.



Capítulo 4: Cronología de Investigaciones y Eventos Clave

4.1 Introducción

Esta cronología no pretende trazar la antigua historia del ayuno, sino destacar publicaciones de investigación y eventos clave de la era moderna, mencionados en los documentos fuente, que han moldeado nuestra comprensión científica de la práctica. Cada entrada representa un hito en el camino desde la observación anecdótica hasta la validación empírica.

4.2 Cronología de Investigaciones y Publicaciones

Año	Publicación o Evento	Significado
2010	Estudio de Torelli P, et al. sobre el "dolor de cabeza por ayuno".	Identificó las características de los dolores de cabeza inducidos por el ayuno y sugirió vínculos con el bajo nivel de azúcar en sangre y la abstinencia de cafeína.
2014	Artículo de Longo, V.D., & Mattson, M.P. sobre "Ayuno: mecanismos moleculares y aplicaciones clínicas".	Una publicación clave que vincula el ayuno con aplicaciones clínicas y explora sus procesos moleculares subyacentes.
2016	Estudio de Watkins E, et al. sobre los efectos psicológicos del ayuno en mujeres.	Descubrió que, aunque las participantes se volvían más irritables durante el ayuno, también informaban de un mayor sentido de logro y autocontrol.
2017	Fundación de la Valter Longo Foundation en Italia.	Establecimiento de una organización sin fines de lucro dedicada a promover la investigación y educación sobre la longevidad y la nutrición, incluidos los protocolos de ayuno.
2018	El profesor Valter Longo es incluido en la lista de las 50 personas más influyentes en salud de la revista "Time".	Reconoció la creciente influencia de la investigación sobre el ayuno y las dietas de longevidad, en particular la Dieta que Imita el Ayuno, en la corriente principal.
2018	Ensayo de Sundfor TM, et al. que compara la restricción energética intermitente vs. continua.	Informó de puntuaciones de hambre más altas en los grupos de ayuno intermitente en comparación con las dietas continuas de bajas calorías.
2019	Estudio observacional de Wilhelmi de Toledo F, et al. en 1,422 sujetos.	Encontró que las alteraciones del sueño eran el efecto secundario más frecuentemente reportado en los regímenes de ayuno.
2020	Revisión de Welton S, et al. sobre "Ayuno intermitente y pérdida de peso".	Sintetizó la evidencia que respalda la eficacia del ayuno intermitente para el manejo del peso.



2021	Revisión Cochrane de Allaf M, et al. sobre AI para la prevención de enfermedades cardiovasculares.	Una importante revisión sistemática que analiza los efectos del ayuno intermitente en la salud del corazón.
2021	Revisión de Gudden J, et al. sobre "Los efectos del ayuno intermitente en el cerebro y la función cognitiva".	Proporcionó una visión general completa de los mecanismos metabólicos, celulares y circadianos que vinculan el AI con la salud cerebral y revisó su potencial para tratar trastornos cerebrales.
2024	El NHLBI destaca una investigación sobre un nuevo mecanismo que vincula el ayuno con la reducción de la inflamación.	Identificó el papel del ácido araquidónico en la desactivación del inflammasoma NLRP3 como una vía antiinflamatoria clave activada por el ayuno.
2024	Revisión sistemática de Hailu KT, et al. sobre el ayuno y las enfermedades cardiovasculares.	Concluyó que varios regímenes de ayuno son beneficiosos para reducir el riesgo cardiovascular al mejorar un amplio espectro de marcadores cardiometabólicos.
2024	El Institut Pasteur informa sobre la elucidación del mecanismo de la autofagia.	Un equipo de investigación reconstruyó con éxito la formación de vesículas de doble membrana en tubos de ensayo, abriendo el camino para identificar fármacos que podrían activar este proceso.

Capítulo 5: Lista de Fuentes

5.1 Introducción

Este capítulo proporciona una lista consolidada de los principales artículos, revisiones y documentos citados en el contexto de origen, formateados para referencia científica.

5.2 Bibliografía Consolidada

- Acosta-Rodríguez V.A., de Groot M.H.M., Rijo-Ferreira F., Green C.B., Takahashi J.S. (2017). Mice under Caloric Restriction Self-Impose a Temporal Restriction of Food Intake as Revealed by an Automated Feeder System. *Cell Metab.*, 26:267–277.e2.
- Afrasiabi A., Hassanzadeh S., Sattarivand R., Nouri M., Mahbood S. (2003). Effects of low fat and low calorie diet on plasma lipid levels in the fasting month of Ramadan. *Saudi Med. J.*, 24:184–188.
- Ahmed N, Farooq J, Siddiqi HS, et al. (2020). Impact of Intermittent Fasting on Lipid Profile. *Front Nutr*, 7:596787.
- Ahtiluoto S., Polvikoski T., Peltonen M., Solomon A., Tuomilehto J., Winblad B., Sulkava R., Kivipelto M. (2010). Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: A population-based neuropathologic study. *Neurology*, 75:1195–1202.



- Aliasghari F., Izadi A., Gargari B.P., Ebrahimi S. (2017). The Effects of Ramadan Fasting on Body Composition, Blood Pressure, Glucose Metabolism, and Markers of Inflammation in NAFLD Patients: An Observational Trial. *J. Am. Coll. Nutr.*, 36:640–645.
- Alirezai M., Kemball C.C., Flynn C.T., Wood M.R., Lindsay Whitton J., Kiosses W.B. (2010). Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy*, 6:702–710.
- Allaf M, et al. (2021). Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *cochranelibrary.com*.
- Alsubheen S.A., Ismail M., Baker A., Blair J., Adebayo A., Kelly L., Chandurkar V., Cheema S., Joannis D.R., Basset F.A. (2017). The effects of diurnal Ramadan fasting on energy expenditure and substrate oxidation in healthy men. *Br. J. Nutr.*, 118:1023–1030.
- Antoni R., Robertson T.M., Robertson M.D., Johnston J.D. (2018). A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects. *J. Nutr. Sci.*, 7:1–6.
- Anton S.D., Lee S.A., Donahoo W.T., McLaren C., Manini T., Leeuwenburgh C., Pahor M. (2019). The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*, 11:1500.
- Anton S.D., Moehl K., Donahoo W.T., Marosi K., Lee S.A., Mainous A.G., Leeuwenburgh C., Mattson M.P. (2018). Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity*, 26:254–268.
- Arnason T.G., Bowen M.W., Mansell K.D. (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World J. Diabetes*, 8:154.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. (2019). 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140:0–646.
- Arumugam T.V., Phillips T.M., Cheng A., Morrell C.H., Mattson M.P., Wan R. (2010). Age and Energy Intake Interact to Modify Cell Stress Pathways and Stroke Outcome. *Ann. Neurol.*, 67:41–52.
- Asher G., Sassone-Corsi P. (2015). Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. *Cell*, 161:84–92.
- ATG16L1 induces the formation of phagophore-like membrane cups. (n.d.). *Nature Structural & Molecular Biology*.
- Bagherniya M., Butler A.E., Barreto G.E., Sahebkar A. (2018). The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res. Rev.*, 47:183–197.



- Balasubramanian P., DelFavero J., Ungvari A., Papp M., Tarantini A., Price N., de Cabo R., Tarantini S. (2020). Time-restricted feeding (TRF) for prevention of age-related vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res. Rev.*, 64:101189.
- Bal V.H., Kim S.-H., Fok M., Lord C. (2019). Autism spectrum disorder symptoms from ages 2 to 19 years: Implications for diagnosing adolescents and young adults. *Autism Res.*, 12:89–99.
- Baquet Z.C., Gorski J.A., Jones K.R. (2004). Early Striatal Dendrite Deficits followed by Neuron Loss with Advanced Age in the Absence of Anterograde Cortical Brain-Derived Neurotrophic Factor. *J. Neurosci.*, 24:4250–4258.
- Baquer N.Z., Taha A., Kumar P., McLean P., Cowsik S.M., Kale R.K., Singh R., Sharma D. (2009). A metabolic and functional overview of brain aging linked to neurological disorders. *Biogerontology*, 10:377–413.
- Beli E., Yan Y., Moldovan L., Vieira C.P., Gao R., Duan Y., Prasad R., Bhatwadekar A., White F.A., Townsend S.D., et al. (2018). Restructuring of the Gut Microbiome by Intermittent Fasting Prevents Retinopathy and Prolongs Survival in db/db Mice. *Am. Diabetes Assoc.*, 67:1745.
- Bellisle F., Dalix A.M., Mennen L., Galan P., Hercberg S., De Castro J.M., Gausseres N. (2003). Contribution of snacks and meals in the diet of French adults: A diet-diary study. *Physiol. Behav.*, 79:183–189.
- Benau E.M., Orloff N.C., Janke E.A., Serpell L., Timko C.A. (2014). A systematic review of the effects of experimental fasting on cognition. *Appetite*, 77:52–61.
- Bener A., Hamad A., Fares A, Al-Sayed HM, Al-Suwaidi J. (2006). Is There Any Effect of Ramadan Fasting on Stroke Incidence? *Singap. Med. J.*, 47:404.
- Berti V., Walters M., Sterling J., Quinn C.G., Logue M., Andrews R., Matthews D.C., Osorio R.S., Pupi A., Vallabhajosula S., et al. (2018). Mediterranean diet and 3-year Alzheimer brain biomarker changes in middle-aged adults. *Neurology*, 90:E1789–E1798.
- Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Wilkins E, Townsend N. (2016). Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. *Heart*, 102:1945–1952.
- Bhutani S., Klempel M.C., Kroeger C.M., Aggour E., Calvo Y., Trepanowski J.F., Hoddy K.K., Varady K.A. (2013). Effect of exercising while fasting on eating behaviors and food intake. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 10:1–8.
- Bostock E.C.S., Kirkby K.C., Taylor B.V.M. (2017). The Current Status of the Ketogenic Diet in Psychiatry. *Front. Psychiatry*, 8:1.
- Bovey F, et al. (2018). Breath acetone as a marker of energy balance: An exploratory study in healthy humans. *nature.com*.
- Brandhorst S., Choi I.Y., Wei M., Cheng C.W., Sedrakyan S., Navarrete G., Dubeau L., Yap L.P., Park R., Vinciguerra M., et al. (2015). A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metab.*, 22:86–99.



- Bruce-Keller A.J., Umberger G., McFall R., Mattson M.P. (1999). Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann. Neurol.*, 45:8–15.
- Bus B.A.A., Molendijk M.L., Tendolkar I., Penninx B.W.J.H., Prickaerts J., Elzinga B.M., Voshaar R.C.O. (2015). Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol. Psychiatry*, 20:602–608.
- Butler M.G., Dazouki M.J., Zhou X.P., Talebizadeh Z., Brown M., Takahashi T.N., Miles J.H., Wang C.H., Stratton R., Pilarski R., et al. (2005). Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J. Med. Genet.*, 42:318–321.
- Cabral-Costa J.V., Andreotti D.Z., Mello N.P., Scavone C., Camandola S., Kawamoto E.M. (2018). Intermittent fasting uncovers and rescues cognitive phenotypes in PTEN neuronal haploinsufficient mice. *Sci. Rep.*, 8:1–13.
- Carlson O., Martin B., Stote K.S., Golden E., Maudsley S., Najjar S.S., Ferrucci L., Ingram D.K., Longo D.L., Rumpler W.V., et al. (2007). Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism*, 56:1729–1734.
- Casetta I., Granieri E., Portaluppi F., Manfredini R. (2002). Circadian variability in hemorrhagic stroke. *JAMA*, 287:1266–1267.
- Caspi A., Houts R.M., Belsky D.W., Goldman-Mellor S.J., Harrington H., Israel S., Meier M.H., Ramrakha S., Shalev I., Poulton R., et al. (2013). The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clin. Psychol. Sci.*, 2:119–137.
- Castellano C.-A., Nugent S., Paquet N., Tremblay S., Bocti C., Lacombe G., Ene Imbeault H., Turcotte E., Fulop T., Cunnane S.C. (2015). Lower Brain 18 F-Fluorodeoxyglucose Uptake but Normal 11 C-Acetoacetate Metabolism in Mild Alzheimer’s Disease Dementia. *J. Alzheimer’s Dis.*, 43:1343–1353.
- Castillo X., Castro-Obregón S., Gutiérrez-Becker B., Gutiérrez-Ospina G., Karalis N., Khalil A.A., Lopez-Noguerola J.S., Rodríguez L.L., Martínez-Martínez E., Perez-Cruz C., et al. (2019). Re-thinking the etiological framework of neurodegeneration. *Front. Neurosci.*, 13:728.
- Chaidez V., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. (2014). Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J. Autism Dev. Disord.*, 44:1117–1127.
- Chair SY, Cai H, Cao X, Qin Y, Cheng HY, Ng MT. (2022). Intermittent Fasting in Weight Loss and Cardiometabolic Risk Reduction. *J Nurs Res*, 30:0.
- Chaix A., Zarrinpar A., Miu P., Panda S. (2014). Time-Restricted Feeding Is a Preventative and Therapeutic Intervention against Diverse Nutritional Challenges. *Cell Metab.*, 20:991–1005.



- Chamari K., Briki W., Farooq A., Patrick T., Belfekih T., Herrera C.P. (2016). Impact of Ramadan intermittent fasting on cognitive function in trained cyclists: A pilot study. *Biol. Sport*, 33:49–56.
- Chiaravalloti N.D., DeLuca J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, 7:1139–1151.
- Choi I.Y., Piccio L., Childress P., Bollman B., Ghosh A., Brandhorst S., Suarez J., Michalsen A., Cross A.H., Morgan T.E., et al. (2016). A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Rep.*, 15:2136–2146.
- Cienfuegos S, et al. (2021). The effect of 4-h versus 6-h time restricted feeding on sleep quality, duration, insomnia severity and obstructive sleep apnea in adults with obesity. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Cignarella F., Cantoni C., Ghezzi L., Salter A., Dorsett Y., Chen L., Phillips D., Weinstock G.M., Fontana L., Cross A.H., et al. (2018). Intermittent Fasting Confers Protection in CNS Autoimmunity by Altering the Gut Microbiota. *Cell Metab.*, 27:1222–1235.e6.
- Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*, 148:1258–1270.
- ClinicalTrials.gov Intermittent Fasting Following Acute Ischemic Stroke. [(accessed on 2 August 2021)]; Full Text View. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03789409>.
- Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman E.K., Kosmatka K.J., Beasley T.M., Allison D.B., Cruzen C., Simmons H.A., Kemnitz J.W., et al. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*, 325:201–204.
- Contestabile A., Ciani E., Contestabile A. (2004). Dietary restriction differentially protects from neurodegeneration in animal models of excitotoxicity. *Brain Res.*, 1002:162–166.
- Coogan A.N., McGowan N.M. (2017). A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Atten. Deficit Hyperact. Disord.*, 9:129–147.
- Croteau E., Castellano C.A., Fortier M., Bocti C., Fulop T., Paquet N., Cunnane S.C. (2018). A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer’s disease. *Exp. Gerontol.*, 107:18–26.
- Cryan J.F., Dinan T.G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.*, 13:701–712.
- Cui R., Fan J., Ge T., Tang L., Li B. (2018). The mechanism of acute fasting-induced antidepressant-like effects in mice. *J. Cell. Mol. Med.*, 22:223–229.
- Cui Y, et al. (2020). Health effects of alternate-day fasting in adults: A systematic review and meta-analysis. *ncbi.nlm.nih.gov*.



- Cunnane S.C., Courchesne-Loyer A., St-Pierre V., Vandenberghe C., Pierotti T., Fortier M., Croteau E., Castellano C.-A. (2016). Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1367:12–20.
- Cunnane S., Nugent S., Roy M., Courchesne-Loyer A., Croteau E., Tremblay S., Castellano A., Pifferi F., Bocti C., Paquet N., et al. (2011). Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition*, 27:3–20.
- D'Andrea Meira I., Romão T.T., Pires do Prado H.J., Krüger L.T., Pires M.E.P., da Conceição P.O. (2019). Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front. Neurosci.*, 13:5.
- Davies K. (2000). Oxidative Stress, Antioxidant Defenses, and Damage Removal, Repair, and Replacement Systems. *IUBMB Life*, 50:279–289.
- Davis C.S., Clarke R.E., Coulter S.N., Rounsefell K.N., Walker R.E., Rauch C.E., Huggins C.E., Ryan L. (2015). Intermittent energy restriction and weight loss: A systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 70:292–299.
- Davis L.M., Pauly J.R., Readnower R.D., Rho J.M., Sullivan P.G. (2008). Fasting is neuroprotective following traumatic brain injury. *J. Neurosci. Res.*, 86:1812–1822.
- Di Francesco A., Di Germanio C., Bernier M., De Cabo R. (2018). A time to fast. *Science*, 362:770–775.
- Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz M.A. (1999). Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. *Trends Neurosci.*, 22:391–397.
- Dong, H et al. (2024). Neuroprotective effects of intermittent fasting in the aging brain. *Ann Nutr Metab.*
- Dong, TA et al. (2020). Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med.*
- Duncan J.S., Sander J.W., Sisodiya S.M., Walker M.C. (2006). Adult epilepsy. *Lancet*, 367:1087–1100.
- Eddahby S., Kadri N., Moussaoui D. (2014). Fasting during Ramadan is associated with a higher recurrence rate in patients with bipolar disorder. *World Psychiatry*, 13:97.
- El-Rashidy O., El-Baz F., El-Gendy Y., Khalaf R., Reda D., Saad K. (2017). Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: A case-control study. *Metab. Brain Dis.*, 32:1935–1941.
- Eltzschig H.K., Eckle T. (2011). Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation. *Nat. Med.*, 17:1391–1401.
- Fabbiano S., Suárez-Zamorano N., Chevalier C., Lazarević V., Kieser S., Rigo D., Leo S., Veyrat-Durebex C., Gaia N., Maresca M., et al. (2018). Functional Gut Microbiota Remodeling Contributes to the Caloric Restriction-Induced Metabolic Improvements. *Cell Metab.*, 28:907–921.e7.



- Farooq S., Nazar Z., Akhter J., Irafn M., Subhan F., Ahmed Z., Khatak I.H., Naeem F. (2010). Effect of fasting during Ramadan on serum lithium level and mental state in bipolar affective disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 25:323–327.
- Fawzi M.H., Fawzi M.M., Said N.S., Fawzi M.M., Fouad A.A., Abdel-Moety H. (2015). Effect of Ramadan fasting on anthropometric, metabolic, inflammatory and psychopathology status of Egyptian male patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 225:501–508.
- Feigin V.L., Nichols E., Alam T., Bannick M.S., Beghi E., Blake N., Culpepper W.J., Dorsey E.R., Elbaz A., Ellenbogen R.G., et al. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.*, 18:459–480.
- Feinkohl I., Lachmann G., Brockhaus W.R., Borchers F., Piper S.K., Ottens T.H., Nathoe H.M., Sauer A.M., Dieleman J.M., Radtke F.M., et al. (2018). Association of obesity, diabetes and hypertension with cognitive impairment in older age. *Clin. Epidemiol.*, 10:853–862.
- Ferraz-Bannitz R, Beraldo RA, Peluso AA, et al. (2022). Dietary Protein Restriction Improves Metabolic Dysfunction in Patients with Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 14.
- Finnell JS, et al. (2018). Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Fontana L., Weiss E.P., Villareal D.T., Klein S., Holloszy J.O. (2008). Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging Cell*, 7:681–687.
- Freeman JM, et al. (1999). Seizures decrease rapidly after fasting. *jamanetwork.com*.
- Fung T.C., Olson C.A., Hsiao E.Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nat. Neurosci.*, 20:145–155.
- Gamble K.L., Berry R., Frank S.J., Young M.E. (2014). Circadian clock control of endocrine factors. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 10:466–475.
- Gardener S.L., Rainey-Smith S.R. (2018). The Role of Nutrition in Cognitive Function and Brain Ageing in the Elderly. *Curr. Nutr. Rep.*, 7:139–149.
- Gibas K.J. (2017). The starving brain: Overfed meets undernourished in the pathology of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer’s disease (AD). *Neurochem. Int.*, 110:57–68.
- Gibney S.M., McGuinness B., Prendergast C., Harkin A., Connor T.J. (2013). Poly I: C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. *Brain Behav. Immun.*, 28:170–181.
- Gibson C.L., Murphy A.N., Murphy S.P. (2012). Stroke outcome in the ketogenic state—A systematic review of the animal data. *J. Neurochem.*, 123:52–57.
- Gillette-Guyonnet S., Vellas B. (2008). Caloric restriction and brain function. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 11:686–692.



- Gill S., Panda S. (2015). A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab.*, 22:789–798.
- Goodrick C.L., Ingram D.K., Reynolds M.A., Freeman J.R., Cider N.L. (1982). Effects of Intermittent Feeding upon Growth and Life Span in Rats. *Gerontology*, 28:233–241.
- Goodrick C.L., Ingram D.K., Reynolds M.A., Freeman J.R., Cider N.L. (1983). Differential Effects of Intermittent Feeding and Voluntary Exercise on Body Weight and Lifespan in Adult Rats. *J. Gerontol.*, 38:36–45.
- Halagappa V.K.M., Guo Z., Pearson M., Matsuoka Y., Cutler R.G., LaFerla F.M., Mattson M.P. (2007). Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurobiol. Dis.*, 26:212–220.
- Han J.C., Thurm A., Golden Williams C., Joseph L.A., Zein W.M., Brooks B.P., Butman J.A., Brady S.M., Fuhr S.R., Hicks M.D., et al. (2013). Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haploinsufficiency with lower adaptive behaviour and reduced cognitive functioning in WAGR/11p13 deletion syndrome. *Cortex*, 49:2700–2710.
- Harder-Lauridsen N.M., Rosenberg A., Benatti F.B., Damm J.A., Thomsen C., Mortensen E.L., Pedersen B.K., Krogh-Madsen R. (2017). Ramadan model of intermittent fasting for 28 d had no major effect on body composition, glucose metabolism, or cognitive functions in healthy lean men. *Nutrition*, 37:92–103.
- Harris L., Hamilton S., Azevedo L.B., Olajide J., De Brún C., Waller G., Whittaker V., Sharp T., Lean M., Hankey C., et al. (2018). Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. *JBIC Database Syst. Rev. Implement. Rep.*, 16:507–547.
- Hartman A.L., Rubenstein J.E., Kossoff E.H. (2013). Intermittent fasting: A “new” historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Res.*, 104:275–279.
- Harvie M, et al. (2017). Potential benefits and harms of intermittent energy restriction and intermittent fasting amongst obese, overweight and normal weight subjects—a narrative review of human and animal evidence. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Harvie M.N., Pegington M., Mattson M.P., Frystyk J., Dillon B., Evans G., Cuzick J., Jebb S.A., Martin B., Cutler R.G., et al. (2011). 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.*, 35:714–727.
- Harvie M., Wright C., Pegington M., McMullan D., Mitchell E., Martin B., Cutler R.G., Evans G., Whiteside S., Maudsley S., et al. (2013). The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br. J. Nutr.*, 110:1534–1547.
- Hasan N., Yang H. (2019). Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ*, 2019:e7502.



- Haupt S., Eckstein M.L., Wolf A., Zimmer R.T., Wachsmuth N.B., Moser O. (2021). Eat, train, sleep—retreat? Hormonal interactions of intermittent fasting, exercise and circadian rhythm. *Biomolecules*, 11:516.
- Hoddy K.K., Gibbons C., Kroeger C.M., Trepanowski J.F., Barnosky A., Bhutani S., Gabel K., Finlayson G., Varady K.A. (2016). Changes in hunger and fullness in relation to gut peptides before and after 8 weeks of alternate day fasting. *Clin. Nutr.*, 35:1380–1385.
- Hofman M.A., Swaab D.F. (2006). Living by the clock: The circadian pacemaker in older people. *Ageing Res. Rev.*, 5:33–51.
- Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. (2012). Interactions Between the Microbiota and the Immune System. *Science*, 336:1268–1273.
- Horie N.C., Serrao V.T., Simon S.S., Gascon M.R.P., dos Santos A.X., Zambone M.A., del Bigio de Freitas M.M., Cunha-Neto E., Marques E.L., Halpern A., et al. (2016). Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals with Mild Cognitive Impairment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 101:1104–1112.
- Hossain P., Kavar B., El Nahas M. (2007). Obesity and Diabetes in the Developing World—A Growing Challenge. *N. Engl. J. Med.*, 356:213–215.
- Howells D.W., Porritt M.J., Wong J.Y.F., Batchelor P.E., Kalnins R., Hughes A.J., Donnan G.A. (2000). Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson’s disease substantia NIGRA. *Exp. Neurol.*, 166:127–135.
- Huber K.M., Klann E., Costa-Mattioli M., Zukin R.S. (2015). Dysregulation of mammalian target of rapamycin signaling in mouse models of autism. *J. Neurosci.*, 35:13836.
- Hussin N.M., Shahar S., Teng N.I.M.F., Ngah W.Z.W., Das S.K. (2013). Efficacy of Fasting and Calorie Restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *J. Nutr. Health Aging*, 17:674–680.
- Jakubowicz D., Wainstein J., Ahrén B., Bar-Dayán Y., Landau Z., Rabinovitz H.R., Froy O. (2015). High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycaemia in type 2 diabetic patients: A randomised clinical trial. *Diabetologia*, 58:912–919.
- Jamshed H., Beyl R., Della Manna D., Yang E., Ravussin E., Peterson C. (2019). Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients*, 11:1234.
- Johnson S.C., Rabinovitch P.S., Kaeberlein M. (2013). MTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*, 493:338–345.
- Johnstone, A. (2015). “Fasting for weight loss : an effective strategy or latest dieting trend?” *Nature, International Journal of Obesity*.
- Jordan S., Tung N., Casanova-Acebes M., Chang C., Cantoni C., Zhang D., Wirtz T.H., Naik S., Rose S.A., Brouck C.N., et al. (2019). Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell*, 178:1102–1114.e17.



- Kalam F, et al. (2021). Alternate day fasting combined with a low carbohydrate diet: Effect on sleep quality, duration, insomnia severity and risk of obstructive sleep apnea in adults with obesity. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Kalyani R.R., Egan J.M. (2013). Diabetes and Altered Glucose Metabolism with Aging. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 42:333–347.
- Kapoor U, et al. (2016). Halitosis: Current concepts on etiology, diagnosis and management. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Kashiwaya Y., Bergman C., Lee J.H., Wan R., King M.T., Mughal M.R., Okun E., Clarke K., Mattson M.P., Veech R.L. (2013). A ketone ester diet exhibits anxiolytic and cognition-sparing properties, and lessens amyloid and tau pathologies in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 34:1530–1539.
- Kessler C.S., Stange R., Schlenkermann M., Jeitler M., Michalsen A., Selle A., Raucci F., Steckhan N. (2018). A nonrandomized controlled clinical pilot trial on 8 wk of intermittent fasting (24 h/wk). *Nutrition*, 46:143–152.e2.
- Kim C., Pinto A.M., Bordoli C., Buckner L.P., Kaplan P.C., del Arenal I.M., Jeffcock E.J., Hall W.L., Thuret S. (2020). Energy Restriction Enhances Adult Hippocampal Neurogenesis-Associated Memory after Four Weeks in an Adult Human Population with Central Obesity; a Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12:638.
- Kobil T., Guerrieri D., Zhang Y., Collica S.C., Becker K.G., Van Praag H. (2014). AMPK agonist AICAR improves cognition and motor coordination in young and aged mice. *Learn. Mem.*, 21:119–126.
- Kong D., Dagon Y., Campbell J.N., Guo Y., Yang Z., Yi X., Aryal P., Wellenstein K., Kahn B.B., Sabatini B.L., et al. (2016). A Postsynaptic AMPK→p21-Activated Kinase Pathway Drives Fasting-Induced Synaptic Plasticity in AgRP Neurons. *Neuron*, 91:25–33.
- Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. (2019). 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 7:673–683.
- Kunduraci YE, Ozbek H. (2020). Does the Energy Restriction Intermittent Fasting Diet Alleviate Metabolic Syndrome Biomarkers? *Nutrients*, 12.
- Lamia K.A., Sachdeva U.M., Di Tacchio L., Williams E.C., Alvarez J.G., Egan D.F., Vasquez D.S., Juguilon H., Panda S., Shaw R.J., et al. (2009). AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 326:437–440.
- Larsson S.C., Wallin A., Wolk A. (2016). Dietary approaches to stop hypertension diet and incidence of stroke: Results from 2 prospective cohorts. *Stroke*, 47:986–990.
- Leclerc E., Trevizol A.P., Grigolon R.B., Subramaniapillai M., McIntyre R.S., Brietzke E., Mansur R.B. (2020). The effect of caloric restriction on working memory in healthy non-obese adults. *CNS Spectr.*, 25:2–8.



- Lee R.W.Y., Corley M.J., Pang A., Arakaki G., Abbott L., Nishimoto M., Miyamoto R., Lee E., Yamamoto S., Maunakea A.K., et al. (2018). A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder. *Physiol. Behav.*, 188:205–211.
- Legroux L., Arbour N. (2015). Multiple Sclerosis and T Lymphocytes: An Entangled Story. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 10:528–546.
- Levine M.E., Suarez J.A., Brandhorst S., Balasubramanian P., Cheng C.W., Madia F., Fontana L., Mirisola M.G., Guevara-Aguirre J., Wan J., et al. (2014). Low Protein Intake Is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population. *Cell Metab.*, 19:407–417.
- Li Q., Han Y., Dy A.B.C., Hagerman R.J. (2017). The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front. Cell. Neurosci.*, 11:120.
- Lindefeldt M., Eng A., Darban H., Bjerkner A., Zetterström C.K., Allander T., Andersson B., Borenstein E., Dahlin M., Prast-Nielsen S. (2019). The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilm. Microbiomes*, 5:1–13.
- Liu Z., Dai X., Zhang H., Shi R., Hui Y., Jin X., Zhang W., Wang L., Wang Q., Wang D., et al. (2020). Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nat. Commun.*, 11:1–14.
- Longo, V.D., & Mattson, M.P. (2014). “Fasting : molecular mechanisms and clinical applications.” *Cell Metabolism*.
- Longo V.D., Panda S. (2016). Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab.*, 23:1048–1059.
- Lowe D.A., Wu N., Rohdin-Bibby L., Moore A.H., Kelly N., Liu Y.E., Philip E., Vittinghoff E., Heymsfield S.B., Olgin J.E., et al. (2020). Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: The TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.*, 180:1491–1499.
- Manoogian EN, Zadourian A, Lo HC, et al. (2022). Feasibility of time-restricted eating and impacts on cardiometabolic health in 24-h shift workers. *Cell Metab*, 34:1442–1456.
- Manoogian E.N.C., Panda S. (2017). Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res. Rev.*, 39:59–67.
- Maraki M.I., Yannakoulia M., Stamelou M., Stefanis L., Xiromerisiou G., Kosmidis M.H., Dardiotis E., Hadjigeorgiou G.M., Sakka P., Anastasiou C.A., et al. (2019). Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson’s disease. *Mov. Disord.*, 34:48–57.
- Maroofi M, Nasrollahzadeh J. (2020). Effect of intermittent versus continuous calorie restriction on body weight and cardiometabolic risk markers in subjects with overweight or obesity and mild-to-moderate hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis*, 19:216.



- Martens C.R., Rossman M.J., Mazzo M.R., Jankowski L.R., Nagy E.E., Denman B.A., Richey J.J., Johnson S.A., Ziemba B.P., Wang Y., et al. (2020). Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *GeroScience*, 1:667–686.
- Martin K., Jackson C.F., Levy R.G., Cooper P.N. (2016). Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2016.
- Martínez-Lapiscina E.H., Clavero P., Toledo E., Estruch R., Salas-Salvadó J., San Julián B., Sanchez-Tainta A., Ros E., Valls-Pedret C., Martinez-Gonzalez M.Á. (2013). Mediterranean diet improves cognition: The PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 84:1318–1325.
- Maswood N., Young J., Tilmont E., Zhang Z., Gash D.M., Gerhardt G.A., Grondin R., Roth G.S., Mattison J., Lane M.A., et al. (2004). Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson’s disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101:18171–18176.
- Mattison J.A., Colman R.J., Beasley T.M., Allison D.B., Kemnitz J.W., Roth G.S., Ingram D.K., Weindruch R., De Cabo R., Anderson R.M. (2017). Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. *Nat. Commun.*, 8:1–12.
- Mattison J.A., Roth G.S., Mark Beasley T., Tilmont E.M., Handy A.M., Herbert R.L., Longo D.L., Allison D.B., Young J.E., Bryant M., et al. (2012). Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys from the NIA study. *Nature*, 489:318–321.
- Mattson M.P. (2015). Lifelong brain health is a lifelong challenge: From evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Res. Rev.*, 20:37–45.
- Mattson M.P., Allison D.B., Fontana L., Harvie M., Longo V.D., Malaisse W.J., Mosley M., Notterpek L., Ravussin E., Scheer F.A.J.L., et al. (2014). Meal frequency and timing in health and disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111:16647–16653.
- Mattson M.P., Longo V.D., Harvie M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res. Rev.*, 39:46–58.
- Mattson M.P., Moehl K., Ghena N., Schmaedick M., Cheng A. (2018). Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat. Rev. Neurosci.*, 19:81–94.
- McCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A. (1935). The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *Nutrition*, 5:155–171.
- Meier-Ruge W., Bertoni-Freddari C., Iwangoff P. (1994). Changes in Brain Glucose Metabolism as a Key to the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease. *Gerontology*, 40:246–252.
- Menzies F.M., Fleming A., Caricasole A., Bento C.F., Andrews S.P., Ashkenazi A., Füllgrabe J., Jackson A., Jimenez Sanchez M., Karabiyik C., et al. (2017). Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Neuron*, 93:1015–1034.



- Mindikoglu A.L., Abdulsada M.M., Jain A., Choi J.M., Jalal P.K., Devaraj S., Mezzari M.P., Petrosino J.F., Opekun A.R., Jung S.Y. (2020). Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system. *J. Proteom.*, 217:103645.
- Mitchell S.J., Bernier M., Mattison J.A., Aon M.A., Kaiser T.A., Anson R.M., Ikeno Y., Anderson R.M., Ingram D.K., de Cabo R. (2019). Daily Fasting Improves Health and Survival in Male Mice Independent of Diet Composition and Calories. *Cell Metab.*, 29:221–228.e3.
- Mizushima N. (2007). Autophagy: Process and function. *Genes Dev.*, 21:2861–2873.
- Mongraw-Chaffin M, et al. (2019). Hypoglycemic symptoms in the absence of diabetes: Pilot evidence of clinical hypoglycemia in young women. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Moore K., Hughes C.F., Ward M., Hoey L., McNulty H. (2018). Diet, nutrition and the ageing brain: Current evidence and new directions. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77:152–163.
- Moreno-Jiménez E.P., Flor-García M., Terreros-Roncal J., Rábano A., Cafini F., Pallas-Bazarra N., Ávila J., Llorens-Martín M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease. *Nat. Med.*, 25:554–560.
- Moro T, Tinsley G, Pacelli FQ, Marcolin G, Bianco A, Paoli A. (2021). Twelve Months of Time-restricted Eating and Resistance Training Improves Inflammatory Markers and Cardiometabolic Risk Factors. *Med Sci Sports Exerc*, 53:2577–2585.
- Moro T., Tinsley G., Bianco A., Marcolin G., Pacelli Q.F., Battaglia G., Palma A., Gentil P., Neri M., Paoli A. (2016). Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J. Transl. Med.*, 14:290.
- Morris C.J., Garcia J.I., Myers S., Yang J.N., Trienekens N., Scheer F.A.J.L. (2015). The Human Circadian System Has a Dominating Role in Causing the Morning/Evening Difference in Diet-Induced Thermogenesis. *Obesity*, 23:2053–2058.
- Morris C.J., Yang J.N., Garcia J.I., Myers S., Bozzi I., Wang W., Buxton O.M., Shea S.A., Scheer F.A.J.L. (2015). Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112:E2225–E2234.
- Morris M.C., Tangney C.C., Wang Y., Sacks F.M., Barnes L.L., Bennett D.A., Aggarwal N.T. (2015). MIND diet slows cognitive decline with aging. *Alzheimer’s Dement.*, 11:1015–1022.
- Newell C., Bomhof M.R., Reimer R.A., Hittel D.S., Rho J.M., Shearer J. (2016). Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol. Autism*, 7:1–6.
- Newman A.B., Fitzpatrick A.L., Lopez O., Jackson S., Lyketsos C., Jagust W., Ives D., DeKosky S.T., Kuller L.H. (2005). Dementia and Alzheimer’s disease incidence in



relationship to cardiovascular disease in the cardiovascular health study cohort. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 53:1101–1107.

- NICE. (2010). Cardiovascular disease prevention.
- Nikita F. (2020). Intermittent Fasting and Brain Health: Efficacy and Potential Mechanisms of Action. *OBM Geriatr.*, 4:1.
- Normandin E., Houston D.K., Nicklas B.J. (2015). Caloric Restriction for Treatment of Geriatric Obesity: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Curr. Nutr. Rep.*, 4:143–155.
- Nugraha B, et al. (2020). A prospective clinical trial of prolonged fasting in healthy young males and females—effect on fatigue, sleepiness, mood and body composition. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- O’Brien P.D., Hinder L.M., Callaghan B.C., Feldman E.L. (2017). Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol.*, 16:465–477.
- Ogawa M., Fukuyama H., Ouchi Y., Yamauchi H., Kimura J. (1996). Altered energy metabolism in Alzheimer’s disease. *J. Neurol. Sci.*, 139:78–82.
- Olson C.A., Vuong H.E., Yano J.M., Liang Q.Y., Nusbaum D.J., Hsiao E.Y. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*, 173:1728–1741.e13.
- Ooi T.C., Meramat A., Rajab N.F., Shahar S., Ismail I.S., Azam A.A., Sharif R. (2020). Intermittent Fasting Enhanced the Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by Inducing Biochemical and Metabolic changes: A 3-Year Progressive Study. *Nutrients*, 12:2644.
- Oosterman J.E., Wopereis S., Kalsbeek A. (2020). Mini-Review the Circadian Clock, Shift Work, and Tissue-Specific Insulin Resistance. *Endocrinology*, 161:1–11.
- Pace T.W.W., Mletzko T.C., Alagbe O., Musselman D.L., Nemeroff C.B., Miller A.H., Heim C.M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am. J. Psychiatry*, 163:1630–1633.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372:0.
- Panda S., Hogenesch J.B., Kay S.A. (2002). Circadian rhythms from flies to human. *Nature*, 417:329–335.
- Patterson R.E., Sears D.D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu. Rev. Nutr.*, 37:371–393.
- Pedersen H.K., Gudmundsdottir V., Nielsen H.B., Hyotylainen T., Nielsen T., Jensen B.A.H., Forslund K., Hildebrand F., Prifti E., Falony G., et al. (2016). Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*, 535:376–381.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. (2012). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the



European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*, 33:1635–1701.

- Pham-Huy L.A., He H., Pham-Huy C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int. J. Biomed. Sci.*, 4:89–96.
- Phillips MCL. (2019). Fasting as a therapy in neurological disease. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 37:2315–2381.
- Poggiogalle E., Jamshed H., Peterson C.M. (2018). Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*, 84:11–27.
- Prins M.L., Lee S.M., Fujima L.S., Hovda D.A. (2004). Increased cerebral uptake and oxidation of exogenous betaHB improves ATP following traumatic brain injury in adult rats. *J. Neurochem.*, 90:666–672.
- Puchalska P., Crawford P.A. (2017). Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab.*, 25:262–284.
- Qasrawi S.O., Pandi-Perumal S.R., BaHammam A.S. (2017). The effect of intermittent fasting during Ramadan on sleep, sleepiness, cognitive function, and circadian rhythm. *Sleep Breath.*, 21:577–586.
- Rahman M., Muhammad S., Khan M.A., Chen H., Ridder D.A., Müller-Fielitz H., Pokorná B., Vollbrandt T., Stölting I., Nadrowitz R., et al. (2014). The b-hydroxybutyrate receptor HCA 2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat. Commun.*, 5:1–11.
- Rahmani J., Kord Varkaneh H., Clark C., Zand H., Bawadi H., Ryand P.M., Fatahi S., Zhang Y. (2019). The influence of fasting and energy restricting diets on IGF-1 levels in humans: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.*, 53:100910.
- Raine C.S., WU E. (1993). Multiple Sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 52:199–204.
- Rampersaud G.C., Pereira M.A., Girard B.L., Adams J., Metz J.D. (2005). Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents. *J. Am. Diet. Assoc.*, 105:743–760.
- Ravussin E., Redman L.M., Rochon J., Das S.K., Fontana L., Kraus W.E., Romashkan S., Williamson D.A., Meydani S.N., Villareal D.T., et al. (2015). A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction: Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 70:1097–1104.
- Reger M.A., Henderson S.T., Hale C., Cholerton B., Baker L.D., Watson G.S., Hyde K., Chapman D., Craft S. (2004). Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiol. Aging*, 25:311–314.
- Robbins T.W., Cools R. (2014). Cognitive deficits in Parkinson’s disease: A cognitive neuroscience perspective. *Mov. Disord.*, 29:597–607.



- Roberge M.C., Messier C., Staines W.A., Plamondon H. (2008). Food restriction induces long-lasting recovery of spatial memory deficits following global ischemia in delayed matching and non-matching-to-sample radial arm maze tasks. *Neuroscience*, 156:11–29.
- Roe F.J.C., Lee P.N., Conybeare G., Kelly D., Matter B., Prentice D., Tobin G. (1995). The biosure study: Influence of composition of diet and food consumption on longevity, degenerative diseases and neoplasia in wistar rats studied for up to 30 months post weaning. *Food Chem. Toxicol.*, 33:S1–S100.
- Ruckenstuhl C., Netzberger C., Entfellner L., Carmona-Gutierrez D., Kickenweiz T., Stekovic S., Gleixner C., Schmid C., Klug L., Sorgo A.G., et al. (2014). Lifespan Extension by Methionine Restriction Requires Autophagy-Dependent Vacuolar Acidification. *PLoS Genet.*, 10:e1004347.
- Ruskin D.N., Svedova J., Cote J.L., Sandau U., Rho J.M., Kawamura M., Boison D., Masino S.A. (2013). Ketogenic Diet Improves Core Symptoms of Autism in BTBR Mice. *PLoS ONE*, 8:e65021.
- Saha S., Lim C.C.W., Cannon D.L., Burton L., Bremner M., Cosgrove P., Huo Y., McGrath J. (2021). Co-morbidity between mood and anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Depress. Anxiety*, 38:286–306.
- Sampson T.R., Mazmanian S.K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*, 17:565–576.
- Scarmeas N., Anastasiou C.A., Yannakoulia M. (2018). Nutrition and prevention of cognitive impairment. *Lancet Neurol.*, 17:1006–1015.
- Scheperjans F., Aho V., Pereira P.A.B., Koskinen K., Paulin L., Pekkonen E., Haapaniemi E., Kaakkola S., Eerola-Rautio J., Pohja M., et al. (2015). Gut microbiota are related to Parkinson’s disease and clinical phenotype. *Mov. Disord.*, 30:350–358.
- Schroder JD, Falqueto H, Mânica A, et al. (2021). Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. *J Transl Med*, 19:3.
- Sims-Robinson C., Kim B., Rosko A., Feldman E.L. (2010). How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat. Rev. Neurol.*, 6:551–559.
- Singh R., Manchanda S., Kaur T., Kumar S., Lakhanpal D., Lakhman S.S., Kaur G. (2015). Middle age onset short-term intermittent fasting dietary restriction prevents brain function impairments in male Wistar rats. *Biogerontology*, 16:775–788.
- Smith P.J., Blumenthal J.A., Babyak M.A., Craighead L., Welsh-Bohmer K.A., Browndyke J.N., Strauman T.A., Sherwood A. (2010). Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension Diet, Exercise, and Caloric Restriction on Neurocognition in Overweight Adults with High Blood Pressure. *Hypertension*, 55:1331–1338.
- Solfrizzi V., Capurso C., D’Introno A., Colacicco A.M., Santamato A., Ranieri M., Fiore P., Capurso A., Panza F. (2008). Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev. Neurother.*, 8:133–158.



- Solon-Biet S.M., McMahon A.C., Ballard J.W.O., Ruohonen K., Wu L.E., Cogger V.C., Warren A., Huang X., Pichaud N., Melvin R.G., et al. (2014). The Ratio of Macronutrients, Not Caloric Intake, Dictates Cardiometabolic Health, Aging, and Longevity in Ad Libitum-Fed Mice. *Cell Metab.*, 19:418–430.
- Sommer F., Bäckhed F. (2013). The gut microbiota—Masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.*, 11:227–238.
- Speakman J.R., Mitchell S.E. (2011). Caloric restriction. *Mol. Asp. Med.*, 32:159–221.
- Stekovic S., Hofer S.J., Tripolt N., Aon M.A., Royer P., Pein L., Stadler J.T., Pendl T., Prietl B., Url J., et al. (2019). Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab.*, 30:462–476.e5.
- Stewart J., Mitchell J., Kalant N. (1989). The effects of life-long food restriction on spatial memory in young and aged Fischer 344 rats measured in the eight-arm radial and the Morris water mazes. *Neurobiol. Aging*, 10:669–675.
- Stockman M.C., Thomas D., Burke J., Apovian C.M. (2018). Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr. Obes. Rep.*, 7:172–185.
- Stote K.S., Baer D.J., Spears K., Paul D.R., Harris G.K., Rumpler W.V., Strycula P., Najjar S.S., Ferrucci L., Ingram D.K., et al. (2007). A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 85:981–988.
- Sun C., Zhang F., Ge X., Yan T., Chen X., Shi X., Zhai Q. (2007). SIRT1 Improves Insulin Sensitivity under Insulin-Resistant Conditions by Repressing PTP1B. *Cell Metab.*, 6:307–319.
- Sundfor TM, et al. (2018). Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *pubmed.ncbi.nlm.nih.gov*.
- Sutton EF, et al. (2018). Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Taliaz D., Loya A., Gersner R., Haramati S., Chen A., Zangen A. (2011). Resilience to chronic stress is mediated by hippocampal brain-derived neurotrophic factor. *J. Neurosci.*, 31:4475–4483.
- Tang Z, Ming Y, Wu M, Jing J, Xu S, Li H, Zhu Y. (2021). Effects of Caloric Restriction and Rope-Skipping Exercise on Cardiometabolic Health. *Nutrients*, 13.
- Thaïss C.A., Zeevi D., Levy M., Segal E., Elinav E. (2015). A day in the life of the meta-organism: Diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. *Gut Microbes*, 6:137–142.
- Tian H.H., Aziz A.R., Png W., Wahid M.F., Yeo D., Png A.L.C. (2011). Effects of fasting during Ramadan month on cognitive function in Muslim athletes. *Asian J. Sports Med.*, 2:145–153.



- Tinsley G.M., Forsse J.S., Butler N.K., Paoli A., Bane A.A., La Bounty P.M., Morgan G.B., Grandjean P.W. (2017). Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *Eur. J. Sport Sci.*, 17:200–207.
- Torelli P, et al. (2010). Fasting headache. *pubmed.ncbi.nlm.nih.gov*.
- Tysnes O.B., Storstein A. (2017). Epidemiology of Parkinson’s disease. *J. Neural Transm.*, 124:901–905.
- Vasim, I et al. (2022). Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*.
- Videbeck S.L. (2010). *Psychiatric-Mental Health Nursing*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, PA, USA.
- Vitousek K.M. (2004). The case for semi-starvation. *Eur. Eat. Disord. Rev.*, 12:275–278.
- Vogt N.M., Kerby R.L., Dill-McFarland K.A., Harding S.J., Merluzzi A.P., Johnson S.C., Carlsson C.M., Asthana S., Zetterberg H., Blennow K., et al. (2017). Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. *Sci. Rep.*, 7:1–11.
- Vollmers C., Gill S., DiTacchio L., Pulivarthy S.R., Le H.D., Panda S. (2009). Time of feeding and the intrinsic circadian clock drive rhythms in hepatic gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106:21453–21458.
- Walker W.H., Walton J.C., DeVries A.C., Nelson R.J. (2020). Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl. Psychiatry*, 10:28.
- Watkins E, et al. (2016). The psychological effects of short-term fasting in healthy women. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Wei M., Brandhorst S., Shelehchi M., Mirzaei H., Cheng C.W., Budniak J., Groshen S., Mack W.J., Guen E., Di Biase S., et al. (2017). Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci. Transl. Med.*, 9:eaai8700.
- Welton S, et al. (2020). Intermittent fasting and weight loss. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Wilhelmi de Toledo F, et al. (2019). Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *ncbi.nlm.nih.gov*.
- Wilhelmi de Toledo F., Grundler F., Sirtori C.R., Ruscica M. (2020). Unravelling the health effects of fasting: A long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann. Med.*, 52:147–161.
- Willcox B.J., Willcox D.C., Todoriki H., Fujiyoshi A., Yano K., He Q., David J., Suzuki M. (2007). Caloric Restriction, the Traditional Okinawan Diet, and Healthy Aging the Diet of the World’s Longest-Lived People and Its Potential Impact on Morbidity and Life Span. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1114:434–455.
- Witte A.V., Fobker M., Gellner R., Knecht S., Flöel A. (2009). Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106:1255–1260.



- Wu J., de Theije C.G.M., da Silva S.L., Abbring S., van der Horst H., Broersen L.M., Willemsen L., Kas M., Garssen J., Kraneveld A.D. (2017). Dietary interventions that reduce mTOR activity rescue autistic-like behavioral deficits in mice. *Brain. Behav. Immun.*, 59:273–287.
- Yildirim Simsir I., Soyaltin U.E., Cetinkalp S. (2018). Glucagon like peptide-1 (GLP-1) likes Alzheimer's disease. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, 12:469–475.
- Yin J., Han P., Tang Z., Liu Q., Shi J. (2015). Sirtuin 3 mediates neuroprotection of ketones against ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 35:1783–1789.
- Youssef F.F., Ramchandani J., Manswell S., McRae A. (2008). Adult-onset calorie restriction attenuates kainic acid excitotoxicity in the rat hippocampal slice. *Neurosci. Lett.*, 431:118–122.
- Yu Q., Zou L., Kong Z., Yang L. (2020). Cognitive Impact of Calorie Restriction: A Narrative Review. *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 21:1394–1401.
- Yuen A.W.C., Sander J.W. (2014). Rationale for using intermittent calorie restriction as a dietary treatment for drug resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 33:110–114.
- Zarrinpar A., Chaix A., Yooseph S., Panda S. (2014). Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab.*, 20:1006–1017.
- Zeb F., Wu X., Chen L., Fatima S., Chen A., Majeed F., Feng Q., Li M. (2020). Effect of Time Restricted Feeding on Metabolic Risk and Circadian Rhythm Associated with Gut Microbiome in Healthy Males. *Br. J. Nutr.*, 11:1216–1226.
- Zgaljardic D.J., Borod J.C.P., Foldi N.S.P., Mattis P.P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn. Behav. Neurol.*, 16:193–210.
- Zhang J., Zhan Z., Li X., Xing A., Jiang C., Chen Y., Shi W., An L. (2017). Intermittent Fasting Protects against Alzheimer's Disease Possible through Restoring Aquaporin-4 Polarity. *Front. Mol. Neurosci.*, 10:395.
- Zhou Z.L., Jia X.B., Sun M.F., Zhu Y.L., Qiao C.M., Zhang B.P., Zhao L.P., Yang Q., Cui C., Chen X., et al. (2019). Neuroprotection of Fasting Mimicking Diet on MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice via Gut Microbiota and Metabolites. *Neurotherapeutics*, 16:741–760.
- Zitting K.M., Vujovic N., Yuan R.K., Isherwood C.M., Medina J.E., Wang W., Buxton O.M., Williams J.S., Czeisler C.A., Duffy J.F. (2018). Human Resting Energy Expenditure Varies with Circadian Phase. *Curr. Biol.*, 28:3685–3690.e3.

Este documento podría contener información inexacta; le rogamos verificar su contenido. Para más información, visite la web PowerBroadcasts.com

