
Implicaciones metabólicas de la cronodisrupción y su relación con la etiopatogenia de la obesidad

- Modalidad revisión bibliográfica -

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor: Oscar Sánchez García

Directora: Mònica Tous

Junio, 2020



Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)

Índice

Índice	3
Resumen	5
Abstract.....	5
1 Introducción.....	7
2 Objetivos	12
2.1 Objetivo principal	12
2.2 Objetivos secundarios	12
2.2.1 Objetivo secundario 1	12
2.2.2 Objetivo secundario 2	12
2.2.3 Objetivo secundario 3	12
2.3 Preguntas investigables.....	12
3 Metodología	13
3.1 Estrategia de búsqueda	13
3.1.1 Tipo de publicaciones	13
3.1.2 Fuentes de información	13
3.1.3 Palabras clave.....	13
3.1.4 Filtros de búsqueda.....	13
3.2 Criterios de inclusión	14
4 Resultados	15
4.1 Principales disruptores de los RC.....	20
4.1.1 Trabajo por turnos o nocturno	22
4.1.2 Cronotipo vespertino	22
4.1.3 Ciclo de descanso y actividad.....	23
4.1.4 Edad	23
4.1.5 Falta o mala calidad del sueño	23
4.1.6 Dietas altas en grasa y/o azúcar	24
4.1.7 Horario de ingestas/patrones de alimentación.....	24
4.2 Efecto de la CD sobre los principales marcadores metabólicos.....	26
4.3 Patologías asociadas a la CD	27
4.4 ¿Se debe considerar el metabolismo un componente integral del reloj circadiano?.....	28
4.5 Efecto de la CD sobre las hormonas reguladoras del apetito	28
4.6 Influencia de las alteraciones del metabolismo y del sueño en la acumulación de tejido adiposo / aparición de obesidad	29

4.7	Principales mecanismos por los cuales la CD afecta al metabolismo ...	30
4.8	Intervenciones con capacidad de resincronizar los RC	32
4.8.1	Momento óptimo de ingesta	32
4.8.2	ART	33
4.9	Efectos positivos de la resincronización de RC sobre el metabolismo y la obesidad	34
5	Discusión	35
5.1	Limitaciones.....	37
5.2	Fortalezas.....	37
6	Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	39
6.1	Propuesta de ECA que estudie el efecto de la ART y la ARTS sobre los principales marcadores metabólicos y la obesidad	39
6.1.1	Diseño y tipo de estudio	39
6.1.2	Población diana	40
6.1.3	Sistema de recogida de datos	40
6.1.4	Variables de estudio.....	41
6.1.5	Estrategia de análisis de datos.....	41
6.1.6	Consideraciones éticas.....	41
7	Conclusiones	42
8	Anexo 1	44
9	Bibliografía.....	46

Resumen

La obesidad es un importante problema de salud pública y una pandemia que tiene múltiples comorbilidades metabólicas asociadas. Sobre su etiopatogenia, en los últimos años diversos trabajos previos han puesto de manifiesto el importante papel que el momento y la frecuencia de las ingestas podría tener en el desarrollo de la obesidad. Los ritmos circadianos y su papel de regulador metabólico podrían verse comprometidos por la aparición cronodisrupción. Esta revisión bibliográfica pretende evaluar el efecto de la cronodisrupción en el metabolismo y su relación con la obesidad, siendo los disruptores circadianos los que producen desalineación entre los relojes endógenos y el ambiente, provocando alteraciones metabólicas que afectan principalmente a la homeostasis de la glucosa y se expresan en obesidad. La evidencia de que múltiples ritmos metabólicos durante la mañana biológica posibilitan una mejor homeostasis de la glucosa se complementa y fortalece con los datos de varios estudios que muestran que el consumo de alimentos durante la tarde/noche favorece la cronodisrupción. Existen intervenciones alimentarias con posible capacidad de resincronizar los ritmos circadianos, entre ellas destaca la Alimentación Restringida en el Tiempo que es un ayuno intermitente en fase con los ritmos circadianos. Aunque de la presente revisión bibliográfica se concluye que los datos apuntan a un claro efecto adverso de la cronodisrupción en el metabolismo, principalmente de la glucosa y son evidentes las alteraciones metabólicas y su expresión como obesidad, los tratamientos alimentarios propuestos necesitan mayor evidencia para ser pautados a los individuos adultos.

Palabras claves

Tiempo restringido de alimentación, ritmos circadianos, desalineación circadiana, obesidad, metabolismo y adultos.

Abstract

Obesity is a major public health problem and a pandemic that has multiple associated metabolic comorbidities. Regarding its etiopathogenesis, in recent years previous studies have shown the important role that the timing and frequency of intakes could have in the development of obesity. Circadian rhythms and their role as a metabolic regulator could be compromised by the occurrence of chronodisruption. This bibliographic review aims to evaluate the effect of chronodisruption on metabolism and its relationship with obesity, with circadian disruptors causing misalignment between endogenous clocks and the environment, causing metabolic disturbances that mainly

affect glucose homeostasis and express in obesity. The evidence that multiple metabolic rhythms during the biological morning allow for better glucose homeostasis is complemented and strengthened with the data from several studies that show that food consumption during the evening/night favors chronodisruption. There are dietary interventions with a possible ability to resynchronize circadian rhythms, including Time-Restricted Feeding, which is an intermittent fasting in phase with circadian rhythms. Although from the present bibliographic review it is concluded that the data points to a clear adverse effect of chronodisruption on metabolism, mainly of glucose and metabolic alterations and their expression as obesity are evident, the proposed dietary treatments need more evidence to be prescribed to adult.

Key words

Time restricted feeding, circadian rhythms, circadian misalignment, obesity, metabolism and adults.

1 Introducción

La obesidad, definida como exceso de grasa corporal, es un problema importante de Salud Pública (1) y una pandemia (1,2). Su prevalencia se ha multiplicado prácticamente por 2 desde 1980 en más de 70 países (3). En 2015, casi 604 millones de adultos eran obesos a nivel mundial (4).

La obesidad se asocia a comorbilidades tales como la Dislipemia, Síndrome Metabólico (SM) (5) Hipertensión, Diabetes Mellitus II (DMII) (1,5), la Hipercolesterolemia, el aumento de la incidencia de determinados tipos de cáncer y otros problemas de salud (1). La obesidad, multiplica por 3 el riesgo de muerte súbita frente a los individuos no obesos, por 2 el de padecer enfermedad cardiovascular y es 93 veces más probable que se desarrolle una DMII si el Índice de Masa Corporal (IMC) supera el valor de 35 (1).

El exceso de grasa corporal crece en paralelo al SM -presencia simultánea de alteraciones metabólicas e inflamatorias como la Resistencia a la Insulina (RI), la Hipertensión Arterial (HTA), niveles elevados de triglicéridos y bajos de HDL colesterol- multiplicando el riesgo de desarrollo de la DMII por 5 y aumentando el riesgo de Esteatosis Hepática (2).

Actualmente la OMS estima que la prevalencia mundial de Diabetes Mellitus (DM) en personas mayores de 18 años es de 422 millones (6,7), aumentando su prevalencia en un 3.8 % desde 1980.

Otro efecto de la alteración metabólica es la Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico (EHGNA). Es la patología hepática más frecuente a nivel mundial, con una prevalencia que se estima alrededor del 24-25% (8). En 2015 se cuantificaron 83.1 millones y se pronostica que en el año 2030 supere los 100 (9).

Entre el gran número de factores de riesgo que se asocian a la obesidad, la dieta juega un papel fundamental. No obstante, en los últimos años se está investigando la importancia no solo de lo que ingerimos, sino también en el momento del día que lo hacemos. En la sociedad actual, el ser humano suele tener un patrón de consumo de al menos 3 ingestas/día, siendo un comportamiento históricamente reciente (3), que junto con un exceso de alimentos y un estilo de vida sedentario conducen a menudo a desarrollar problemas metabólicos como la RI, la excesiva acumulación de grasa visceral, etc (10).

Estudios prospectivos recientes han demostrado un aumento significativo de manifestaciones, alteraciones y patologías diversas, como niveles de colesterol total (CT) y LDL colesterol elevados (11), obesidad (12,13) y DMII -aunque en este último caso hay estudios con resultados encontrados- ante una alta frecuencia de consumo de alimentos (≥ 6 /día) frente a una baja frecuencia (1-2/día) (3). El estudio de Kahleova et al en 2017 (14) encontró sobre una muestra de 50660 individuos adultos que aquellos individuos que hacían 1-2 ingestas/día presentaban un IMC más bajo en comparación con los que realizaban 3 ingestas/día.

Para hacer frente a los periodos de ayuno disponemos de órganos como el hígado o el tejido adiposo que utilizamos como despensas energéticas, permitiendo periodos prolongados sin ingesta de alimentos (10). Dándose la evolución de los sistemas metabólico, endocrino y nervioso de manera que permiten un gran rendimiento a nivel físico y mental durante los periodos de ayuno (10).

Estudios recientes demuestran que la cronobiología está detrás de muchas manifestaciones y complicaciones del metabolismo y la obesidad. Los ritmos circadianos (RC) y el ayuno controlan el patrón de producción y liberación hormonal. Los tiempos de ingesta y/o los patrones de alimentación modifican la concentración de nutrientes en sangre, pudiendo actuar como una señal de anulación hormonal (15). La recíproca interacción entre el reloj circadiano y el metabolismo de los nutrientes sugiere que el patrón alimentario puede modificar la fase y la amplitud de los RC (15).

La insulina y el glucagón son producidos y segregados por el páncreas que regula la glucemia. Controlando la entrada de glucosa a nivel celular (insulina) y la liberación hepática de glucosa (glucagón) en función de si los niveles son demasiado altos o demasiado bajos respectivamente (15).

La leptina, segregada por el tejido graso en ciclos circadianos, juega un papel clave en la regulación del apetito y el peso corporal, suprimiendo el hambre. Teniendo a la insulina y el cortisol como estimuladores. Los individuos obesos tienen altos niveles circulantes de leptina (16). Por el contrario, la ghrelina es la hormona orexigénica que se secreta en el estómago, participando en la homeostasis energética. Suele aumentar durante el ayuno y disminuir después de la ingesta de alimentos, presentado generalmente unos niveles más bajos los individuos obesos (16).

El cortisol es una hormona esteroidea implicada en el metabolismo y la respuesta al estrés. Su producción y secreción es rítmica y controlada por el eje hipotalámico-hipofisiario y el sistema nervioso autónomo (15). Siendo un sistema regulado

negativamente por el propio cortisol en el hipotálamo y la hipófisis. Las células de la glándula suprarrenal, donde finalmente se secreta el cortisol, también disponen de relojes para el influir temporalmente en la producción y liberación de la hormona (15).

El metabolismo se organiza en periodos de 24 horas (17) a través de los RC que se encuentran en todo ser viviente (18). Esto es debido a la evolución bajo los ciclos de luz y oscuridad donde existe un ritmo diurno predecible y robusto de disponibilidad de alimentos (19), permitiendo a los organismos optimizar la aptitud. Esta función metabólica y endocrina se sirve de los ritmos diarios para anticipar los cambios previsibles del medio ambiente (20), por ello la alimentación restringida en el tiempo (ART) puede sincronizar los RC y ser un factor de protección ante patologías metabólicas (21).

En individuos obesos y con normopeso la ART parece haber demostrado eficacia en la pérdida de peso y la mejora de indicadores de salud, como la RI y la reducción de factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (10). La ART durante la mitad del día, disminuyó el peso corporal, la insulinemia en ayunas, la RI, la dislipemia y el estrés oxidativo (10). Siendo la sensibilidad a la insulina, la respuesta de las células β y el efecto térmico de los alimentos más altos durante la mañana que durante la tarde o la noche. Esto sugiere que el metabolismo está optimizado para recibir alimentos durante la mañana. El ART también disminuye el hambre, el deseo y la capacidad de comer por la noche (22). Habiéndose relacionado las ingesta tardías con un mayor riesgo de obesidad y CT elevado (3,23).

La Cronodisrupción (CD) o desalineación circadiana describe una variedad de circunstancias, como los horarios no sincronizados con el ciclo de luz/oscuridad, de sueño y vigilia o alimentación. Además puede implicar la desalineación del reloj central con los relojes periféricos (24). Pudiendo provocar obesidad (3,15,19,25), alteraciones en el metabolismo de la glucosa, de los lípidos, SM (15,19–21) y cáncer (15,21). Realmente la hora en la que ingerimos alimentos es uno de los principales factores que afectan a las diferentes funciones fisiológicas del metabolismo de la glucosa (17,25). De hecho, un estudio previo concluyó que comer tarde puede influir en el éxito de la terapia para bajar de peso (26).

El tratamiento farmacológico de enfermedades metabólicas conlleva habitualmente efectos secundarios. Restaurar un periodo de ayuno o el uso de dietas que lo simulen, podría ser un tratamiento eficaz para enfermedades crónicas (19). El ayuno intermitente (AI) parece demostrar, que puede proteger frente al SM (10), y tener una amplia gama de efectos sobre la acumulación de grasa y la HTA (19). Aunque no están claros los

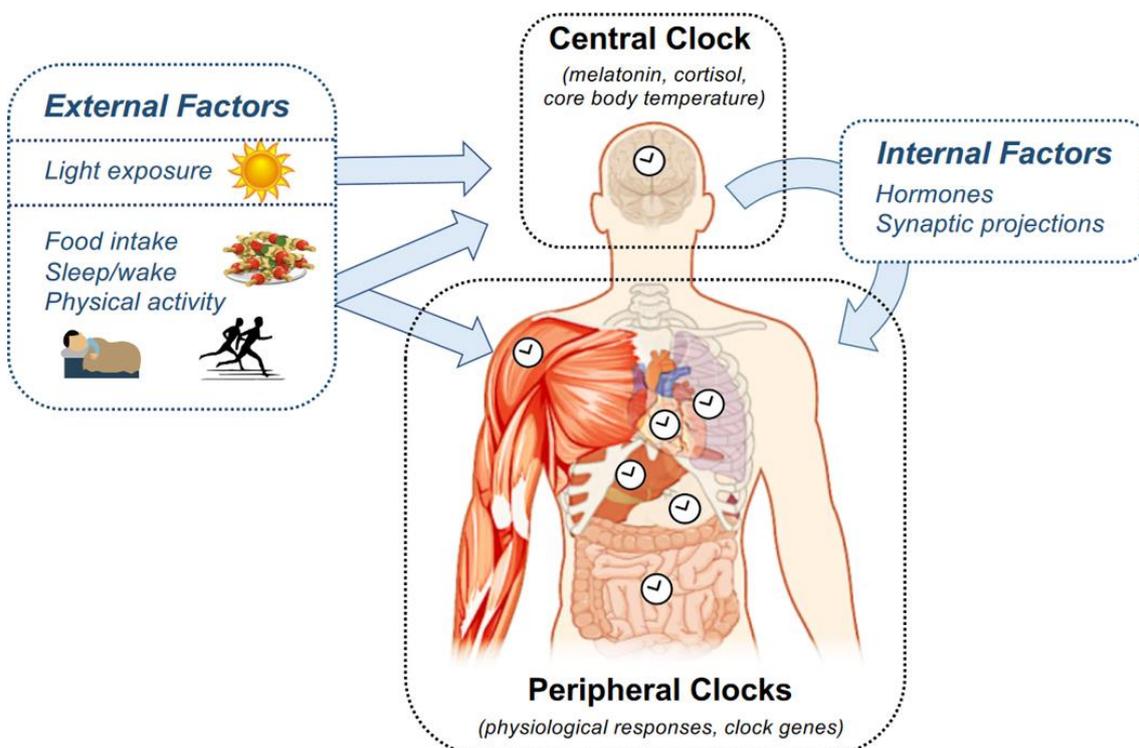
mecanismos, parece que promueven efectos coordinados y no la inhibición de enzimas específicas como los fármacos (19).

Existen dos mecanismos principales para establecer o restablecer la sincronía:

- A través del Núcleo Supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo -reloj circadiano maestro- (3,15,19,20), siendo su principal zeitgeber (sincronizador) los ciclos de luz y oscuridad (19,20). El NSQ sincroniza los relojes periféricos del resto del organismo a través de señales hormonales y humorales (15,20,21).
- El segundo es la respuesta a los tiempos de ingesta de alimentos en ciclos rítmicos, consecutivos y alternados con los tiempos de ayuno (21). Estos ciclos de alimentación y ayuno son uno de los principales zeitgeber de los relojes periféricos (15), llegando a liberarlos del control central del NSQ. Las horas de las ingestas y los tiempos de ayuno entre ellas, son críticos para reestablecer la ritmicidad circadiana y evitar la CD (21).

En la figura 1 se puede observar las interacciones entre los diferentes zeitgebers exteriores, los relojes centrales y periféricos.

Figura 1. Arquitectura del sistema circadiano. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018 Jul 1; 84:11–27.



El reloj maestro es el que ordena la ingesta de alimentos, el gasto de energía y la sensibilidad a la insulina. Los relojes periféricos llevan a cabo controles secundarios, como la absorción de glucosa por parte del intestino, la sensibilidad de los tejidos a la insulina por el reloj de los adipocitos y hepatocitos, y la secreción de insulina por las células pancreáticas (3). Durante la alimentación la insulina activa la vía anabólica y unas pocas horas de ayuno son suficientes para activar la vía de reparación y procesos catabólicos (19). En cada tejido, el oscilador autónomo celular y una parte del genoma responden indirectamente a la ingesta de alimentos y a los ciclos de luz y oscuridad (15). La desincronización de los genes reloj en el tejido adiposo se ha asociado con la obesidad (27), al igual que el momento de la ingesta tiene un papel crucial en su tratamiento y en la pérdida de peso (28).

Es habitual que una frecuencia baja de ingestas se asocie a un patrón de consumo irregular que podría favorecer el aumento de peso. Provocando un trastorno metabólico a través del aumento de las hormonas relacionadas con el hambre (3,29). No obstante un patrón de consumo regular con una frecuencia de ingestas baja puede disminuir el riesgo de aumento de peso (3,14). También se han detectado polimorfismos que pueden estar relacionados con la resistencia a la pérdida de peso, por el posible efecto en la modulación de los cambios metabólicos en la aplicación de dietas con restricción de energía (30). Los resultados de esta revisión bibliográfica sistemática sugieren que falta investigación en humanos sobre la duración óptima de la alimentación, el efecto de la ART y la frecuencia de las ingestas. Asimismo, pone en evidencia que hay diferentes protocolos desarrollados y múltiples variables para evaluar la afectación del metabolismo por la CD en su relación con la obesidad. Por último, destaca la falta de estudios en humanos con una muestra grande que incluya ambos sexos y más centrados en los plausibles y severos efectos de la CD en el organismo a través del metabolismo, expresado en la obesidad y repercutiendo en la salud del individuo y en la de la comunidad -Salud Pública-.

Este trabajo intenta exponer con claridad la evidencia disponible sobre el efecto de la CD en la obesidad y los mecanismos y procesos implicados en la relación, mostrando las posibles acciones para restaurar el desfase con los RC y favorecer la homeostasis del tejido adiposo. Pudiendo ser usado como tratamiento en la mejora de los problemas metabólicos y reducir la prevalencia de la obesidad.

2 Objetivos

2.1 Objetivo principal

Evaluar el efecto de la cronodisrupción o desalineación circadiana en el metabolismo y su posible relación con la etiopatogenia de la obesidad en individuos adultos.

2.2 Objetivos secundarios

2.2.1 Objetivo secundario 1

Determinar los principales mecanismos por los cuales la cronodisrupción afecta al metabolismo en individuos adultos.

2.2.2 Objetivo secundario 2

Exponer los procesos biológicos principales por los cuales la alteración del metabolismo es posible causa del aumento del tejido adiposo.

2.2.3 Objetivo secundario 3

Averiguar si la resincronización de los ritmos circadianos puede normalizar parámetros relacionados con el metabolismo del tejido adiposo y disminuir el porcentaje de grasa corporal en individuos adultos.

2.3 Preguntas investigables

- ¿La cronodisrupción puede ser una de las causas de la aparición de alteraciones metabólicas y obesidad asociada en individuos adultos?
- En individuos adultos obesos, con metabolismo alterado y cronodisrupción, ¿qué aspectos mejora poner en fase/resincronizar los ritmos circadianos?
- ¿Qué mecanismos subyacen, en individuos adultos, al efecto de la cronodisrupción o desfase de los ritmos circadianos sobre el metabolismo y la obesidad?
- ¿Qué procesos biológicos están detrás de la etiopatogenia de la obesidad a través del metabolismo?
- ¿Es posible en individuos obesos, normalizar el metabolismo y evitar la obesidad a través de la resincronización de los ritmos circadianos?

3 Metodología

He realizado una revisión sistemática en bases de datos médicas (PubMed, Scopus, Scielo, Cochrane y Embase) para analizar la evidencia científica disponible sobre el efecto de la cronodisrupción en el metabolismo y su papel sobre la etiopatogenia de la obesidad.

He utilizado la versión de 2015 de la declaración PRISMA (ver ANEXO 1) como guía durante la elaboración de la revisión bibliográfica sistemática, monitorizando el cumplimiento de los 17 ítems en las diferentes secciones.

3.1 Estrategia de búsqueda

3.1.1 Tipo de publicaciones

Para la búsqueda de información y evidencia científica he utilizado únicamente artículos de revistas científicas, específicamente: revisiones, ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), metaanálisis y revisiones sistemáticas.

3.1.2 Fuentes de información

He realizado una revisión de los últimos 10 años (desde 2/05/2010 hasta 2/05/2020) en las principales bases de datos electrónicas médicas: PubMed, Scopus, Scielo, Cochrane y Embase. Además, he utilizado varias búsquedas manuales de trabajos concretos que aparecían como referencias bibliográficas de artículos en la búsqueda original con las palabras clave utilizadas o sugerencias de las bases de datos como artículos similares.

3.1.3 Palabras clave

“Time restricted feeding” AND “circadian rhythms” OR “circadian misalignment” AND “obesity” AND “metabolism” AND “adults”.

He realizado la búsqueda usando lenguaje controlado DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Heading).

3.1.4 Filtros de búsqueda

Texto completo gratis, fecha de publicación inferior a 10 años (desde 2/05/2010 hasta 2/05/2020), realizados en humanos, en los idiomas inglés y español y los tipos de

estudios son: revisión, ensayo clínico, ensayo clínico aleatorizado (ECA), metaanálisis y revisiones sistemáticas.

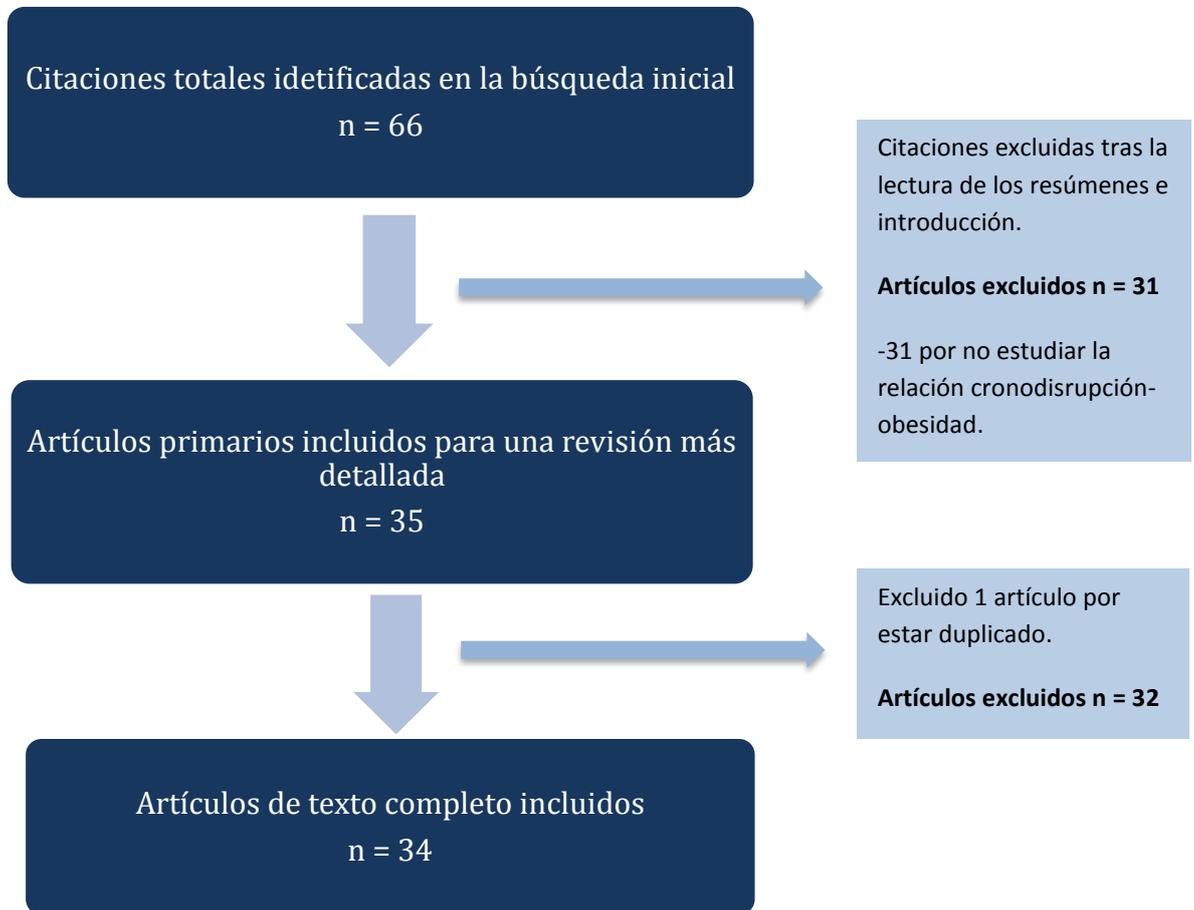
3.2 Criterios de inclusión

Estudios originales que investigaban la relación entre la cronodisrupción y sus efectos en el metabolismo y la obesidad que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- Los individuos que conforman la muestra de los diferentes trabajos son personas adultas definidas con el término “adults” en el lenguaje controlado MeSH con la siguiente definición traducida al español: “Una persona que ha alcanzado el pleno crecimiento o madurez. Los adultos tienen entre 19 y 44 años”.
- La obesidad definida como un Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30.0 kg/m²
- Los diseños de los estudios utilizados han sido: revisiones, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, ECAs y metaanálisis.
- La calidad de los ECAs se basó en la aplicación de los criterios de la declaración “CONsolidated Standard Of Reporting Trials” CONSORT en la versión de 2010 (31). Seleccioné únicamente los estudios de calidad alta o moderada, es decir, aquellos que superaban el 70% de la puntuación (dispone de 25 ítems, 12 de los cuales se han desdoblado, sumando en total 37) del checklist, lo cual implicaba superar los 26 puntos.
- La revisión incluía artículos escritos en los siguientes idiomas: inglés y español.

4 Resultados

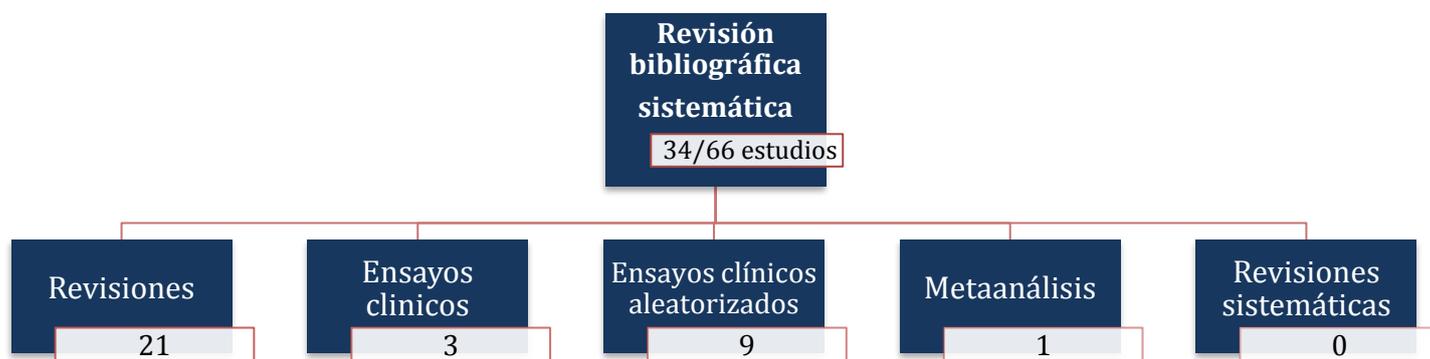
Figura 2. "Flow chart" del proceso de selección de artículos.



En la Figura 2 se representa el proceso de selección de artículos de la presente revisión sistemática. La búsqueda inicial devolvió 66 artículos, de los cuales:

- Eliminé 31 artículos tras la lectura del resumen y la introducción por no ser relevante para la relación entre la cronodisrupción y obesidad. Exploraban temas relacionados con los RC pero no estaban enfocados sobre el metabolismo y la obesidad.
- Eliminé 1 artículo por encontrarse duplicado.

Figura 3. Diagrama de clasificación de artículos.



Los 34 artículos finales que se incluyeron en la revisión bibliográfica se publicaron entre julio de 2010 y agosto de 2019. La tipología (según su diseño) una vez clasificada se muestra en la Figura 3 y fue la siguiente:

- 21 revisiones.
- 3 ensayos clínicos (no aleatorizados).
- 9 ECAs
- 1 metaanálisis

Tal y como se muestra en la Tabla 1, los estudios seleccionados se realizaron en los siguientes países o grupo de ellos: Europa, España, Francia, Japón, EE.UU, Israel, Reino Unido, Países Bajos, Canadá, Australia, Alemania e Italia; las edades de los participantes quedan comprendidos entre los 19 y los 44 años según los propios criterios de inclusión y la duración de los ensayos clínicos y/o del tratamientos se mueven en la horquilla de 1 hasta 37 días.

Tabla 1. Resumen de las características de los artículos incluidos en la revisión.

Autor/es	Año	Diseño	País	nº partic.	T. interv.	Grupo trat.	Variables
Longo V, Panda S.	2016	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Manoogian E, Panda S.	2017	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Jamshed H. et al	2019	ECA	EE.UU.	11	4 días	2	Glu, CT, HDL, LDL, TG, I, C, GH, HOMA-IR, AGL, β-hidroxitirato, proteínas de unión a IGF-1, IGFBP-1 e IGFBP-3; BMAL1, CRY1, CRY2, RORA y PER1.
Sutton EF. et al	2018	ECA	EE.UU.	8	37 días	2	AS y ES según EAV, Glu, CT, TG, HDL, LDL, I, L, G, Ad; PYY, GLP-1, 8-isoprostano, IL-1β, IL-6, MCP-1 y TNF-α.
Paoli A. et al	2019	Revisión	España/EE.UU	-	-	-	-
Poggiogalle E. et al	2018	Revisión	Italia/EE.UU.	-	-	-	-
Stockman MC. et al	2018	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Potter GD. et al	2016	Revisión	Reino Unido	-	-	-	-
Oosterman JE. et al	2015	Revisión	P. bajos/Canadá	-	-	-	-
Kessler K, Pivovarova-Ramich O.	2019	Revisión	Alemania / Reino Unido	-	-	-	-
Skene DJ. et al	2018	EC	EE. UU.	14	3 días	2	Metabolómica (132 metabolitos), M, C y PER3.
Dierickx P. et al	2018	Revisión	P. bajos/EE.UU.	-	-	-	-
Morris CJ. et al	2015	EC	EE.UU.	14	8 días	2	M, C, GH, Glu, I, péptido-C, AGL, TG, CI y PSG.
Morris CJ. et al	2012	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Qian J. et al	2019	ECA	EE.UU.	14	4 días	2	H, A y PA según EAV y G.
Gamble KL. et al	2014	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Sunderram J. et al	2014	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Hutchison AT. et al	2017	Revisión	Australia	-	-	-	-
Morris CJ. et al	2016	ECA	EE.UU.	9	3 días	2	M, I, Glu y PSG

Sharma A. et al	2017	ECA	EE.UU.	12	3 días	2	Glu, I, GL, péptido-C
Bailey SM. et al	2014	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Dashti HS. et al	2015	Metaanálisis	Europa	-	-	-	-
Froy O, Miskin R.	2010	Revisión	Israel	-	-	-	-
Hanlon EC. et al	2016	ECA	EE.UU.	14	4 días	2	C, L, G, PSG, MdC (4 ítems) según EAV, 2-GA, CB1, CB2, 2-OG y Lip.
Perelis M. et al	2015	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Feng D, Lazar MA.	2012	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Gamble KL, Young ME.	2013	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Duez H, Staels B.	2010	Revisión	Francia	-	-	-	-
Hong SH. et al	2014	Revisión	EE.UU.	-	-	-	-
Bo S. et al	2015	ECA	Italia	20	1 día	1	TMR, AGL, Glu e I.
Iwakura H. et al	2015	Revisión	Japón	-	-	-	-
Hibi M. et al	2013	ECA	Japón	13	13 días	2	P, CC, MG, A según EAV, GET, RQ, oxidación de Lip. e HC, Glu, TG, I, CT, LDL, HDL, AGL, TSH, T3, T4 y PG.
Chamberland JP. et al	2013	EC	EE.UU.	6	3 días	2	Expresión ARNm de Q y CMKLR1, Q, L, TNFR1, I, AGL e IFG-1
Lucassen EA. et al	2013	ECA	EE.UU.	126	14 días	1	DS, A, P, circunferencia de cuello y cintura, Glu, CT, TG, HDL, LDL ACTH, C e I.

Leyenda Tabla 1: Grupos de intervención: los tratamientos consisten en someter a CD de forma forzada (simulación en laboratorio) a uno de los grupos de la muestra, para valorar cada estudio las variables de su protocolo, excepto: condiciones de normalidad y restricción de sueño para valorar el sistema endocannabinoide en el caso de Hanlon EC. et al 2016. Comida isocalórica en mañana o tarde para valorar TMR en el caso de Bo S. et al 2015. Ayuno completo de 3 días y administración de L o placebo para valorar afectación de Q en el caso de Chamberland JP. et al 2013 y protocolo de sueño de 14 días y de ingesta dietética de 3 días para valorar el cronotipo frente al comportamiento alimentario y el sueño en el caso de Lucassen EA. et al 2013. **Nomenclaturas:** glucosa (Glu), colesterol total (CT), colesterol-HDL (HDL), colesterol-LDL (LDL), triglicéridos (TG), Ácidos Grasos Libres (AGL). **Hormonas:** insulina (I), glucagón (GL), cortisol (C), melatonina (M), Leptina (L), Ghrelina (G), Adiponectina (Ad), Hormona de Crecimiento (GH), Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), Triyodotironina (T3) y Tiroxina (T4), Progesterona (PG), Quemerina (Q) y Adrenocorticotropa (ACTH). Factor de crecimiento Insulínico 1 (IFG-1), índice Homma de resistencia a la insulina (HOMMA-IR), Calorimetría Indirecta (CI), Polisomnografía (PSG), Tasa Metabólica en Reposo (TMR), Peso (P),

Altura (A), Composición Corporal (CC), Masa Grasa (MG), Gasto Energético Total (GET), Coeficiente Respiratorio (RQ), Lípidos (Lip), Hidratos de Carbono (HC), Duración del Sueño (DS), Apetito Subjetivo (AS), Encuesta de Salida (ES), Hambre (H), Apetito (A), Preferencia Alimentaria (PA), Motivación de Comer (MdC), Escala Analógica Visual (EAV). Citoquinas inflamatorias: IL-1 β , IL-6, MCP-1 y TNF- α - Genes: BMAL1, CRY1, CRY2, RORA, PER1, PER3, CMKLR1 y TNFR11. Receptores cannabinoides: CB1, CB2, 2-araquidonoilglicerol (2-AG) y 2-oleoilglicerol (2-OG).

Respecto a la calidad de los ECAs incluidos en la presente revisión, ha sido evaluada mediante los criterios de la declaración CONSORT en su versión de 2010, en la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos para los ECAs. El 100% de los estudios han superado la puntuación mínima de 26 puntos, superando así el 70% de los ítems del checklist que se definió como estudios de media y alta calidad.

Tabla 2. Tabla de puntuación en checklist CONSORT 2010 para ECAs.

Autor/es	Año	Diseño	Puntuación checklist	Resultado final
Jamshed H. et al	2019	ECA	31 / 37	incluido
Sutton EF. et al	2018	ECA	36 / 37	incluido
Quian J. et al	2019	ECA	30 / 37	incluido
Morris CJ. et al	2016	ECA	29 / 37	incluido
Sharma A. et al	2017	ECA	30 / 37	incluido
Hanlon EC. et al	2016	ECA	30 / 37	incluido
Bo S. et al	2015	ECA	33 / 37	incluido
Hibi M. et al	2012	ECA	30 / 37	incluido
Lucassen EA. et al	2013	ECA	31 / 37	incluido

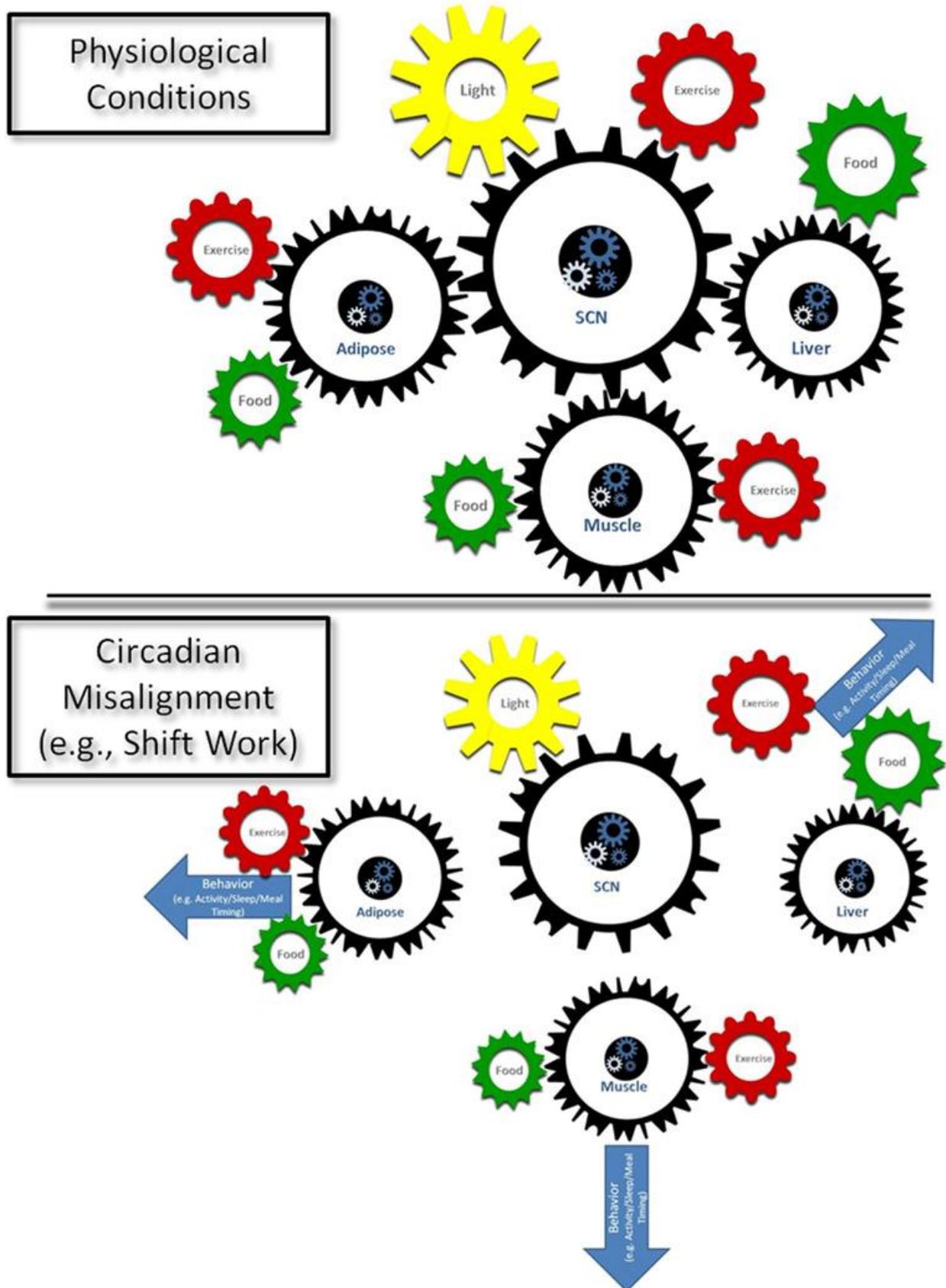
Leyenda tabla 2: La puntuación se ha obtenido asignando el valor 1 al cumplimiento del ítem y 0 al incumplimiento, independientemente que este se halle desdoblado en subapartado “a” y “b” o no. Si el ítem no es aplicable al estudio se ha valorado como 1 para no reducir la puntuación. Posteriormente se ha sumado la puntuación de cada ítem, anotándola en la columna de “puntuación checklist” y se ha indicado “incluido” o “excluido” en la columna de “resultado final” en función de si la puntuación total igualaba los 26 puntos o no respectivamente.

4.1 Principales disruptores de los RC

15 estudios incluidos en la revisión bibliográfica exponen 7 tipos de disruptores - trabajo a turnos o nocturno (32–41), cronotipo vespertino (42,43), ciclos de actividad y descanso (35), edad (15), falta o mala calidad de sueño (34,40,44,45), dietas altas en grasa y/o azúcar (46–49) e ingestas abundantes en la tarde/noche u horarios de ingestas y/o patrones alimentarios (3,32,34,41)-. Manoogian E. y Panda S. concluían el 2017 (15) que los RC circadianos eran esenciales para la salud. Siendo los patrones de alimentación y sueño erráticos de la sociedad moderna 2 contribuyentes a la CD.

La figura 4 muestra la alineación y desalineación circadiana o CD y los posibles disruptores o zeitgebers (sincronizadores).

Figura 4. Esquema que representa la alineación y desalineación circadiana. Gamble KL, Young ME. Metabolism as an integral cog in the mammalian circadian clockwork. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2013;48(4):317-331. doi:10.3109/10409238.2013.786672.



4.1.1 Trabajo por turnos o nocturno

El trabajo por turnos o nocturno es el disruptor circadiano que ha resultado más veces estudiado dentro de la revisión bibliográfica. Un total de 10 (32–41) trabajos lo expusieron en sus conclusiones.

Hutchison AT. et al en su revisión de 2017 (32) indicaba que el trabajo por turnos, además de la ingesta de cantidades importantes por la noche, perjudicaba la tolerancia a la glucosa (40), siendo un disruptor circadiano. El ECA de Morris CJ. et al de 2016 (33) exponía que la CD típica de los trabajadores por turnos era capaz, por si misma, de disminuir la tolerancia a glucosa y que podía afectar a la función de las células β .

El trabajo de revisión de Bailey SM. et al de 2014 (34) mostraba como los trabajadores por turnos nocturnos y la CD implícita, tenían mayor riesgo de obesidad (37), DMII y enfermedad cardiovascular. El estudio no aleatorizado de Skene DJ. et al de 2018 (35) asociaba los trabajadores por turnos con un riesgo elevado de disfunción renal, trastornos gastrointestinales y metabólicos. Al igual que la revisión de Morris CJ. et al de 2012 (36) exponía el trabajo por turnos como un tipo de CD y un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

El ECA sobre una muestra de enfermeras con turno rotativo de Sharma A. et al de 2017 (38) mostraba una alteración de la tolerancia de la glucosa y afectación de la función de las células β . Por su lado, Gamble KL y Young ME. en su revisión de 2013 (39) explicaban como la CD era producida indudablemente por los trabajos a turnos, pudiéndose percibir en la desalineación de los ritmos de melatonina y cortisol. Finalmente, las condiciones de CD crónicas de los trabajadores por turnos junto a la falta de sueño eran asociados por Bo S. et al en su ECA de 2015 (41) a mayor riesgo de obesidad y enfermedades cardiometabólicas.

4.1.2 Cronotipo vespertino

Solo encontramos 2 estudios en la revisión bibliográfica que analicen los cronotipos. La revisión de Potter GD. et al de 2016 (43) expone que es necesario conocer el cronotipo del individuo para una nutrición personalizada e intentar reducir la prevalencia de enfermedades crónicas. Lucassen EA. et al en su ECA de 2013 (42) observaba que los individuos vespertinos, frente a los matutinos, consumían el doble de calorías después de las 20h y tenían un IMC más alto. La apnea del sueño era dos veces más común entre los individuos vespertinos, independientemente del IMC y de la circunferencia del cuello. Además, en condiciones de rutina constante, los individuos vespertinos están

más alerta alrededor de las 22.30h. mientras que los matutinos lo hacen mucho antes, alrededor de las 13h.

4.1.3 Ciclo de descanso y actividad

Únicamente el trabajo no aleatorizado de Skene DJ. et al de 2018 (35) relataba que el estudio proporcionaba evidencia que la mayoría de los ritmos observados fueron impulsados por señales externas, entre los que se encontraban los ciclos de descanso y actividad que pueden ser un disruptor en función del estado de fase con el resto de RC.

4.1.4 Edad

Según la revisión de Manoogian E. y Panda S. de 2017 (15) los RC disminuyen de forma natural con la edad y Kessler K. y Pivovarova-Ramich O. en su revisión de 2019 indicaban que la ART era una herramienta interesante en la prevención de trastornos metabólicos cobrando mayor importancia en la sincronización de RC en personas mayores.

4.1.5 Falta o mala calidad del sueño

La revisión bibliográfica consta de 4 estudios (34,40,44,45) que planteaban la falta de sueño o su mala calidad como cronodisruptor.

El trabajo de revisión de Bailey SM et al en 2014 (34) citaba el trabajo Buxton et al de 2012 donde la falta de sueño junto a la CD producía en adultos sanos disminución de la tasa metabólica y aumento de glucemia posprandial. En el mismo sentido, el metaanálisis de Dashti HS. et al de 2015 (44) donde se revisan 15 cohortes de población europea, exponía como un sueño suficiente (normal entre 7 y 9 h) es la recomendación para reducir los trastornos metabólicos en las variantes genéticas estudiadas.

El ECA de Hanlon EC. et al de 2016 (45) mostraba como la falta de sueño inducía mayor actividad del sistema endocannabinoide, provocando un aumento hedónico de la ingesta de comida apetitosa por la tarde, con consecuencias adversas sobre la homeostasis energética y la regulación del peso. Su protocolo de 4 noches de restricción moderada de sueño hizo que los individuos fueran menos capaces de inhibir la ingesta de bocadillos sabrosos a pesar de haber ingerido el 90% de sus necesidades calóricas diarias 1 ó 2 horas antes. También refería que en múltiples estudios la falta de sueño provocaba aumento de la concentración de ghrelina y disminución de los niveles y/o amplitud del ritmo de la leptina.

Finalmente, la revisión de 2010 de Duez H. y Staels B. (40) indicaba que la disminución de la duración o la baja calidad del sueño suele presentarse en los trabajadores por turnos, viajeros (jet lag) o pacientes con apnea obstructiva del sueño y que provoca una reducción de la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y aumenta el hambre y el apetito. Teniendo efectos nocivos sobre la homeostasis de la glucosa y el peso corporal.

4.1.6 Dietas altas en grasa y/o azúcar

Entre los trabajos de la revisión bibliográfica se hallaron 4 (46–49) que mostraban la dieta alta en grasa y/o azúcares como disruptor circadiano. Los niveles sanguíneos elevados podían afectar a los relojes de los tejidos encargados de monitorizar los nutrientes, alterando su expresión genética.

Oosterman JE. et al en su revisión de 2015 (46) exponía que los estudios parecían haber demostrado que la ingesta alta de grasas y azúcares podía alterar la expresión del gen reloj de los tejidos periféricos y el central. Los niveles elevados de AG y glucemia podían afectar a varios mecanismos de detección de nutrientes y estos afectar a los RC. Las alteraciones dependientes de la alimentación en la expresión rítmica de PPAR α , acaban provocando CD entre los relojes periféricos y central. En su ensayo clínico no aleatorizado, Morris CJ. et al en 2015 (47) exponía como los niveles plasmáticos elevados de AGL podían disminuir: la tolerancia a la glucosa, su oxidación y la sensibilidad a la insulina.

Sunderram J. et al en su revisión de 2014 (48) mostraba que mantener los ritmos de alimentación naturales amortiguaba la alteración metabólica provocada por una dieta rica en grasas, mejorando su vez las oscilaciones de los componentes del reloj circadiano hepático. Según otra revisión, esta vez en 2012 de Feng D. y Lazar MA. (49), una dieta alta en grasa alarga el periodo circadiano y disminuye la oscilación del reloj, mostrándose como un disruptor.

4.1.7 Horario de ingestas/patrones de alimentación

4 trabajos (3,32,34,41) en la revisión bibliográfica exponían la ingesta de un número importante de Kcal, el porcentaje sobre la ingesta total en horarios de tarde o noche y los patrones alimentarios aberrantes como disruptores circadianos.

La revisión de Hutchison AT. et al de 2017 indicaba que la ingesta de cantidades importantes (32), o la mayoría de Kcal según Bailey SM. et al (34), por la noche, producían alteraciones metabólicas. En individuos con DMII comer una mayor cantidad de alimentos más temprano puede ayudar a un mejor control glucémico. También

exponía que consumir más de 1/3 de la ingesta diaria de energía en la cena conllevaba el doble de riesgo de obesidad, comparado con la misma ingesta antes de las 12h. Comer después de las 15h era predictivo de menor pérdida de peso y empeoramiento en la sensibilidad a la insulina.

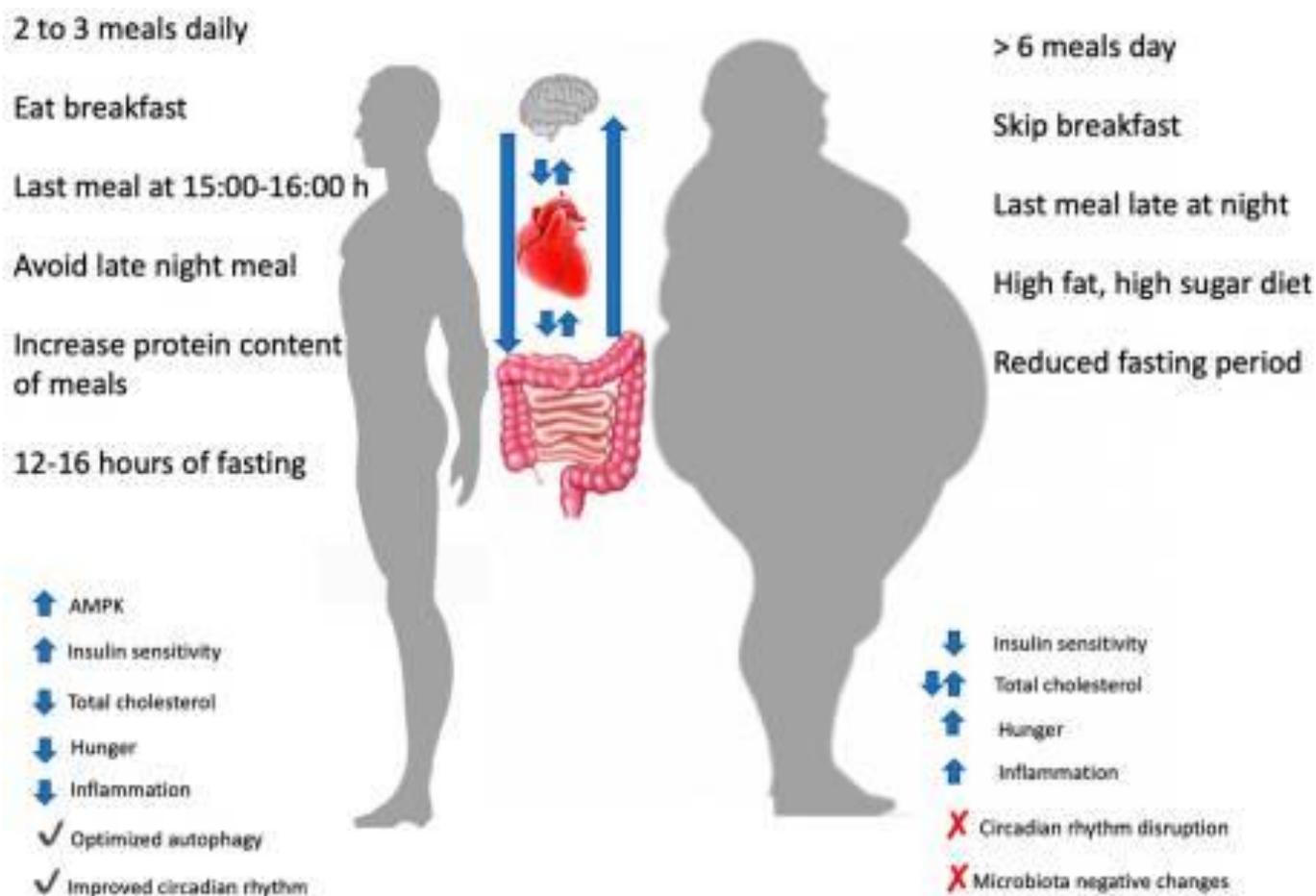
Paoli A. et al en su revisión de 2019 (3) exponía la posible aportación de beneficios fisiológicos de consumir una mayor parte de energía más temprano, incluyendo muchas veces el desayuno, en comparación de hacerlo en la tarde/noche. Este planteamiento permite comer desde el desayuno hasta media tarde. Aunque también pueden darse los beneficios alargando el periodo de ayuno diario más allá de las horas de sueño. Finalmente concluía que estas estrategias podían no ser factibles para muchas personas debido al cambio en los patrones tradicionales de alimentación que implica.

Los resultados del ECA de Bo S. et al de 2015 (41) indicaban que el momento de la ingesta de alimentos en sí mismo, afecta a las respuestas termogénicas y metabólicas de los alimentos consumidos. La Termogénesis Inducida por la Dieta (TID) fue mayor después de la ingesta de la comida en contraposición con la cena. También refería que varios estudios parecen haber demostrado que consumir gran parte de la ingesta energética diaria en la noche, se asocia a mayor riesgo de obesidad, hiperglucemia, dislipemia, SM, EHGNA y cardiovasculopatías.

En la figura 5 se muestran los efectos de los diferentes horarios, frecuencias de ingestas y periodos de ayuno y sus posible consecuencias.

Figura 5. Efectos de diferentes horarios de comidas y frecuencia en diferentes variables.

Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The influence of meal frequency and timing on health in humans: The role of fasting [Internet]. Vol. 11, Nutrients. MDPI AG; 2019.



4.2 Efecto de la CD sobre los principales marcadores metabólicos

En la revisión bibliográfica se encontraban 15 estudios que exploraban los efectos de diferentes tipos de CD sobre los marcadores metabólicos que habían estudiado.

10 de los estudios (17,32–34,36,38–40,47,50) exponían alteraciones de la glucosa, como aumento de la concentración sanguínea, (17,34,36,38–40,50); disminución de la tolerancia (32,47) o reducción de la oxidación (47). En la revisión de 2014 Gamble KL. et al (51) mostraba el desacople entre las concentraciones de glucosa y de insulina. 6 trabajos mostraban alteraciones de la insulina (32,33,36,39,40,47), como aumento de la concentración sanguínea (36,39) y disminución de la sensibilidad (32,33,40,47). 4 de los artículos exponían alteraciones del metabolismo lipídico (32,39,47,52), como aumento de AGL (47), aumento de la concentración de TG plasmáticos (39), aumento de los TG en el hígado (32), aumento de CT y LDL y reducción de la oxidación de grasas

(52). 4 de los trabajos mostraban alteraciones de las concentraciones de hormonas relacionadas con el hambre y/o el metabolismo (36,37,39,45), como la disminución de la concentración de leptina o de su ritmo (36,39,45), aumento de la concentración de ghrelina o ghrelina activa GA (37,45) y desfase de 180° del ritmo de cortisol (39).

Más concretamente, Morris CJ. et al en su revisión de 2012 (36) exponía un aumento de la PA, además de una reducción de leptina y un aumento de la glucemia y la insulinemia. La revisión de Skene DJ. et al en 2018 (35) mostraba la prácticamente inversión de los ritmos de 62 de los 132 metabolitos estudiados. El ECA de Hibi M. et al de 2013 (52) informaba del aumento del cociente respiratorio, además de la reducción de la oxidación de grasa y del aumento de CT y LDL.

En 2016 Morris CJ. et al en su ECA (33) y un año más tarde Sharma A. et al en otro ECA (38) encontraron que la CD podía afectar a la función de las células β , además de reducir la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad de la insulina.

Bailey SM. et al en su revisión de 2014 (34) exponía niveles elevados de biomarcadores de inflamación y reducción de la tasa metabólica, además del aumento de la glucemia y de la insulinemia.

Una forma de CD reflejada en un comportamiento como cenar tarde ($\geq 20h$) conllevaba una glucemia elevada durante gran parte de las horas de sueño, pudiendo tener consecuencias metabólicas desfavorables como la alteración de la oxidación de las grasas (50). El mismo trabajo de Jamshed et al de 2019 reflejaba que los picos de glucemia y por ende la glucemia en 24h podría mejorarse con ingestas consecutivas (antes de terminar la digestión de la anterior).

4.3 Patologías asociadas a la CD

La CD se ha relatado como posible causa de múltiples enfermedades crónicas relacionadas con el metabolismo como: obesidad (17,34,39,41,45,53), DMII (15,17,34,35,39,45,47,53), dislipemias (34,41), SM (35,41,53), EHGNA (41) enfermedades cardiovasculares (15,34,39,41,45), disfunción renal (35), trastornos gastrointestinales (35,39) y cáncer (15,39).

4.4 ¿Se debe considerar el metabolismo un componente integral del reloj circadiano?

Según los datos mostrados por los 3 estudios de la revisión bibliográfica que desarrollaban el tema, la bidireccionalidad y la influencia del reloj circadiano y el metabolismo se podría llegar a considerar que están integrados en un único sistema.

En condiciones normales (cronoalineación) los relojes periféricos y los ciclos de ayuno/ingesta funcionaban juntos impulsando una expresión genética rítmica y las actividades metabólicas. Los cambios en los perfiles metabólicos inducidos por los ciclos de ayuno /ingesta podían afectar a los relojes periféricos, por lo tanto, había una potente interacción bidireccional entre el metabolismo y el sistema circadiano (49).

Posteriormente la revisión de Bailey SM. et al de 2014 (34) expone que no solo el reloj circadiano regula el metabolismo, sino que el metabolismo influye en el reloj, debiéndose considerar un componente integral del reloj.

Un año antes Gamble KL. y Young ME. en su revisión de 2013 (39) describía el sistema circadiano como 3 niveles sincrónicos: 1- El mecanismo básico de 24h dentro del reloj celular, 2- La sincronía de los relojes neuronales y periféricos en los diferentes tejidos y 3- La sincronía del comportamiento del individuo con el medio ambiente. Los 3 niveles implican el metabolismo, siendo los procesos metabólicos componentes integrales del reloj circadiano (39).

4.5 Efecto de la CD sobre las hormonas reguladoras del apetito

Muchas hormonas se secretan según RC, incluidas la insulina y el glucagón del páncreas, la adiponectina y la leptina de los adipocitos y la ghrelina del estómago (49). Froy o. y Miskin R. en su revisión de 2010 (54) añadían la corticosterona al listado de hormonas reguladas por RC.

4 de los trabajos de la revisión bibliográfica han tratado la ghrelina (hormona del hambre), otros 6 lo han hecho con la leptina (hormona de la saciedad) y el estudio no aleatorizado de Chamberland JP. et al de 2013 (55) estudió la quemerina. Resumiendo, se han encontrado asociaciones entre la CD y los niveles sanguíneos, tanto en la leptina, como en la ghrelina.

Los diferentes trabajos mostraron que el gasto energético y del apetito disponen de RC aunque los datos parecían indicar que no son impulsados por la ghrelina ni la leptina, según la revisión de 2018 de Poggiogalle E. et al (17).

La leptina veía reducidos sus niveles circulantes de forma significativa ante la presencia de CD (36). En cambio aumentaban, también significativamente, los niveles de ghrelina activa (GA) posprandiales en comparación con el estado de alineación circadiana, siendo también los niveles de GA más altos en la tarde, tanto en ayuno como posprandiales (37). Scheer et al en 2009 indujo CD en adultos sanos provocando disminución de la leptina y otros efectos metabólicos, citado por Bailey SM. et al en su revisión de 2014 (34). En la revisión de Gamble KL. et al de 2013 (39) se exponía como únicamente 3 ciclos de CD en días de 28h podía producir ritmos reducidos de leptina y desfases de 180° entre el ritmo del cortisol y el ritmo conductual del individuo. Froy o. y Miski R. en su revisión de 2010 (54) ya sugerían que la leptina estaba regulada por el reloj central y se habían comprobado picos en sus niveles durante la fase de sueño.

El ECA de Hanlon EC. et al de 2016 (45) relataba como en múltiples estudios la falta de sueño, que suele acompañar a la CD, aumentaba la concentración de ghrelina y disminuía los niveles y/o amplitud del ritmo de la leptina. La secreción de ghrelina es influenciada por los nutrientes, otras hormonas y el control neuronal, estos factores pueden interaccionar entre sí con los niveles de ghrelina, aunque no está claro que factores, solos o combinados, son los responsables de los cambios relacionados con las ingestas de alimentos y los niveles de ghrelina (56).

Según Chamberland JP. et al en su trabajo de 2013 (55) la quemerina en contraste con la leptina no mostraba oscilación día/noche. El ayuno, en cambio, afectaba drásticamente a los niveles circulantes, un ayuno de 72 horas reducía los niveles en un 42%. Su concentración circulante tampoco se pudo asociar a los niveles de insulina.

4.6 Influencia de las alteraciones del metabolismo y del sueño en la acumulación de tejido adiposo / aparición de obesidad

En la revisión bibliográfica se localizaron 5 trabajos (33,34,40,45,53) que profundizaban sobre los efectos en la obesidad de las alteraciones metabólicas y el déficit o baja calidad del sueño.

Concretando y según los datos evaluados de estudios genómicos, estudios de casos y controles y la investigación clínica la obesidad y otras enfermedades metabólicas se interrelacionan con la CD (53). Las alteraciones en la homeostasis de la glucosa y los lípidos provocados por la CD favorecían la acumulación de grasa y por tanto ayudan a que la obesidad se instaure en el organismo. También se vio que la falta de sueño activaba el sistema endocannabinoide (45) y este influía en la decisión de los alimentos de forma hedónica y la cantidad consumida por la tarde, con consecuencias adversas

en la homeostasis energética y la regulación del peso. Duez H y Ataels B. en su revisión de 2010 (40) también valoraban que la falta crónica de sueño tenía efectos nocivos sobre el peso corporal a través de la deficiente homeostasis de la glucosa, informando también de la existencia de varios polimorfismos en el gen del reloj que se asocian con el peso corporal.

La disminución de la tolerancia a la glucosa provocada por la CD puede estar mediada por dos mecanismos de insulina diferentes, el ECA de Morris CJ. et al de 2016 (33) así lo exponía indicando además que la CD podía reducir la sensibilidad a la insulina provocando la acumulación de tejido adiposo. Scheer et al provocó CD en adultos sanos y registró varias alteraciones metabólicas, llegando a presentar algunos individuos síntomas prediabéticos según se citaba en la revisión de Bailey SM. et al de 2014 (34).

4.7 Principales mecanismos por los cuales la CD afecta al metabolismo

10 estudios de la revisión bibliográfica han relacionado la CD con los efectos adversos que produce en el metabolismo: Manoogian E. y Pansa S. en su revisión de 2017 (15), Oosterman JE. et al en su revisión de 2015 (46), 3 estudios con Morris CJ. como autor principal en 2012, 2015 y 2016 (33,36,47), el ECA de Qian J. et al de 2019 (37), la revisión de Bailey SM. et al de 2014 (34), Perelis M. et al en su revisión de 2015 (53), la revisión de 2012 de Feng D y Lazar MA. (49) y la revisión de 2013 de Gamble KL y Young ME. (39).

Se planteaba el sistema circadiano a nivel molecular como un mecanismo de bucles de retroalimentación transcripcional y traduccional, siendo los relojes periféricos específicos de cada tejido los que podían arrastrar a los órganos para adaptarse a las fluctuaciones diurnas del medio ambiente (57). Los RC se ven alterados por las vías de retroalimentación entre las condiciones metabólicas y la dieta (53).

Así Poggiogalle E. et al (17) describieron que el sistema circadiano a través de los relojes maestro y periféricos, regulaban muchos componentes del metabolismo, como los glucocorticoides, la enzima proteincinasa estimulada por el AMP (AMPK), la síntesis de Ácidos Grasos (AG) y el CT; la gluconeogénesis hepática, la sensibilidad a la insulina y su secreción, la oxidación de AG y el gasto de energía. A su vez el horario de las comidas podía afectar al reloj maestro (SNQ) a través del aumento de la amplitud del ritmo de cortisol (34).

Los mecanismos por los cuales el ciclo de alimentación/ayuno afectaban al reloj circadiano eran los siguientes (19):

- Durante la ingesta se activa la vía insulina-pAKT-mTOR que impulsan los procesos anabólicos. En cambio, en pocas horas de ayuno se activan AMPK que impulsa procesos catabólicos y de reparación.
- La separación de procesos opuestos se asegura por la inhibición de la actividad de mTOR a través de AMPK.
- Las señales de ingesta provocan que mTOR fosforile dos enzimas -CK1 y GSK3- que a su vez fosforilan el componente PER del reloj circadiano, alterando su estabilidad.
- Las señales ayuno también afectan al reloj circadiano ya que AMPK fosforila el componente circadiano CRY promoviendo su degradación.

Se ha encontrado que la CD reduce significativamente los niveles de leptina (39) y aumentaba la PA durante la vigilia según Morris CJ. et al en 2012 (36) y según Bailey SM. et al en su revisión de 2014 (34), además reducía la tolerancia a la glucosa (33,36,47). En contraste, los niveles plasmáticos de AGL más altos pre y posprandiales a la hora de la cena y en comparación con el desayuno, pueden disminuir la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y reducir la oxidación de glucosa (47). También en el ECA de Morris CJ. et al de 2016 (33) se infería que la CD podía afectar a la función de las células β y reducir la sensibilidad a la insulina independientemente de la pérdida de sueño.

Oosterman JE. et al en su revisión de 2015 (46) mostraba que una ingesta alta en grasa o azúcares podía alterar la expresión del gen reloj en los tejidos periféricos y NSQ. Además, exponía como las alteraciones dependientes de la alimentación en la expresión rítmica del receptor PPAR α acababan provocando CD entre los relojes periférico y central.

La CD producida por el trabajo a turnos se expresa en la desalineación de los ritmos de melatonina y cortisol, controlados por el reloj central, frente al comportamiento de sueño/vigilia, provocando importantes consecuencias cardiometabólicas (39) que podían desembocar en acumulación de tejido adiposo.

La GA aumenta significativamente sus niveles posprandiales en estado de CD, según los datos arrojados por el ECA de Qian J. et al en 2019 (37) exponiendo que el control circadiano de los niveles de GA sea un mecanismo neuroendocrino para el RC del hambre.

4.8 Intervenciones con capacidad de resincronizar los RC

4.8.1 Momento óptimo de ingesta

11 de los trabajos incluidos en la revisión bibliográfica informaban sobre el mejor momento desde el punto de vista de los RC para llevar a cabo las ingestas, los beneficios haberlo hecho en la horquilla temporal estudiada y las posibles adversidades de no hacerlo.

Según la revisión de Paoli A. et al de 2019 (3) el consumo de la mayor parte de la energía más temprano, implicando muchas veces la ingesta del desayuno, puede aportar beneficios fisiológicos en comparación de hacerlos durante la tarde/noche. Poggiogalle E. et al en 2018 (17), basándose en los ritmos circadianos anabólicos, indicaba también que el momento óptimo para la ingesta era la mañana biológica y las primeras horas de la tarde. Gamble KL et al en su revisión anterior, en 2014 (51) mostraba un consenso según los estudios revisados por el cual el consumo de una cantidad inadecuada de Kcal en el final del día o durante la noche se asociaba a la CD y alteraciones metabólicas (34), ejemplificándolo con la asociación con la obesidad del Síndrome de Alimentación Nocturna (SAN). En la misma línea, Jamshed H. et al en 2019 indicaba que cenar a partir de las 20h conllevaba tener una glucemia elevada durante gran parte del sueño y Sunderram J. et al en 2014 (48) abogaban por optimizar los tiempos de alimentación para resincronizar los RC en pacientes con nutrición enteral.

El estudio del sistema cannabinoide y el sueño por parte de Hanlon EC. et al en 2016 (45) concluía que el consumo de más del 33% de la ingesta diaria de energía durante la noche se había relacionado con multiplicar por dos las probabilidades de ser obesos. La TID también se veía afectada por el momento de la ingesta siendo mayor después del consumo de la comida que de la cena, según el estudio aleatorizado de Bo S. et al en 2015 (41), donde también referenciaba que el momento de la ingesta influía en las estrategias de pérdida de peso, en el mismo sentido Hibi M. et al en su ECA de 2013 (52) sugería que comer durante la noche cambiaba el metabolismo de las grasas, aumentando el riesgo de obesidad y Luccassen EA. et al en otro ECA en 2013 sobre los cronotipos (42), mostraba como los individuos vespertinos consumían el doble de Kcal después de las 20h y tenían un IMC más elevado que los matutinos.

Por el contrario, Stockman MC. et al en su revisión de 2018 (58) exponían que a pesar de los posibles efectos beneficiosos sobre el peso la longevidad y el metabolismo, los estudios analizados variaban mucho su definición de AI y ponía en evidencia el desconocimiento sobre que individuos se podrían beneficiar más y cuál sería el tipo de alimentación restringida y momentos de ingestas más efectivos.

4.8.2 ART

9 de los 34 trabajos de la revisión estudiaron la influencia de la ART. Destacando que es una de las estrategias potenciales que, sin introducir cambios importantes en la dieta, podía tener fuertes efectos sobre una serie de factores implicados en el SM, enfermedades cardiovasculares, cáncer y posiblemente enfermedades neurodegenerativas. Otras estrategias podían ser el ayuno intermitente (AI) o los periodos de ayuno. Todas estas estrategias parecían que promovían efectos coordinados y no la simple inhibición de una enzima específica, como suelen hacer los fármacos para estas patologías (19).

La revisión de Kessler K. y Pivovarov-Ramich O. de 2019 (59) definía la ART como una herramienta interesante y fácil de adaptar en la prevención de los trastornos metabólicos. Skene DJ. et al en 2018 (35) y Gamble KL en 2014 (51) también la definían como estrategia de resincronización de los relojes periféricos en las vías metabólicas y endocrinas.

Jamshed H. et al en su ECA en 2019 (50) expuso como la ART con un periodo de ingesta de 6h y cena antes de las 15h elevó el LDL y el HDL por la mañana sin aumentar, en cambio, los TG ni AGL como sería esperable tras el ayuno, aunque si aumentó discretamente las cetonas circulantes a pensar de ser un ayuno a corto plazo. Finalmente enfatizaba que la mejora de la autofagia que producía la ART por los periodos de ayuno, protegían frente a enfermedades crónicas como la DMII, cardiovasculopatias, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Según el ECA de Sutton EF. et al de 2018 (22), cinco semanas de ART en hombres, con un periodo igual al trabajo que Jamshed et al, mejoraban la sensibilidad a la insulina, la capacidad de respuesta de las células β , la PA (50) y los niveles de estrés oxidativo, independientemente de la pérdida de peso y la ingesta de alimentos. También se ha referido mejora en resultados clínicos del peso corporal (50). Sutton et al concluían que este tipo de ART se mostraba eficaz para tratar la prediabetes y la HTA.

La revisión de Sunderram J. et al de 2014 (48) concluía que la disponibilidad rítmica de alimentos, como en el caso de la ART, restablece los relojes periféricos con un impacto positivo en la respuesta inmune, el estrés psicológico, los trastornos del estado de ánimo y amortiguaba las alteraciones provocadas por una dieta alta en grasas. En cambio, Hutchinson AT et al en su revisión de 2017 (32) aunque refiere que puede ayudar en la pérdida de peso y mejorar el control de la glucosa no veía disponible evidencia de buena calidad para recomendar ART.

Por último, Froy O. y Miskin R. en su revisión de 2010 (54) encontraron que la ART dispone de mayor capacidad que el AI para arrastrar la actividad hepática, la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca.

4.9 Efectos positivos de la resincronización de RC sobre el metabolismo y la obesidad

De los 34 estudios que acabaron formando parte de esta revisión bibliográfica, 11 trabajos (3,17,19,22,35,36,48,50,51,54,59) han informado sobre los efectos positivos en el metabolismo y la obesidad al resincronizar los RC.

6 de los trabajos (19,22,35,50,51,59) exponían los efectos positivos de la ART como estrategia potencial de resincronización en los relojes periféricos y RC. Con efectos coordinados sobre el metabolismo y mejora de marcadores metabólicos, PA y obesidad; ya que es un tipo de AI diario sincronizado con los RC. Paoli A. et al en su revisión de 2019 (3) también describía la ART y sugería su importante influencia en la salud óptima. Según otra revisión de 2018 de Poggiogalle E. et al (17), hacer las ingestas alineadas con los RC durante el día, parecía mejorar la glucemia y facilitar la pérdida de peso.

Morris CJ. et al en su revisión de 2012 (36) indicaba que un tratamiento adecuado en la prevención de problemas metabólicos provocados por la CD podía ser la resincronización ajustando los horarios de ingesta. Estando en fase el ciclo conductual y los RC los niveles hormonales estaban controlados adecuadamente. Por otro lado, Sunderram J. et al en su revisión de 2014 (48) mostraba que sí la disponibilidad de alimentos es rítmica, la fisiología y el comportamiento también lo serán, para sincronizarse con la disponibilidad de alimentos, restituyendo los relojes periféricos. Los datos extraídos de la revisión de 2010 de Froy O. y Miskin R. (54) sugerían que la regulación nutricional de los relojes periféricos tenían un importante papel en la coordinación de oscilaciones metabólicas ya que sincronizaban los sistemas celulares y fisiológicos.

5 Discusión

Según los datos que se desprenden de la presente revisión bibliográfica parece demostrado que los ritmos circadianos (RC) juegan un papel importante en múltiples vías metabólicas y el sistema endocrino (17,49,54,56), que ayudan al organismo a anticiparse a los periodos de luz/oscuridad, actividad/descanso e ingesta/ayuno, permitiéndole afrontar procesos opuestos como anabolismo/catabolismo y optimizar el uso de la energía (40). El desfase entre los diferentes relojes endógenos (centrales y periféricos) y/o ciclos externos (luz/oscuridad, ingesta/ayuno...) produce cronodisrupción CD (15,34,46,51) que a su vez, a través de múltiples disruptores, puede afectar por varias vías al metabolismo (33,34,38–41,45,47–49,52) y constituir un factor de riesgo para el desarrollo de la obesidad en el adulto (32,34,36,37,39–42,45,51–53).

El metabolismo como parte integral del sistema circadiano, muestra una fuerte interacción bidireccional con los RC (34,39,53). Así, del mismo modo que la CD puede acabar produciendo enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes, etc. y estas pueden provocar CD. Son factores con una gran interrelación de reciprocidad entre ellos. El sistema endocrino y las hormonas también se ven afectados de forma contundente por la CD, ya que además de la insulina y el cortisol también afecta a la concentración de leptina y ghrelina (37).

En relación al efecto de la cronodisrupción o desalineación circadiana en el metabolismo, casi un tercio de los estudios incluidos en la presente revisión focaliza los efectos de la CD sobre el metabolismo de la glucosa con aumento de su concentración, disminución de su tolerancia u oxidación y el desacople entre glucemia e insulinemia (17,32–34,36,38–40,47,50). La insulina es otro factor decisivo, al que la CD altera su proceder normal, aumentando su concentración o reduciendo su sensibilidad (32,33,36,39,40,47).

La mayoría de los estudios parece que apuntan hacia un mejor control de los niveles de glucosa por la mañana biológica y las primeras horas de la tarde (3,47), debido a los RC que controlan muchos procesos (17). Lo cual lleva implícito que las horas tempranas sean el mejor momento para alimentarse (17). Se ha acumulado en paralelo, evidencia de que el consumo de un número importante de Kcal (34,51), un porcentaje elevado sobre las necesidades totales de energía (32,45) o un refrigerio en la tarde/noche (42) favorecen la CD, elevan la glucosa durante gran parte de las horas de sueño, favorecen la obesidad y dificultan la pérdida de peso.

Según la revisión de Manoogian E. y Panda S. de 2017 (15) la CD compromete el metabolismo y los procesos inflamatorios que a su vez provocan un aumento del riesgo de padecer enfermedades metabólicas. También se ha visto que la ART mejora los niveles y sensibilidad de insulina (22,50), la capacidad de respuesta de las células β (22) y que una glucemia elevada durante gran parte del sueño puede alterar la oxidación de las grasas (50). Esto provoca que el organismo detecte que hay energía disponible en forma de aumento de glucosa circulante, favoreciendo el no uso de las reservas grasas en los adipocitos.

Poggiogalle E. et al en su revisión de 2018 (17) nos muestra como el empeoramiento del control glucémico afecta de manera negativa al equilibrio energético y al control de peso. Unos años antes, Bailey SM. et al en su revisión de 2014 (34) expone el trabajo de Buxton et al de 2012 donde se mostraba una disminución de la tasa metabólica y un aumento de glucemia posprandial con un protocolo combinado de CD y falta de sueño. Por su parte Duez H. y Staels B. en su revisión de 2010 (40) muestran datos que indican que los componentes del reloj y los receptores nucleares integran las señales del metabolismo intermedio y del reloj circadiano, buscando optimizar la utilización y almacenamiento energético durante los ciclos de luz/oscuridad.

Estos datos nos llevan a hipotetizar que la mejora de la homeostasis de la glucosa y los lípidos debido a su interrelación como sustratos energéticos y el cuidado del sistema endocrino y los órganos relacionados con el proceso digestivo, pueden ayudar a regular el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo y evitar la obesidad en individuos adultos.

Según los datos analizados en la presente revisión, la resincronización de los ritmos circadianos puede normalizar parámetros relacionados con el metabolismo del tejido adiposo y disminuir el porcentaje de grasa corporal en individuos adultos. De forma independiente a los factores que intervengan o a las vías por las que se relacionen, parece evidente que tener los diferentes ritmos en fase podría conllevar una mejora importante en las alteraciones metabólicas que se producen por nuestra forma de vida, los horarios y la alimentación actual. Para ello, nuestros ciclos de actividad/descanso y alimentación/ayuno deberían estar alineados (36) con los ciclos de luz/oscuridad por los que se rigen principalmente los RC. Por lo tanto, la ART se perfila como la mejor forma de AI ya que está alineada con los RC (22,48,50,51) y en pocos años su uso podría disponer de más y mejor evidencia científica para poder usarla como tratamiento terapéutico y/o preventivo de las enfermedades crónicas relacionadas con el metabolismo (43), la obesidad y la pérdida de peso (17).

Es muy posible que el AI, por la mejora de la autofagia (50) y sobre todo la ART, con ventana de 6 h de periodo de alimentación y última ingesta a las 15 horas, tengan un gran potencial para sincronizar o resincronizar los relojes circadianos teniendo efectos positivos sobre las alteraciones del metabolismo y la obesidad (19,35,59). Modificar los hábitos de vida, incluyendo la alimentación podría ser una terapia muy efectiva ante la pandemia de obesidad actual. Los tratamientos que acotan los horarios de ingesta promueven efectos coordinados en lugar de inhibir una sola enzima, mecanismo por el que actúan los fármacos (19).

5.1 Limitaciones

En la actual revisión bibliográfica solo se han incluido 9 ECAs (22,33,37,38,41,42,45,50,52) y 3 ensayos clínicos no aleatorizados (35,47,55) sobre el total de 34 estudios finalmente incluidos. Las muestras de estos trabajos son muy pequeñas, entre 8 y 20 individuos a excepción de Lucassen EA. et al 2013 (42) que tiene una n=126. El resto de los estudios son revisiones y 1 metaanálisis.

Además, existe mucha variación entre los diferentes estudios en la definición de Ayuno Intermitente (AI), los protocolos, la diversidad de poblaciones y la duración. Planteando desconocimiento sobre que individuos se beneficiarían más y que forma de AI es más efectiva.

Me atrevería a decir que, aunque he realizado esfuerzos considerables para filtrar la búsqueda e intentar ofrecer solo estudios de calidad media/alta, los datos de los que se dispone solo apuntan a la posibilidad de que la AI y sobre todo ART puedan ser un método interesante en la lucha contra los problemas metabólicos, la obesidad y las dificultades de los métodos dietéticos tradicionales en la pérdida de peso.

5.2 Fortalezas

Es una revisión bibliográfica con un número considerable de estudios finales, un total de 34. Con tipología elegida (metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones, ECAs y estudios clínicos) buscando que los resultados puedan considerarse de media o alta calidad. Los ECAs incluidos han sido evaluados según los criterios de la declaración CONSORT 2010, al superar la puntuación establecida se han considerado de media y alta calidad.

En los resultados finales hay temas como los efectos de la ART o las patologías asociadas a la CD que obtienen resultados similares en un número importante de

estudios, lo que hace pensar que, el uso de la ART tenga aplicabilidad sustentada en evidencia científica de calidad en un futuro cercano.

Por último, reflejar la abundancia y homogeneidad de los datos que muestran como la CD afecta a diferentes vías metabólicas, sobre todo a la homeostasis de la glucosa, y produce acumulación de tejido adiposo y obesidad.

6 Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

La intervención que se propone a continuación pretende aportar datos de calidad sobre el posible efecto positivo de la Alimentación Restringida en el Tiempo (ART) -con ventana de 6 horas de ingesta y última toma de alimentación con aporte calórico a las 15h- y la Alimentación Restringida en el Tiempo con frecuencia de consumo Secuencial (ARTS) sobre las alteraciones metabólicas y la obesidad. Valorando a su vez si existen diferencias significativas entre sus respectivos efectos. Teniendo en cuenta los datos de 2017, -en la Encuesta Nacional de Salud en España (60) con un 17.73% de la población mayor de 18 años obesa y el ranking de los 52 países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) del mismo año donde España ocupa la posición 22ª en obesidad en mayores de 15 años con una prevalencia de 23.8%-, la presente intervención podría tener un gran impacto en la prevalencia de obesidad en nuestra sociedad. Además, ofrecería un tratamiento no farmacológico y de aplicación económica no costosa sobre la salud pública y de forma más concreta en la mejora de la salud metabólica, obesidad y comorbilidades asociadas.

6.1 Propuesta de ECA que estudie el efecto de la ART y la ARTS sobre los principales marcadores metabólicos y la obesidad

Partiendo de las evidencias disponibles en la literatura y en concreto del trabajo de Jamshed H. et al de 2019 (50) que demuestra que los picos de glucosa se pueden evitar enlazando ingestas antes de que acabe la digestión -ARTS-, mejorando la glucemia en las 24h y por otro lado la ART que se ha postulado en varios estudios como el mejor tipo de AI para modular el metabolismo y la acumulación en exceso de tejido adiposo, se ha diseñado el presente estudio para dar luz a los posibles efectos beneficiosos de ambos tratamientos y valorar si existen diferencias significativas entre ellos.

6.1.1 Diseño y tipo de estudio

Plantearía un ECA con 3 grupos o brazos paralelos de estudio en una muestra lo suficientemente grande (obteniendo suficiente potencia estadística) y representativa para que fuera extrapolable a la población española adulta con las mismas comorbilidades:

- Grupo 1 (control), que realice las 4-5 ingestas a las horas habituales en la población adulta española. Implicaría búsqueda bibliográfica para decidir el número y las horas de las ingestas habituales en la población.

- Grupo 2 con aplicación de ART con ventana de 6 horas de ingesta y última toma con aporte calórico a las 15h. Esto implicaría poder comer desde la 9 hasta las 15h sin marcar una frecuencia de ingestas preestablecida dentro del periodo de alimentación.
- Grupo 3 con aplicación de ART con ventana de 6 horas de ingesta y última toma con aporte calórico a las 15h. Pero además en este grupo las ingestas estarán pautadas en secuencia, de manera que no hubiese terminado la digestión de la ingesta anterior antes de consumir la siguiente -ARTS-. Probablemente sería necesario un mínimo de 2-3 tomas.

* En el grupo 2 y 3 estaría permitida la toma de agua y alimentos sin calorías ni edulcorantes.

Una vez dispusiéramos de la muestra, esta se distribuiría aleatoriamente a doble ciego entre los 3 grupos.

La intención del ECA sería aportar más datos de calidad sobre los posibles beneficios de la ART en los principales marcadores metabólicos y la obesidad. Además, podríamos averiguar si hay diferencias, principalmente en la homeostasis de la glucosa, la glucosa en 24h y sus efectos sobre el metabolismo y la obesidad, entre los resultados de los grupos 2 y 3. Así, se pueden obtener datos sobre si la frecuencia de las tomas dentro de la ventana de ingesta es un factor a tener en cuenta, por sus posibles efectos beneficiosos sobre la salud metabólica y la obesidad.

6.1.2 Población diana

Individuos adultos, de ambos sexos que presenten obesidad ($IMC \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) y alteraciones de marcadores metabólicos definidos, como concentración sanguínea de glucosa elevada, baja tolerancia y oxidación de glucosa, aumento de la concentración plasmática y baja sensibilidad de insulina, RI, glucosa en 24 horas, aumento de la concentración plasmática de TG, AGL, CT, LDL y reducción de la oxidación de grasas.

6.1.3 Sistema de recogida de datos

Primero se debería conseguir la muestra de entre la población diana. Una vez se tuvieran los voluntarios y el consentimiento informado se realizaría una primera recogida de datos a través de examen antropométrico y clínico, con extracción sanguínea para determinar los valores iniciales de los parámetros metabólicos, Perímetro Abdominal (PAB), peso e IMC.

La dieta de los 3 grupos sería isocalórica y con porcentajes de macronutrientes controlada. Se suministraría en el laboratorio o puntos de recogida asignados, para los grupos 3 grupos. De esta manera controlamos completamente la composición de la dieta. Para poder valorar si los individuos incumplen el protocolo asignado de frecuencia de ingesta o consumo de alimentos fuera del protocolo, llevarían instalado un monitor continuo de glucosa que nos informaría de las tomas fuera de protocolo y así poder corregir o eliminar los datos obtenidos o sacar al individuo del estudio si se reitera en el incumplimiento. Este monitor se puede comunicar por bluetooth con los smartphones a través de una app y generar alarmas que pueden quedar registradas, informándonos a la vez de la concentración de glucosa durante las 24 horas.

El tiempo de estudio debería ser suficiente para poder ver la evolución y mantenimiento de las plausibles mejoras en el tiempo, quizás 6 meses. Durante este tiempo los individuos de los diferentes grupos serían monitorizados continuamente haciendo seguimiento de la evolución de los parámetros indicados y finalmente se realizaría la última toma de muestras y medidas antropométricas una vez finalizado el estudio.

6.1.4 Variables de estudio

Se intenta averiguar si la ART y la ARTS tienen un efecto positivo sobre las alteraciones metabólicas y la obesidad a través de la monitorización de marcadores metabólicos, PAB, peso e IMC. Además de poder detectar si hay diferencias significativas entre los dos tratamientos y cual ofrece mejores resultados. Con lo cual las variables independientes serían la ART y la ARTS y las variables dependientes los marcadores metabólicos elegidos e indicados en el apartado 6.1.2 junto al PAB, el peso y el IMC.

6.1.5 Estrategia de análisis de datos

Se realizarían análisis bivariantes y multivariantes para determinar la efectividad de la intervención en los 3 grupos de estudio, además de pruebas para determinar si los cambios en las variables analizadas durante la intervención adquieren significancia.

6.1.6 Consideraciones éticas

Todos los voluntarios firmarán el consentimiento informado, siendo antes conocedores de la naturaleza, duración y propósito del estudio. Para ello se justificará la intervención explicando en que consiste, lo que se quiere probar, las plausibles mejoras que se esperan conseguir para la salud de ellos mismos y la sociedad y siempre respetando la libertad, dignidad y salud del individuo. Serán informados de que se les asignará a un grupo de forma aleatoria y a doble ciego y que de forma aproximada un tercio de ellos no recibirá tratamiento o será un tratamiento placebo (grupo control).

7 Conclusiones

La evolución de los organismos durante siglos bajo de influencia de los ciclos de luz y oscuridad debido a la rotación terrestre ha favorecido la aparición de RC de aproximadamente 24 horas. La presencia de un ritmo diurno predecible y robusto con abundante disposición de alimentos propició la aparición de ritmos internos (19) para anticipar los cambios diarios y optimizar el metabolismo (17,19) y el gasto energético (15). En contraposición, el tiempo de ayuno y descanso es necesario para la reparación y prepara al organismo para la siguiente fase diurna (19).

Los RC rigen muchos de los procesos metabólicos y endocrinos del organismo, teniendo un gran impacto sobre él. En la presente revisión bibliográfica se han expuesto 7 disruptores circadianos, donde destaca el trabajo por turnos (32,35–40) e ingestas en la tarde/noche (32,41,45,51,52), apoyados en evidencia científica que muestra que provocan CD. La CD produce alteraciones metabólicas, sobre todo de la homeostasis de la glucosa y los lípidos, propiciando la aparición de enfermedades metabólicas crónicas como DBII (15,17,34,35,39,45,47,53), dislipemia (34,41), SM (35,41,53), EHGNA (41), enfermedades cardiovasculares (15,34,39,41,45) y obesidad (17,34,39,41,45,53), entre otras.

Las alteraciones metabólicas y las endocrinas se manifiestan en comorbilidades asociadas a la obesidad, que se interrelacionan entre ellas recíprocamente y/o son parte unas de las otras. Los datos que se han mostrado en la actual revisión bibliográfica invitan a hipotetizar que la CD a través de las alteraciones metabólicas puede favorecer o ser responsable de la aparición y mantenimiento de obesidad.

La mayoría de los 34 estudios que forman parte de esta revisión bibliográfica muestran la alteración del metabolismo de la glucosa como factor principal en la aparición y desarrollo de enfermedades metabólicas y obesidad, propiciando que los órganos encargados de monitorizar la glucemia adviertan la presencia de energía circulante (glucosa) inhibiendo la utilización de reservas grasas.

La ART (AI alineado con los RC) y sobre todo las que incluyen franjas de ingesta desde el desayuno hasta la media tarde, se perfilan como un tratamiento interesante y con gran potencial para normalizar las alteraciones metabólicas, obesidad y mejorar la pérdida de peso (19,22,32,34,35,48,50,51,59). La resincronización de los ritmos endógenos a través de la alimentación y los ritmos de comportamiento con los ciclos de luz/oscuridad favorece que todo el sistema circadiano, incluido el metabolismo, funcione

de forma óptima pudiendo anticiparse a los cambios ambientales y periodos de ingesta/ayuno.

Aun así, se necesitaría más investigación de calidad (32,58) con muestras más grandes que aporten validez externa y un mayor tiempo de estudio del utilizado hasta el momento (3-37 días) y que ha quedado reflejado en esta revisión bibliográfica.

8 Anexo 1

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated
Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)

Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias(es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

Figura 5. Lista de verificación PRISMA 2015. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;349(jan02 1):7647.

9 Bibliografía

1. Milian AJG, García EDC. La obesidad como factor de riesgo, sus determinantes y tratamiento. *Rev Cuba Med Gen Integr* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 2];32(3). Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300011
2. Hernández ruiz de eguilaz M, Batlle MA, Martínez de Morentin B, Martínez JA, Alfredo Martínez J. Alimentary and lifestyle changes as a strategy in the prevention of metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2: milestones and perspectives. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 2];39(2):269–89. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v39n2/09_revision.pdf
3. Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The influence of meal frequency and timing on health in humans: The role of fasting [Internet]. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019 [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6520689/>
4. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2020 Apr 25];377(1):13–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477817/>
5. Goday Arno A, Castañer O, Benaiges Boix D. Tenemos un problema con la obesidad. *Nutr Hosp* [Internet]. 2019 [cited 2020 May 2];36(1):3–4. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112019000100003&lang=es
6. Mendoza Romo MÁ, Padrón Salas A, Cossío Torres PE, Soria Orozco M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2017 Apr 12 [cited 2020 May 2];41:1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6645285/>

7. OMS. INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES [Internet]. 2016 [cited 2020 May 8]. 25–28 p. Available from: www.who.int
8. de Oliveira CPMS, Cotrim HP, Arrese M. Factores de riesgo de la enfermedad por hígado graso no alcohólico en poblaciones de Latinoamérica: situación actual y perspectivas. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 May 2];13(S1):S5–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6541043/>
9. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 May 2];67(1):123–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767767/>
10. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes [Internet]. Vol. 39, *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd; 2017 [cited 2020 Apr 18]. p. 46–58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5411330/>
11. Titan SMO, Bingham S, Welch A, Luben R, Oakes S, Day N, et al. Frequency of eating and concentrations of serum cholesterol in the Norfolk population of the European prospective investigation into cancer (EPIC-Norfolk): Cross sectional study. *Br Med J* [Internet]. 2001 Dec 1 [cited 2020 Apr 24];323(7324):1286–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC60303/>
12. Ma Y, Bertone ER, Stanek Iii EJ, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, et al. Association between Eating Patterns and Obesity in a Free-living US Adult Population. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 [cited 2020 Apr 24];158(1):85–92. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/158/1/85/174075>
13. Holmbäck I, Ericson U, Gullberg B, Wirfält E. A high eating frequency is associated with an overall healthy lifestyle in middle-aged men and women and reduced likelihood of general and central obesity in men. *Br J Nutr* [Internet]. 2010 [cited 2020 Apr 24];104:1065–73. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0007114510001753>

14. Kahleova H, Lloren JI, Mashchak A, Hill M, Fraser GE. Meal Frequency and Timing Are Associated with Changes in Body Mass Index in Adventist Health Study 2. *J Nutr* [Internet]. 2017 Jul 12 [cited 2020 Apr 24];147(9):jn244749. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572489/>
15. Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 May 3];39:59–67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5814245/>
16. Rácz B, Dušková M, Stárka L, Hainer V, Kunešová M. Links between the circadian rhythm, obesity and the microbiome. Vol. 67, *Physiological Research*. Czech Academy of Sciences; 2018. p. S409–20.
17. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2020 Mar 22];84:11–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995632/pdf/nihms933398.pdf>
18. Johnston JD, Ordovás JM, Scheer FA, Turek FW. Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans. *Adv Nutr* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 Apr 18];7(2):399–406. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785478/>
19. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab* [Internet]. 2016 Jun 14 [cited 2020 May 3];23(6):1048–59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5388543/>
20. Evans JA. Collective timekeeping among cells of the master circadian clock [Internet]. Vol. 230, *Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2016 [cited 2020 Apr 21]. p. R27–49. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84980022391&origin=inward&txGid=1050d9099101ecf033509aadf7b991c5>
21. Mindikoglu AL, Abdulsada MM, Jain A, Choi JM, Jalal PK, Devaraj S, et al.

- 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 Proteomics* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Apr 19];217:103645. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1874391920300130?via%3Dihub>
22. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 2018 Jun 5;27(6):1212-1221.e3.
 23. Almoosawi S, Vingeliene S, Karagounis LG, Pot GK. Chrono-nutrition: A review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity. In: *Proceedings of the Nutrition Society* [Internet]. Cambridge University Press; 2016 [cited 2020 Apr 25]. p. 487–500. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/chrononutrition-a-review-of-current-evidence-from-observational-studies-on-global-trends-in-timeofday-of-energy-intake-and-its-association-with-obesity/BBE3272849F542FE3F>
 24. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 5];26(2):139–54. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677771/>
 25. Albrecht U. The circadian clock, metabolism and obesity [Internet]. Vol. 18, *Obesity Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2017 [cited 2020 Apr 25]. p. 25–33. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/313369839_The_circadian_clock_metabolism_and_obesity_Clock_and_obesity
 26. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FAJL. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 May 24];37(4):604–11. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3756673/>

27. Froy O, Garaulet M. The circadian clock in white and brown adipose tissue: Mechanistic, endocrine, and clinical aspects [Internet]. Vol. 39, *Endocrine Reviews*. Oxford University Press; 2018 [cited 2020 May 8]. p. 261–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6456924/>
28. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of breakfast, lunch, and dinner. Effects on obesity and metabolic risk. *Nutrients* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 May 28];11(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893547/>
29. Alhussain MH, Macdonald IA, Taylor MA. Irregular meal-pattern effects on energy expenditure, metabolism, and appetite regulation: a randomized controlled trial in healthy normal-weight women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Apr 25];104(1):21–32. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/104/1/21/4633920>
30. Ruiz JR, Larrarte E, Margareto J, Ares R, Alkorta P, Labayen I. Preliminary findings on the role of PLIN1 polymorphisms on body composition and energy metabolism response to energy restriction in obese women. *Br J Nutr* [Internet]. 2011 Aug 28 [cited 2020 May 28];106(4):486–90. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/preliminary-findings-on-the-role-of-plin1-polymorphisms-on-body-composition-and-energy-metabolism-response-to-energy-restriction-in-obese-women/97F68D40FA530CC855DBA5496A7ADC68/c>
31. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2010 Mar 27 [cited 2020 May 19];340(7748):698–702. Available from: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c332>
32. Hutchison AT, Wittert GA, Heilbronn LK. Matching meals to body clocks—Impact on weight and glucose metabolism [Internet]. Vol. 9, *Nutrients*. MDPI AG; 2017 [cited 2020 May 9]. p. 222. Available from: <https://www.mdpi.com/2072->

33. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Scheer FAJL. Effects of the internal circadian system and circadian misalignment on glucose tolerance in chronic shift workers. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 May 9];101(3):1066–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803172/>
34. Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism [Internet]. Vol. 222, *Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2014 [cited 2020 May 10]. p. R75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109003/>
35. Skene DJ, Skornyakov E, Chowdhury NR, Gajula RP, Middleton B, Satterfield BC, et al. Separation of circadian- and behavior-driven metabolite rhythms in humans provides a window on peripheral oscillators and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2018 Jul 24 [cited 2020 May 9];115(30):7825–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065025/>
36. Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology [Internet]. Vol. 349, *Molecular and Cellular Endocrinology*. NIH Public Access; 2012 [cited 2020 May 9]. p. 91–104. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3242827/>
37. Qian J, Morris CJ, Caputo R, Garaulet M, Scheer FAJL. Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans. *Int J Obes* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2020 May 9];43(8):1644–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6424662/>
38. Sharma A, Laurenti MC, Dalla Man C, Varghese RT, Cobelli C, Rizza RA, et al. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers. *Diabetologia* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 May 10];60(8):1483–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5860643/>
39. Gamble KL, Young ME. Metabolism as an integral cog in the mammalian

- circadian clockwork [Internet]. Vol. 48, Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. NIH Public Access; 2013 [cited 2020 May 12]. p. 317–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3862897/#S16title>
40. Duez H, Staels B. Nuclear receptors linking circadian rhythms and cardiometabolic control [Internet]. Vol. 30, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. InSerm; 2010 [cited 2020 May 12]. p. 1529–34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3056213/>
 41. Bo S, Fadda M, Castiglione A, Ciccone G, De Francesco A, Fedele D, et al. Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *Int J Obes*. 2015 Dec 1;39(12):1689–95.
 42. Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, de Jonge L, et al. Evening Chronotype Is Associated with Changes in Eating Behavior, More Sleep Apnea, and Increased Stress Hormones in Short Sleeping Obese Individuals. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 6 [cited 2020 May 13];8(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590198/>
 43. Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. *Br J Nutr* [Internet]. 2016 Aug 14 [cited 2020 May 3];116(3):434–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4930144/>
 44. Dashti HS, Follis JL, Smith CE, Tanaka T, Garaulet M, Gottlieb DJ, et al. Gene-environment interactions of circadian-related genes for cardiometabolic traits. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2020 May 10];38(8):1456–66. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/38/8/1456>
 45. Hanlon EC, Tasali E, Leproult R, Stuhr KL, Doncheck E, de Wit H, et al. Sleep Restriction Enhances the Daily Rhythm of Circulating Levels of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol. *Sleep* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2020 May 10];39(3):653–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4763355/>

46. Oosterman JE, Kalsbeek A, La Fleur SE, Belsham DD. Impact of nutrients on circadian rhythmicity [Internet]. Vol. 308, American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology. American Physiological Society; 2015 [cited 2020 Apr 18]. p. R337–50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346762/>
47. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2015 Apr 28 [cited 2020 May 9];112(17):E2225–34. Available from: <https://www.pnas.org/content/112/17/E2225.long>
48. Sunderram J, Sofou S, Kamisoglu K, Karantza V, Androulakis IP. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: Translational opportunities and challenges [Internet]. Vol. 12, Journal of Translational Medicine. BioMed Central Ltd.; 2014 [cited 2020 May 9]. p. 79. Available from: <http://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-12-79>
49. Feng D, Lazar MA. Clocks, Metabolism, and the Epigenome [Internet]. Vol. 47, Molecular Cell. NIH Public Access; 2012 [cited 2020 May 11]. p. 158–67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3408602/>
50. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. Nutrients [Internet]. 2019 May 30 [cited 2020 May 3];11(6):1234. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/6/1234>
51. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors [Internet]. Vol. 10, Nature Reviews Endocrinology. Nature Publishing Group; 2014 [cited 2020 May 9]. p. 466–75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304769/>
52. Hibi M, Masumoto A, Naito Y, Kiuchi K, Yoshimoto Y, Matsumoto M, et al. Nighttime snacking reduces whole body fat oxidation and increases LDL

- cholesterol in healthy young women. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2020 May 12];304(2):R94–101. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00115.2012>
53. Perelis M, Ramsey KM, Bass J. The molecular clock as a metabolic rheostat [Internet]. Vol. 17, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd; 2015 [cited 2020 May 10]. p. 99–105. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562071/>
 54. Froy O, Miskin R. Effect of feeding regimens on circadian rhythms: Implications for aging and longevity [Internet]. Vol. 2, *Aging*. Impact Journals LLC; 2010 [cited 2020 May 10]. p. 7–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837202/>
 55. Chamberland JP, Berman RL, Aronis KN, Mantzoros CS. Chemerin is expressed mainly in pancreas and liver, is regulated by energy deprivation, and lacks day/night variation in humans. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2020 May 12];169(4):453–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798003/>
 56. Iwakura H, Kangawa K, Nakao K. The regulation of circulating ghrelin -with recent updates from cell- based assays [Review]. *Endocr J* [Internet]. 2015 [cited 2020 May 12];62(2):107–22. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/62/2/62_EJ14-0419/_article
 57. Dierickx P, Van Laake LW, Geijsen N. Circadian clocks: from stem cells to tissue homeostasis and regeneration. *EMBO Rep* [Internet]. 2018 Jan 19 [cited 2020 May 9];19(1):18–28. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.15252/embr.201745130>
 58. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 May 3];7(2):172–85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5959807/>

59. Kessler K, Pivovarova-Ramich O. Meal timing, aging, and metabolic health. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2020 May 3];20(8):1911. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/8/1911/htm>

60. AECOSAN. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en España en el informe “The heavy burden of obesity” (OCDE 2019) y en otras fuentes de datos [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 19]. Available from: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Resumen_resultados_informe_OCD-NAOS.pdf