



Conde, S. (2022). Crononutrición: efecto de la hora de la ingesta en el metabolismo de los nutrientes. *MLS Health & Nutrition Research*, 1(2), 104-122

CRONONUTRICIÓN: EFECTO DE LA HORA DE LA INGESTA EN EL METABOLISMO DE LOS NUTRIENTES

Sandra Conde

Research Group on Foods, Nutritional Biochemistry and Health. Universidad Europea
del Atlántico

sandra.conde@alumnos.uneatlantico.es <https://orcid.org/0000-0002-5808-5137>

Resumen. Las alteraciones metabólicas suponen hoy en día una de las afecciones más padecidas en todo el mundo. Es por ello que la indagación en el estudio sobre la influencia de la hora de la ingesta en el metabolismo de un nutriente, es de gran importancia para el desarrollo y aplicación de nuevos tratamientos en lo que a estas enfermedades respecta. Mediante esta revisión bibliográfica, a través de la búsqueda bibliográfica profunda en diferentes bases de datos, se han obtenido diversos archivos, documentos, artículos y estudios que han servido para el análisis, desarrollo y ejecución del vigente artículo. La molécula de la glucosa presenta niveles más persistentes en la tarde versus la mañana, debido a la disminución de la actividad de la insulina con el avance del día. La mayoría de los lípidos presentan sus niveles más altos en la tarde. En cuanto a las proteínas se necesita más estudio para su conocimiento en este aspecto. Se requiere de más investigación para poder obtener una conclusión más exacta. Aun así, se puede concluir en que la hora de la ingesta es un factor que afecta en la ritmicidad de los procesos metabólicos, interfiriendo y alterando la actividad y respuesta de los nutrientes.

Palabras clave: cronobiología, metabolismo, nutrientes, timing u hora de la ingesta, alteraciones fisiológicas.

Abstract: Nowadays the metabolic variations are one of the most suffered illness in the world. Therefore, the investigation of the study about the influence of intake time in the metabolism of a nutrient, it is gaining importance for the development and applications on new treatments as far as these diseases are concerned. This bibliographic review, through an in-depth bibliographic search in different databases, has allowed us to obtain several files, documents, articles and researches that have been used for the analysis, development and execution of the current article. The glucose molecule has more persistent levels in the afternoon versus the morning, due to the decreased insulin activity through the day. Most lipids show their highest levels in the afternoon. Regarding proteins, more study is needed for their knowledge in this appearance. More research is required to obtain a better conclusion. Even so, it can be concluded that the time of intake is a factor that affects the rhythmicity of metabolic processes, interfering and modifying the activity and response of nutrients.

Key words: chronobiology, metabolism, nutrients, timing, physiological variations.

Introducción

Nos encontramos en un momento de la historia, en el que las alteraciones metabólicas de la obesidad y la diabetes, coronan la lista de enfermedades más padecidas dentro del colectivo humano. Rondando entre cifras de más de 1000 millones de afectados en todo el mundo (1).

Investigaciones recientes en el genoma humano han descubierto un posible tratamiento que puede sustituir y/o complementar las terapias actuales en estas alteraciones. Las cuales, por diferentes motivos (económicos, falta de recursos, alcance, etc.), no son efectivas al 100%. Estamos hablando de la Cronobiología, una novedosa ciencia que estudia la ritmicidad de los procesos fisiológicos (2-5).

El factor principal de estas alteraciones es el proceso de la alimentación. Cuyos resultados vienen dados, por lo general, en cuanto al qué y cuánto comemos. Sin embargo, nuevos estudios difieren en ello resaltando la existencia de otro factor que podría participar o ser el causante de esto. Este nuevo factor vendría a estar determinado por la hora de ingesta de los nutrientes (6,7).

Esto se apoya mediante la posible correlación entre la salud metabólica del cuerpo humano y el momento en el que se ingiere un determinado macronutriente, indistintamente de la cantidad total de calorías totales o del alimento en conjunto. Por ejemplo, la tolerancia de la glucosa es mayor por la mañana, deteriorándose poco a poco con el avance del día hasta llegar a la noche. Aspecto que sugiere que no solamente se generará respuesta en función del tipo de alimento o cantidad del mismo que consumamos, sino también el momento del día en el que lo hagamos supondrá un factor que influirá en dicha respuesta fisiológica en cuanto a la disponibilidad del o de los nutrientes (1,6,8).

Todos estos procesos de respuesta son responsabilidad de estudio de la cronobiología, importante para la comprensión en su mecanismo de acción. De esta manera, los ritmos circadianos regulan todos estos procesos a través de una sincronización mediada por los conocidos genes reloj o relojes circadianos. Componiéndose por un engranaje jerárquico encabezado por el reloj central localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del cerebro, que domina y controla, sobre los relojes periféricos localizados en el resto de órganos como el hígado, los músculos o el tejido adiposo. Mientras el NSQ se encuentra mediado primordialmente por factores medioambientales como la luz y la oscuridad, el resto de relojes periféricos son mediados por varios factores, de los cuales, la alimentación es uno de los más importantes. Es decir, el qué, el cuánto, pero, sobre todo, el cuándo, son determinantes a la hora de evitar disrupciones con el NSQ y así mantener la homeostasis rehuendo de alteraciones metabólicas (1,3,8-10).

Con todo ello, es posible especular la relación entre los ritmos circadianos y la función del metabolismo. De tal manera que una alteración en cada uno de ellos, suponga repercusiones recíprocas. Teniendo un papel importante en ello el binomio: tipo o clase de macronutriente y hora del día en la que se ingiere. Por lo que, la comprensión del horario de la fisiología del metabolismo serviría como puerta hacia intervenciones

conductuales en el estilo de vida y/o terapias para tratar las enfermedades metabólicas (1,9).

Método

Para la elaboración de este artículo se realizó una revisión sistemática de alcance de la literatura científica existente, a través de una búsqueda bibliográfica, siguiendo una estrategia definida. Mediante el uso de las diferentes bases de datos en línea, términos relacionados con el tema, filtros (año, tipo de publicación, relevancia, autor/es, etc.), se recopiló una amplia selección de documentos, identificando y escogiendo aquellos con información y datos útiles para su desarrollo. Las principales fuentes y bases de datos utilizadas fueron aquellas relacionadas con el ámbito de la salud que aportaron información de alta calidad y evidencia científica, y dieron pie al contraste de ideas. De un total de 35 artículos utilizados; la principal base de datos con mayor aportación fue Pubmed con un total de 31 artículos. En contraposición DOAJ y Google Académico únicamente aportaron un total de 3 artículos cada una, así como también, Cochrane Library y LILACS solamente proporcionaron 1 artículo cada una. Se establecieron rangos de publicación temporal en o después de 2010. Los términos más utilizados fueron; *Chronobiology, Chronobiology and metabolism, Chronotype, nutrients, Circadian physiology, Circadian system architecture, Transcriptional architecture as circadian system, Central and peripheral clocks, Meal timing health effect, Glucose postprandial response morning evening, Diurnal glucose and fat levels, Diurnal protein levels, Plasma triglycerides and glucose, diabetes, Nutrients levels circadian clock health.*

Resultados

Cronobiología en la alimentación: la crononutrición

A lo largo de toda la historia, los seres vivos se han visto obligados a adaptarse a un mundo cíclico y cambiante. Esto ha originado la presencia de una ritmicidad adaptativa en la fisiología de los organismos con periodos de 24 horas marcados, principalmente, por ciclos diarios de luz-oscuridad, pero también por otros factores como la alimentación. (1, 4, 11, 12).

Esta ritmicidad es capaz de sincronizar, coordinar y regular procesos fisiológicos (función neuronal, endocrina, metabólica, conductual, etc.) frente a fluctuaciones o variaciones de tiempo causadas por factores externos e internos. Adaptación producida gracias a la presencia de unos genes, conocidos como genes reloj o relojes biológicos, que permiten al cuerpo anticiparse ante cualquier acontecimiento que influya sobre cualquiera de estos procesos. Este sistema mecanicista y regulador es campo de estudio de la cronobiología. Ciencia descrita por primera vez en el año 1729, pero sin ser reconocida hasta el siglo XX a través de las aportaciones de los premios novel Jeffrey Hall, Michael Rosbash y Michael Young mediante sus investigaciones en moscas de la fruta (4, 13, 14).

De mano de la cronobiología surge la crononutrición. Una disciplina emergente súbdita a ésta, pero desde un punto de vista alimentario. Esta se centra en el estudio de la relación entre los ritmos circadianos y el proceso metabólico de los alimentos. Los genes

reloj implicados en estos aspectos se localizan en los principales órganos involucrados en el metabolismo, siendo; el hígado, el páncreas, el tejido adiposo y el músculo (4, 15).

Arquitectura del sistema circadiano

El binomio luz-oscuridad genera ciclos o ritmos aproximados (“circa”) de 24h (“diem”) coordinadamente con los relojes para proporcionar la homeostasis temporal interna del organismo con el exterior. Este mecanismo se genera a partir de un bucle de retroalimentación de la expresión genética en las fases de transcripción y traducción celular ordenadas por el reloj central. Mecanismo que se comentará más adelante (1,16,11).

El reloj biológico central o maestro es aquel que por excelencia predomina sobre el resto de relojes. Se encuentra localizado en la parte anterior del hipotálamo, concretamente en el interior del NSQ. Su función reside en la generación, regulación y mantenimiento de todos los ritmos circadianos a partir de órdenes transmitidas al resto de relojes, los “relojes periféricos” u “osciladores”, localizados en el resto de tejidos, permitiendo así la sincronización entre ambos. Mientras que el reloj central viene determinado por la acción que ejerce sobre él el factor medioambiental de la luz y oscuridad, los relojes periféricos son arrastrados, no solamente por las órdenes del central, sino también por factores externos como la alimentación o el ayuno (Figura 1) (3,8,9).

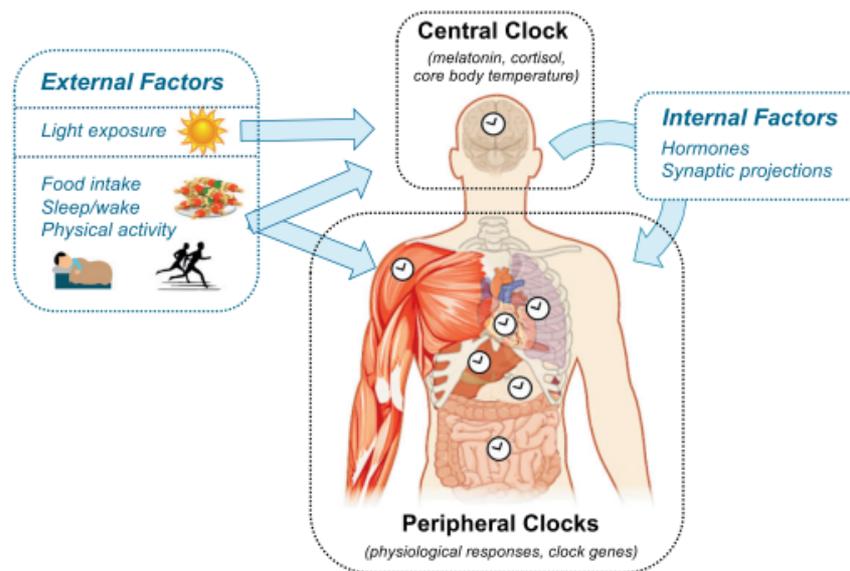


Figura 1. Arquitectura del sistema circadiano. Reloj central y periféricos mediados por factores externos e internos (3).

Nota: Tomada de Poggiogalle y cols (2018).

Ritmos circadianos

Los ritmos circadianos son ciclos secuenciados de 24 horas que coordinan todo aquel proceso fisiológico y del comportamiento de un organismo, mediante la sincronización conjunta con el reloj central y los periféricos en respuesta a señales ambientales. Estas señales son conocidas como *Zeitgebers*, siendo la luz solar la que mayor efecto ejerce en mamíferos, siguiéndola otras como la temperatura, alimentación/ayuno, actividad/descanso, señales sociales, etc. (9, 10, 15-17).

Esta sucesión acompañada de acciones en los seres vivos hace posible que éste sea capaz de anticiparse a cualquier Zeitgeber o cambio en el medio ambiente (interacción alimentos/metabolismo o cazador/presa, daños en el ADN, etc.), preparando de esta manera su organismo para la toma de decisiones a nivel celular y conductual con el fin de ser lo más efectivo posible, mantener la homeostasis con el entorno que le rodea y sobrevivir (10,15,16).

Cada individuo presenta una predisposición o preferencia por un tipo de ciclo activo o de descanso, es lo que se conoce como cronotipo o preferencia circadiana. En este sentido nos encontramos con cronotipos de tipo matutino o temprano, más activo durante las primeras horas del día, intermedio y vespertino o tardío, más activo hacia las últimas horas del día (8,10).

Relojes biológicos o genes reloj: un sistema jerárquico

Los relojes biológicos o genes reloj son temporizadores endógenos presentes en la mayoría de células, encargados de codificar genéticamente la expresión de las proteínas mediante un bucle de retroalimentación autorregulado de transcripción y traducción, generando un tiempo interno en ellas de 24 h, con o sin la presencia de señales externas. En otras palabras, son aquellos cuya función reside en la codificación genética y producción de los ritmos circadianos (16,18).

Existen dos tipos de relojes; el central y los periféricos. Los cuales, de manera conjunta, forman una entramada red de conexiones creando un sistema jerárquico único, organizado y sofisticado (Figura 2) (9,16).

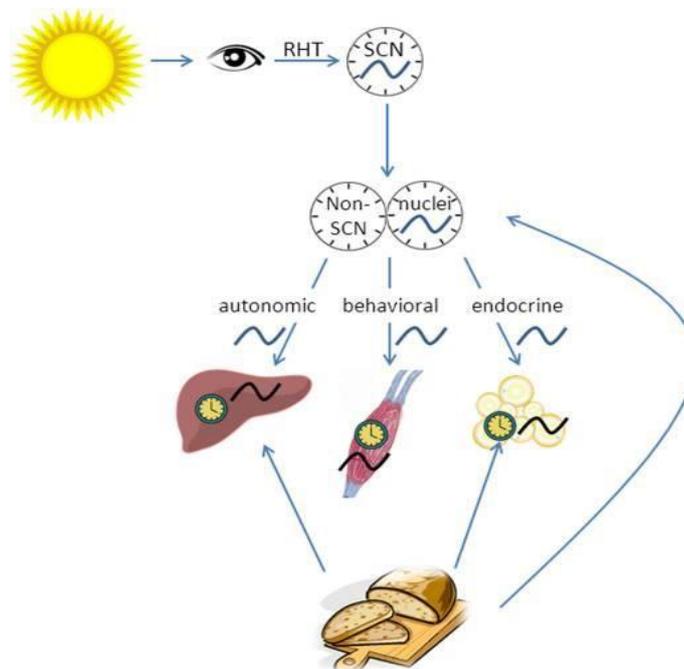


Figura 2. Salida de relojes desde el reloj central hacia los relojes periféricos arrastrados por los Zeitgebers luz y alimentación (9). (RHT; Retinohypothalamic tract, SCN; Suprachiasmatic nucleus, Non-SCN; non SCN brain clocks)

Nota: Tomada de Oosterman y cols (2015).

Reloj central o “maestro”: núcleo supraquiasmático

El reloj central o “maestro” se encuentra ubicado en el interior de cada neurona que conforma el NSQ. Su función es similar a la de un marcapasos de tipo endógeno; creando, sustentando y regulando ritmos circadianos de primera orden hacia relojes periféricos del resto de tejidos como respuesta ante la información recogida desde el exterior ante el estímulo de luz-oscuridad (9,16,17).

En este sentido, la luz es captada por los receptores presentes en la retina y se proyectan en el NSQ a través del tracto retinohipotalámico (RHT; Retinohypothalamic tract), produciendo la secreción de neurotransmisores que activan determinadas sustancias que estimulan los receptores de las neuronas presentes en el NSQ, finalizando en la regulación de los genes que codifican para las proteínas relacionadas con estos mecanismos circadianos. Esta señal transformada en información, se envía al resto de relojes periféricos mediante vías conductuales, autónomas, neuronales y endocrinas, para que se activen o desactiven (9,15,16,19).

Relojes periféricos: organización tisular

Son relojes semiindependientes presentes en la mayoría de células del resto de tejidos de principales órganos involucrados en las funciones vitales (hígado, páncreas, intestino, estómago, corazón, pulmones, músculo, etc.) (Figura 1). A priori, restablecen sus fases de expresión genética mediante las señales ordenadas por el NSQ. El objetivo del NSQ con los relojes periféricos reside en su coordinación, activándolos o inhibiéndolos. A pesar de ello, su expresión también se puede restablecer mediante otras señales externas tales como el ayuno o alimentación. Por lo que se puede señalar, que este control no se produce estrictamente en la mayoría de veces, sino que en algunos casos presentan cierta autonomía, como en el caso del hígado (1,9,16,20).

Mecanismo molecular del reloj circadiano

El mecanismo de reloj en mamíferos funciona mediante la acción conjunta de dos bucles de retroalimentación entrelazados de la fase molecular de la transcripción-traducción (TTFL), generando así oscilaciones genéticas de 24 horas. Para el funcionamiento de esta retroalimentación se requiere de la acción y dominio de una serie de proteínas que actúen sobre el TTFL y los correspondientes genes (1,11,16,18).

Por un lado, se encuentran las proteínas CLOCK y BMAL-1, unas subunidades del factor de transcripción básico heterodimérico Helix-loop-helix (bHLH) Per-Arnt-Sim (PAS), que actúan como activadores (producto positivo) y, son regulados por los genes periodo Per (Per1, Per2 y Per3) y del criptocromo Cry (Cry1 y Cry2). Por otro, las proteínas PER y CRY, que actúan como represores (producto negativo). Y por último, quinasas (CKI α , CKI δ y CKI ϵ) y fosfatasa (PP1, PP5), que regulan la localización y estabilidad de las proteínas anteriores (3,9,16).

De manera muy breve, el mecanismo consiste en lo siguiente: las proteínas activadoras, CLOCK y BMAL-1, se dimerizan formando el complejo CLOCK:BMAL-1 (activo durante el día, el cual se une a unas secuencias reguladoras conocidas como EBox (5'-CACGTG-3') para activar la transcripción (por la tarde) de los tres genes Per y los

dos genes *Cry*. (7,18) Por la noche, las proteínas PER y CRY se heterodimerizan en el citoplasma trasladándose hasta el núcleo para interactuar con el complejo CLOCK:BMAL-1. Una vez comenzada la degradación de PER y CRY por la acción de las ubiquitinas, la actuación del complejo CLOCK:BMAL-1 se va distendiendo hasta desaparecer y el ciclo comienza de nuevo con la periodicidad característica de 24 horas (Figura 4) (3,5,9,16,18).

Por otro lado, existen factores de transcripción metabólicos que regulan la transcripción de los elementos del mecanismo del reloj celular a través de la competición por el sitio de unión RORE. Estos se conocen como REV-ERB α y ROR α . REV-ERB α es un factor regulado por la adipogénesis que inhibe a BMAL-1 al unirse a RORE. Y ROR α , factor implicado también en la homeostasis lipídica que, al contrario del primero, activa a BMAL-1 al unirse a RORE (Figura 4) (5,9).

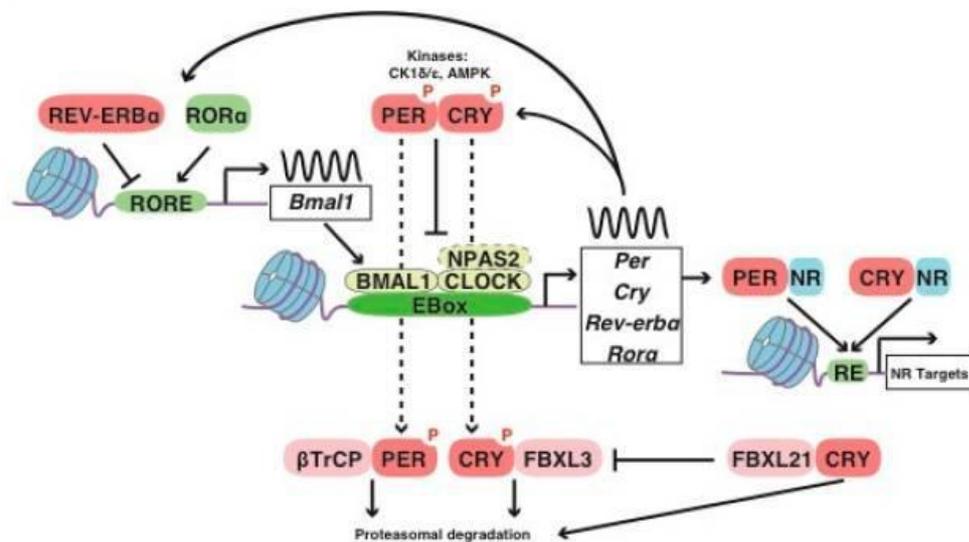


Figura 4. Red del mecanismo molecular del reloj circadiano (5).

Vías metabólicas, los principales metabolitos y su integración con el reloj circadiano

El metabolismo de nutrientes trabaja mediante dos vías principales; la anabólica, que actúa en presencia de alimentos y la catabólica, que actúa en su ausencia. Dado que las necesidades energéticas del organismo varían en función del grado y tipo de actividad y momento en el que se realice, ambas vías se turnan sin participar activamente al mismo tiempo gracias a la sincronización circadiana (22,23).

Para poder mantener la homeostasis energética y, por tanto, un metabolismo funcional y efectivo, los relojes circadianos deben mantener una sincronización recíproca con el hígado, sus vías metabólicas y sus metabolitos. De esta forma, se permiten y producen procesos necesarios para ello. Como por ejemplo, el almacenamiento de nutrientes durante las fases de alimentación para poder utilizar dichas reservas energéticas almacenadas posteriormente en fases de ayuno (1,15).

Además de la evidencia en la presencia de relojes en el metabolismo, varios estudios demuestran que meras disrupciones en los ciclos metabólicos de los diferentes metabolitos, como la ingesta fuera de hora o aportaciones altas de un determinado nutriente en una etapa concreta del día, pueden dañar la actividad del NSQ y con ello la

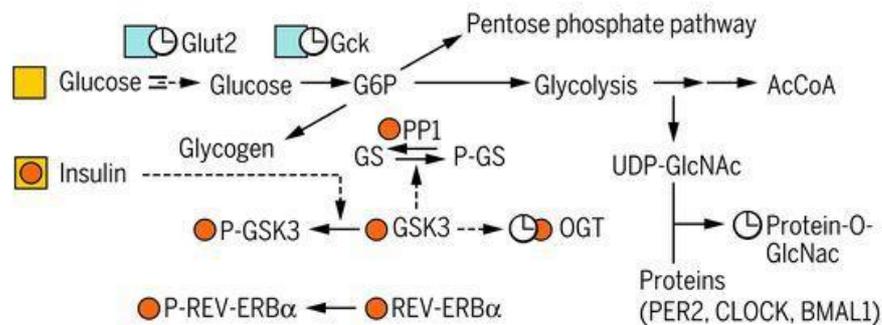
sincronización general originando alteraciones metabólicas. Es lo que se conoce como desalineación circadiana. Dicho esto, es importante tener en consideración tanto el momento como la composición de los alimentos (1,3,9).

Hidratos de carbono y sincronización circadiana

La glucosa, principal sustrato energético para el organismo, a lo largo del día presenta una serie de variaciones en sus niveles plasmáticos, siendo de gran importancia el mantenerlos dentro de sus rangos normales. Para asegurar la homeostasis y evitar la desalineación o desincronización circadiana, con sus posibles efectos para con la salud, los relojes y el metabolismo se sincronizan trabajando sobre los sistemas de detección y señalización (insulina, glucagón, somatostatina, etc.) de glucosa y sus procesos de transformación (9,22).

Vía anabólica y circadiana de los hidratos de carbono

Dentro de la vía anabólica de la glucosa, los principales componentes que presentan una ritmicidad en su actividad durante los periodos de alimentación son los siguientes. En primer lugar, el transportador GLUT2 y la GCK, presentan sus picos de acción más elevados durante las comidas. En segundo lugar, la insulina, a través de una cascada de señalización, activa la glucogénesis, inhibiendo al glucógeno sintasa quinasa (GSK3) y liberando a la glucógeno sintasa (GS). La GSK3 se caracteriza por poseer la capacidad de actuar sobre algunos relojes del sistema circadiano causando alteraciones, por ejemplo; afecta a la estabilidad de REV-ERB. En tercer lugar, la proteína O-GlcNac, la cual interviene en la degradación, o ubiquitinación, de los componentes reloj PER, CLOCK y BMAL-1 (Figura 5) (1,24).



Vía catabólica y circadiana de los hidratos de carbono

Dentro de la vía catabólica, activa durante periodos de ayuno, la ruta metabólica de la glucosa también se ve influida por el mecanismo circadiano. Dado que, ante la necesidad de energía del organismo, el sistema circadiano y el metabolismo movilizan la glucosa de los tejidos para su obtención. De este modo, el NSQ señala a la hormona glucagón, uniéndose está a receptores (proteína G y adelinato ciclasa) que activan la proteína quinasa A (PKA), promoviendo finalmente los procesos de degradación para la obtención del producto en cuestión. Esta PKA fosforila activando la respuesta hacia la AMP cíclica (CREB) para unirse a CRE, activando las fases de transcripción de los componentes reloj Per1 y varios promotores glucogénicos. Por último, señalar el papel del CRY1 como estabilizador ante el efecto del déficit de nutrientes. El cual se encarga

de inhibir a la PKA cuando esta actúa de manera negativa sobre la proteína G o la ciclase de adenilato. Y por el contrario, es degradado por las quinasas activadas por AMP una vez éste alcanza altas concentraciones inducidas por ayunos prolongados (Figura 6) (1,25,26)

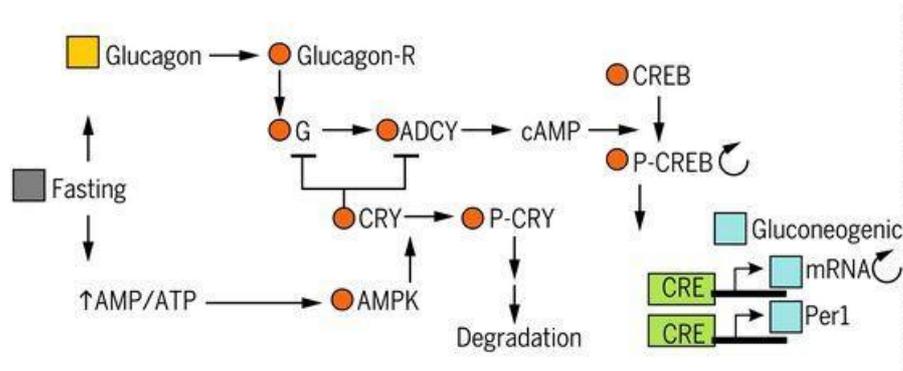


Figura 6: Coordinación del reloj y señales de alimentación (1).

Lípidos y sincronización circadiana

Al igual que en la molécula de la glucosa, el metabolismo de los ácidos grasos también presenta ritmos circadianos frente a respuestas a estados de alimentación o ayuno. Promoviendo en el primero, la activación de las rutas anabólicas de la lipogénesis y en el segundo, la ruta catabólica de la oxidación β (1,15).

Vía anabólica y circadiana de los lípidos

La vía anabólica de la lipogénesis, activada por la alimentación, comienza con la salida del acetil CoA (AcCoA) de la mitocondria hacia el citosol. Una vez ahí, es carboxilado por la enzima acetil CoA carboxilasa (ACACA) para dar lugar al producto de Malonil CoA. La citrato liasa ATP (ACLY), enzima encargada de la síntesis de acetil-CoA, presenta su pico de expresión más alto durante esta etapa, mostrando así ritmos diarios. Además, la entrada de grupos acilo grasos a la célula por la carnitina palmotil transferasa (CPT) 1 Y 2, disminuyen la actividad catabólica. Una vez producidos altos niveles de Malonil CoA, se genera una respuesta que inactiva las CPT, finalizando así la lipogénesis (Figura 7) (1,27-30).

Vía catabólica y circadiana de los lípidos

La vía catabólica de la oxidación β , activada ante la ausencia de alimento durante los periodos de ayuno, comienza su actividad mediante la inducción de la AMPK para que fosforelle a la ACACA, interrumpiendo así la vía anabólica. Por el contrario, tal y como se señaló en el apartado anterior, la CPT1 y CPT2 disminuyen la tasa de actividad de la oxidación β al introducir grupos acilo grasos en la célula (Figura 7) (1).

Durante la fase de ayuno los ritmos circadianos regulan, activando, los factores de transcripción KLF15 presentes en los hepatocitos y miocitos. Estos factores modulan la actividad de las enzimas encargadas de movilizar los aminoácidos del músculo al hígado para su posterior utilización en la gluconeogénesis y producción de amoníaco para el ciclo de la urea (1,31).

Nutrientes y hora de la ingesta o timing, implicación para con la salud

La hora de la comida, también conocida con el término de moda *timing*, y su frecuencia, son dos factores que influyen notoriamente sobre los procesos metabólicos de los principales componentes energéticos (glucosa y lípidos) y plásticos (proteínas) del organismo, y consecuentemente, sobre la sincronización que mantienen con el sistema circadiano (5,6,32). De esta forma, estos procesos manifiestan a lo largo del día variaciones en el pico de expresión de su actividad siendo, en algunos casos, mayor en las primeras horas y, en otros, hacia las últimas horas del día. Por lo que, el consumo de dichos componentes fuera de las etapas correspondientes a su mayor tolerancia, puede generar alteraciones metabólicas, a la vez que disrupciones circadianas, claudicando en enfermedades como dislipemias y/o diabetes (3,5,6,19,32).

Efectos de los nutrientes y la hora en la salud

Comprender los roles de los nutrientes a cada hora del día dentro del sistema circadiano nos acerca hacia el desarrollo de una salud de calidad. Pues como se comentaba anteriormente, la regulación circadiana de estos componentes supone el mantenimiento de gran parte de procesos derivados de la fisiología metabólica. En donde simples y mínimas desalineaciones, pueden generar una amplia lista de patologías, tales como; intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, dislipemias, cardiopatías, inflamación crónica, hepatopatías, aumento del riesgo de cáncer e incluso problemas a nivel muscular (1,3,6,15).

Un mal plan de ingesta de hidratos de carbono conlleva a un desajuste de los mismos. Incidiendo más agudamente sobre personas cuya tolerancia es más débil, como es el caso de las personas que presentan Diabetes Mellitus tipo 2. Se ha observado que una alta ingesta nocturna de hidratos de carbono en este grupo, y sobre todo en personas con obesidad, produce hiperglucemias graves de larga duración. Lo que se traslada de igual manera a personas prediabéticas, haciendo que durante estos periodos pasen a ser diabéticos y sufran sus mismos efectos. Todo ello debido al deterioro en la tolerancia de este nutriente a causa de una mala respuesta de la actividad de la insulina durante este periodo del día. Por lo tanto, su ingesta en la noche debería ser reducida, sobre todo en diabéticos y prediabéticos (3,6,32-34,37).

Las ingestas abusivas de grasa, en las etapas de la mañana o del mediodía, interfieren en el metabolismo hepático haciendo que los AGL se vean aumentados en sangre. Esto conlleva a que se origine resistencia a la insulina, derivando en el desarrollo de hiperglucemias mantenidas durante el resto del día. En el caso de que se lleven a cabo ingestas altas de grasa en las etapas nocturnas, esto puede generar un aumento de ácidos grasos insaturados y pro inflamatorios, mayormente TRG, aumentando el riesgo del desarrollo de enfermedades relacionadas con la vascularidad sanguínea. Entre las que se destacan; arterioesclerosis, dislipemias, accidente cerebrovascular y cardiopatías (32-35,38).

En relación a la ingesta proteica, su mala práctica puede producir desajustes en los ritmos encargados en la regulación del mediador de la movilización de aminoácidos en ayunas (KLF15). Dicho esto, una comida hiperproteica nocturna es capaz de originar alteraciones metabólicas tipo hipoglucemias, hiperamonemia e incluso deterioros en el ciclo de la urea (31,39).

Hidratos de carbono en el timing

La mayoría de estudios (6,21,22) señalan que los picos máximos de expresión de los hidratos de carbono se producen hacia horas tempranas de la mañana, disminuyendo su tolerancia con el paso del día. Hecho que se correlaciona, en algunos casos y en otros no, con la secreción de la insulina (3,5,6,32,33).

Un estudio llevado a cabo en 2017 por Kessler y cols (32) evaluó estas respuestas glucémicas sometiendo a sujetos sanos a dos tipos de dietas separadas en el tiempo. Un grupo ingería una comida alta en hidratos de carbono (HC; High Carbohydrate) en la mañana y una comida alta en grasas (HF; High Fat) en la tarde (HC/HG), y otro grupo lo realizaba en el orden inverso (HG/HF). Tras ello, en sujetos sin alteración en la tolerancia de glucosa, observaron que las ingestas HC en la mañana producían niveles de glucosa en sangre con un pico de expresión mayor frente a la tarde. Además, tras las ingestas en la tarde los niveles persistían permaneciendo más tiempo a diferencia de la mañana en donde decaían a una velocidad mayor. Simultáneamente sucedió lo mismo con los niveles de insulina. En donde la respuesta, la sensibilidad y la secreción fueron menores en fases últimas del día.

Otro estudio realizado en 2019 por Jamshed y cols (33) analizó los efectos de la restricción en el tiempo de la ingesta (TRF; Time-restricted feeding) mediante la realización de 3 comidas (desayuno, merienda y cena) repartidas en 6 horas versus la ingesta de 3 comidas repartidas en 12 horas (grupo control). Respecto al primer grupo se observó que, a pesar de mantenerse constantes los niveles de glucosa sin ninguna variación durante el periodo de ingestas, se produjo una disminución durante la fase de descanso. En el segundo grupo (grupo control) contemplaron en sus resultados que no se había producido demasiada diferencia entre las acrofases de las distintas comidas. Apreciando levemente una actividad mayor de glucosa en la fase activa de la mañana que en la de descanso de la tarde, al igual que ocurrió con la insulina. A pesar de ello, señalaron que en el desayuno el tiempo de desaparición del pico de la glucosa fue más corto y rápido que en el resto de comidas.

Para otro estudio desarrollado en 2017 por Versteeg y cols (34) se examinó la influencia de la luz sobre la glucemia en sujetos diabéticos y sanos, simulando las fases de actividad (mañana) y descanso (noche) mediante diferentes intensidades de luz (luz brillante y luz tenue). En consecuencia, no apreciaron demasiada variación en los niveles de glucosa en sujetos sanos en ambos niveles de luz. En concreto, ni los niveles de glucosa ni insulina en ayunas y postprandiales fueron diferentes en luz brillante y tenue. A diferencia de los anteriores, los diabéticos mostraron un aumento de los niveles de glucosa con luz brillante frente a la tenue, pero sin apenas variación en el caso de la insulina. Por lo que concluyeron que la luz ambiental de la fase activa, puede modificar los niveles de glucosa en sujetos diabéticos.

En otro estudio realizado en 2018 por Takahashi y cols (6) se examinó el efecto del tiempo (mañana vs. tarde) de comida en el metabolismo de glucosa postprandial en sujetos sanos. Se les suministró una comida en la mañana (9:00 h) tras diez horas de ayuno y otra en la tarde (17:00 h) tras 4 horas de ayuno. En ambos tiempos no se observan apenas diferencias. Únicamente señalar que en el caso de la insulina sus niveles se vieron más elevados en la mañana frente a la noche. Mientras que los niveles glucémicos (Figura 13 A) fueron más elevados en la noche que en la mañana.

Lípidos en el timing

En cuanto a los ritmos metabólicos que presentan los lípidos, casi de igual manera que la glucosa, su pico de expresión en la mayoría de tipos es más alto durante la mañana, pero en este caso, prolongándose hasta el mediodía (3,35).

Para el estudio llevado a cabo en 2017 por Kessler y cols (32), basado en la ingesta de dos tipos de dietas (HC/HF) distribuidas en diferentes etapas del día, se concluyó que en la dieta HF no se mostraron grandes diferencias en los niveles de ácidos grasos libres entre los distintos momentos de ingesta. Aun así, se advirtió un leve aumento de estos durante todo el día en sujetos con intolerancia a la glucosa. Concretamente, su pico se mantuvo más acusado durante la etapa de la tarde. Lo que generó una resistencia en la insulina disminuyendo aún más la tolerancia de la glucosa con el paso del día.

Así mismo, en el estudio realizado en 2019 por Jamshed y cols (33) en donde se analizó los efectos de la TRF mediante la ingesta de 3 comidas repartidas entre diferentes intervalos de tiempo. Se observó, que en ambos casos las concentraciones de lípidos en general eran más prominentes durante el día que durante la noche, concretamente el colesterol total, LDL, HDL y AGL. Los triglicéridos (TRG) fueron la única excepción que se elevó durante la noche.

Respecto al estudio desarrollado en 2017 por Versteeg y cols (34) en el que se examinó la influencia de la luz sobre la glucemia en sujetos diabéticos y sanos, reflejando las fases de actividad y descanso, se advirtió de que en sujetos sanos la exposición a la luz brillante incrementó las concentraciones en ayunas y postprandial de TRG pero no la de los AGL. En sujetos con diabetes tipo 2 los niveles de TRG se vieron también aumentados a la exposición de luz brillante, aunque en este caso aún más. Para los AGL no hubo diferencia significativa en cuanto variaciones observadas.

Alejándonos de estos estudios, los cuales coincidían en el análisis de glucosa y lípidos, nos encontramos ante otras investigaciones con relacionadas con el metabolismo de lípidos. Una de ellas elaborada en 2018 por Poggiogalle y cols (3) señala que las moléculas de HDL y LDL manifiestan sus niveles más elevados entorno a rangos del mediodía. Pudiendo establecer la 13:00 h como media de estos rangos. Otro estudio realizado en 2015 por Sennels y cols (36) destaca que los ritmos de los TRG y dicialglicéridos varían mostrando picos en la tarde sobre las 15:00 h y en la noche de 17:45-20:00 h.

Proteínas en el timing

Acerca de la relación entre la hora de ingesta y los ritmos de la actividad de las proteínas, el estudio llevado a cabo en 2018 por Takahashi y cols (6) en el que se examinó el efecto de los cambios metabólicos postprandiales entre la comida de la mañana y de la tarde en sujetos sanos, se descubrió que algunos aminoácidos como la leucina, lisina, histidina, triptófano, arginina, asparagina, ácido glutámico, ácido glicérico o ácido aspártico, entre otros, describieron niveles más elevados durante la mañana.

En otro estudio realizado en 2012 por Jeyaraj y cols (31), en donde se analizó la regulación circadiana del factor de transcripción proteico KLF15 (mediador de la movilización de aminoácidos en ayunas) en ratones. Concluyó que una dieta rica en proteínas alteraba el metabolismo gravemente afectando a este factor. Presentando sobre todo niveles en sangre de aminoácidos totales, aminoácidos ramificados (BCAAS) y urea más prominentes sobre la noche.

Conclusiones

Estudios como el de Takahashi, Kessler o Jamshed (6,32,33), establecen que la ingesta de hidratos de carbono durante las primeras horas del día refleja picos máximos de expresión de glucosa en sangre frente a niveles menores producidos en las horas finales del día. Acompañado a su vez, de una mayor velocidad en la disminución de dicho pico máximo. Además, estas respuestas de glucosa se ven reflejadas en la actividad de la insulina. Pues los niveles de esta son menores en la noche que en la mañana. Lo que confirma una disminución de la tolerancia de la glucosa con el avance del día, en relación a la baja actividad de la insulina hacia horas finales. Sin embargo, en personas que presentan intolerancia a la glucosa (posibles diabéticos), los niveles de glucosa e insulina se ven aún más incrementados en estas etapas del día a pesar de seguir el mismo patrón que en sujetos sanos. A diferencia de lo anterior, otro estudio realizado por Verteeg R et al (34), apunta que en ambos casos no se producen diferencias entre los niveles de glucosa e insulina en sujetos sanos. De nuevo, únicamente aparecen alteraciones y discrepancias entre los sujetos con diabetes, pero en este caso, viéndose aún más altos los niveles de glucosa en presencia de luz diurna. Con todo ello, se subraya que la ingesta nocturna de hidratos de carbono exacerba los niveles de glucosa en el tiempo produciendo hiperglucemias graves y de larga duración en diabetes, prediabetes y obesidad a causa del detrimento de la acción de la insulina (3,6,32).

En razón a la ingesta de lípidos, estudios como el de Poggiogalle, Verteeg o Sennels (3,34,36) declaran que los ácidos grasos libres son las moléculas lipídicas que presentan una mayor afinidad en su actividad en las últimas horas del día. En contraposición, el estudio desarrollado por Jamshed y cols (33), señala que los ácidos grasos libres presentan una mejor tolerancia, a causa de una actividad más eficiente, durante las primeras horas del día. Por otro lado, los estudios realizados por Poggiogalle, Jamshed y Sennels (3,33,36) apuntan que la molécula de los TRG presenta una mayor actividad, nuevamente, en etapas finales del día. A diferencia de estos, el estudio elaborado por Verteeg y cols (34) lo contradice, defendiendo que esto se produce en etapas tempranas. En referencia a la actividad diaria del colesterol total, HDL y LDL, Jamshed y cols (33) son los únicos que incluyen en su valoración dichos valores. Señalando su mayor tolerancia hacia horas cercanas a la mañana y mediodía. En referencia a las personas con intolerancia a la glucosa o predisposición a ello, el estudio realizado por Kessler y cols (32), apunta que una ingesta rica en grasas en la mañana aumenta los niveles de AGL manteniéndolos en el tiempo por bastantes horas. Y cuyos picos más altos, se generan en la noche al contrario que en sujetos sanos. Lo que se correlaciona con el desarrollo de resistencia de la insulina y por ende con la disminución de tolerancia de glucosa, claudicando finalmente en hiperglucemias nocturnas. Además, el estudio de Verteeg y cols (34) repunta esto, indicando que los niveles altos de TRG nocturnos se ven aún más aumentados en este grupo de la población. A pesar de la

desigualdad de resultados, todos estos estudios ceden ante el mismo hecho. Y es que, la mala ingesta horaria de lípidos se relaciona con el aumento de la probabilidad para el desarrollo de arterioesclerosis y, con ello, el derive a afecciones agudas como; accidente cerebrovascular, ataque cardiaco y cardiopatías (32-35).

En relación a la hora de la ingesta de las proteínas y su efecto/influencia sobre su actividad, únicamente se encontraron dos estudios con resultados enfrentados. Por un lado, Takahashi y cols (6), establecen que los niveles máximos de determinados aminoácidos (leucina, lisina, histidina, triptófano, etc.) postprandiales, se producen en la mañana (6). Mientras que, por otro lado, Jeyaraj y cols (31) difieren en ello, resaltando que la ingesta rica de proteínas genera alteraciones en el factor de transcripción KLF15 induciendo a un aumento de aminoácidos plasmáticos agravándose en etapas nocturnas. Esto genera un incremento de los niveles de aminoácidos totales, BCAAS y urea. Aumentando al mismo tiempo el riesgo de la aparición de alteraciones metabólicas como; hipoglucemias, hiperamonemia e incluso, deterioros en el ciclo de la síntesis de urea (31,39).

Todos estos contrastes de resultados entre estudios se pueden observar en la figura adjuntada a continuación (Figura 17) (3,6,31,32,33,34,35,36,):

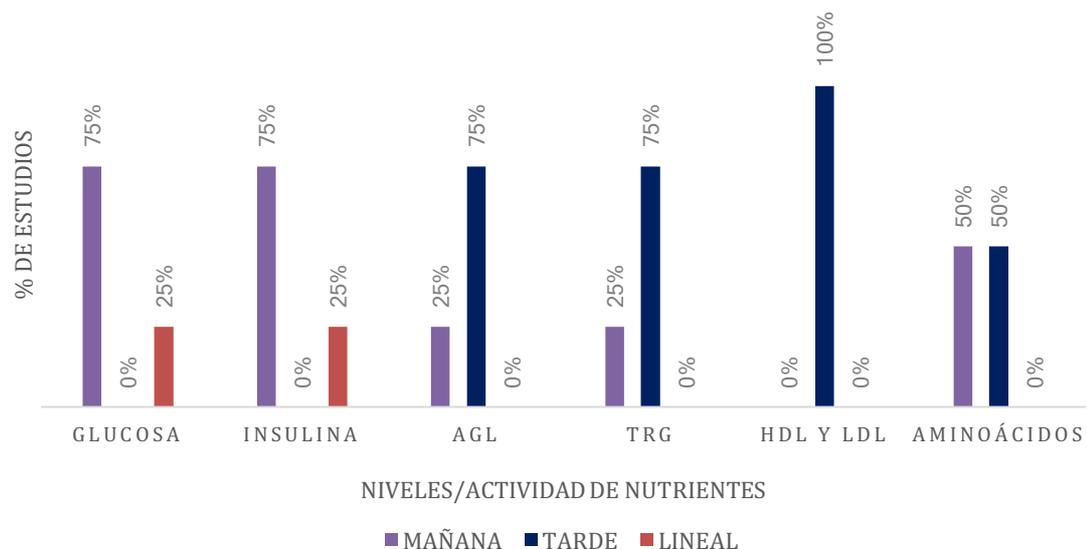


Figura 17. Actividad de los nutrientes en las diferentes horas del día según diferentes estudios.

Sin embargo, tal y como se puede observar, los estudios citados a lo largo de esta revisión presentan resultados enfrentados que limitan el desarrollo de unas conclusiones claras y fiables en cuanto al conocimiento sobre la relación entre la hora de la ingesta y su efecto sobre el metabolismo de los principales nutrientes. Divergencias atribuidas a uno o más factores, pero fundamentalmente al diseño de cada estudio. Ya que cada uno presenta diferentes criterios de inclusión y de exclusión, diferentes periodos de tiempo (la mayoría a corto plazo, algo desfavorable para la obtención de datos consistentes), diferentes métodos de intervención (en algunos casos las dietas no fueron bien definidas o adaptadas a cada sujeto o hubo ausencia de asesoramiento nutricional), así como también los métodos e instrumentos utilizados en la recogida y análisis de datos.

Con todos ello se concluye en que la hora de la ingesta es un determinante sobre la actividad y respuesta de los principales nutrientes, pues ejerce un efecto sobre la

sincronización que los procesos metabólicos mantienen con el sistema circadiano. La mayoría de resultados coinciden en que los ritmos de expresión máximos de la glucosa, y por tanto de actividad, se producen durante las primeras horas del día. Abandonando su tolerancia, debido a la disminución de actividad de la insulina, con el progreso del día. En cuanto a la ingesta de lípidos, sus ritmos de expresión son más prominentes en etapas nocturnas, decayendo en las matutinas. Respecto a los ritmos de expresión de las proteínas/aminoácidos no existen datos concluyentes debido a la oquedad para con su estudio. Todos estos resultados parecen ser lógicos, ya que las primeras horas del día se relacionan con la fase más activa del organismo. A pesar de ello, el objetivo de esta investigación debe ser estudiado con mayor profundidad para poder tener una información más exacta y fiable, que pueda ser trasladada y aplicada, para el conocimiento del mantenimiento, mejora y/o prevención de la salud del ser humano.

Referencias

- (1) Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 25 de noviembre de 2016;354(6315):1008-15. Disponible en: [10.1126/science.aah4967](https://doi.org/10.1126/science.aah4967)
- (2) McKenna H, van der Horst GTJ, Reiss I, Martin D. Clinical chronobiology: a timely consideration in critical care medicine. *Crit Care*. 11 de mayo de 2018;22(1):124. Disponible en: [10.1186/s13054-018-2041-x](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2041-x)
- (3) Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. Julio de 2018;84:11–27. Disponible en: [10.1016/j.metabol.2017.11.017](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017)
- (4) Johnston JD, Ordovás JM, Scheer FA, Turek FW. Circadian Rhythms, Metabolism, and Chrononutrition in Rodents and Humans. *Adv Nutr*. 9 de marzo de 2016;7(2):399-406. Disponible en: [10.3945/an.115.010777](https://doi.org/10.3945/an.115.010777)
- (5) Maury E. Off the Clock: From Circadian Disruption to Metabolic Disease. *Int J Mol Sci*. 30 de marzo de 2019;20(7):E1597. Disponible en: [10.3390/ijms20071597](https://doi.org/10.3390/ijms20071597)
- (6) Takahashi M, Ozaki M, Kang M-I, Sasaki H, Fukazawa M, Iwakami T, et al. Effects of Meal Timing on Postprandial Glucose Metabolism and Blood Metabolites in Healthy Adults. *Nutrients*. 14 de noviembre de 2018;10(11):E1763. Disponible en: [10.3390/nu10111763](https://doi.org/10.3390/nu10111763)
- (7) Kessler K, Hornemann S, Rudovich N, Weber D, Grune T, Kramer A, et al. Saliva Samples as A Tool to Study the Effect of Meal Timing on Metabolic And Inflammatory Biomarkers. *Nutrients*. 28 de enero de 2020;12(2):340. Disponible en: [10.3390/nu12020340](https://doi.org/10.3390/nu12020340)
- (8) Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, Roveda E. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules*. 24 de marzo de 2021;11(4):487. Disponible en: [10.3390/biom11040487](https://doi.org/10.3390/biom11040487)
- (9) Oosterman JE, Kalsbeek A, la Fleur SE, Belsham DD. Impact of nutrients on circadian rhythmicity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 1 de marzo de 2015;308(5):R337-350. Disponible en: [10.1152/ajpregu.00322.2014](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00322.2014)
- (10) Mazri FH, Manaf ZA, Shahar S, Mat Ludin AF. The Association between Chronotype and Dietary Pattern among Adults: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 20 de diciembre de 2019;17(1):68. Disponible en: [10.3390/ijerph17010068](https://doi.org/10.3390/ijerph17010068)

- (11) Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med.* Mayo de 2015;277(5):513-27. Disponible en: 10.1111/joim.12347
- (12) Weger BD, Gobet C, David FPA, Atger F, Martín E, Phillips NE, Charpagne A, Weger M, Naef F, Gachon F. Systematic analysis of differential rhythmic liver gene expression mediated by the circadian clock and feeding rhythms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 19 de enero de 2021;118(3):e2015803118. Disponible en: 10.1073/pnas.2015803118
- (13) Moreno C. The recognition of Chronobiology in Science. *Sleep Sci.* Febrero de 2018;11(1):1. Disponible en: 10.5935/1984-0063.20180001
- (14) Sehgal A. Physiology Flies with Time. *Cell.* 30 de noviembre de 2017;171(6):1232-5. Disponible en: 10.1016/j.cell.2017.11.028
- (15) Mukherji A, Bailey SM, Staels B, Baumert TF. The circadian clock and liver function in health and disease. *J Hepatol.* Julio de 2019;71(1):200-211. Disponible en: 10.1016/j.jhep.2019.03.020
- (16) Partch CL, Green CB, Takahashi JS. Molecular Architecture of the Mammalian Circadian Clock. *Trends Cell Biol.* Febrero de 2014;24(2): 90-9. Disponible en: 10.1016/j.tcb.2013.07.002
- (17) Roenneberg T, Mewes M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol.* 23 de mayo de 2016;26(10):R432-443. Disponible en: 10.1016/j.cub.2016.04.011
- (18) Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet.* Marzo de 2017;18(3):164–79. Disponible en: 10.1038/nrg.2016.150
- (19) Paoli A, Tinsley G, Bianco A, Moro T. The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. *Nutrients.* Abril de 2019; 11(4): 719. Disponible en: 10.3390/nu11040719
- (20) Shaw E, Leung GKW, Jong J, Coates AM, Davis R, Blair M, et al. The impact of time of day on Energy Expenditure: Implications for Long-Term Energy Balance. *Nutrients.* 6 de octubre de 2019;11(10):2383. Disponible en: 10.3390/nu11102383
- (21) Chauchan R, Chen K-F, Kent BA, Crowther DC. Central and peripheral circadian clocks and their role in Alzheimers disease. *Dis Model Mech.* 1 de octubre de 2017; 10(10): 1187–99. Disponible en: 10.1242/dmm.030627
- (22) Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A. Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol Cell Endocrinol.* 15 de diciembre de 2015;418 Pt 1:74–88. Disponible en: 10.1016/j.mce.2015.01.024
- (23) Albrecht, U. The circadian clock, metabolism and obesity. *Obesity Reviews.* Febrero de 2017;18 Suppl, 1:25–33. Disponible en: 10.1111/obr.12502
- (24) Li MD, Ruan HB, Hughes ME, Lee JS, Singh JP, Jones SP, Nitabach MN, Yang X. O-GlcNAc signaling entrains the circadian clock by inhibiting BMAL1/CLOCK ubiquitination. *Cell Metab.* 5 de febrero de 2013;17(2):303-10. Disponible en: 10.1016/j.cmet.2012.12.015
- (25) Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, Nusinow DA, Sun X, Landais S, Kodama Y, Brenner DA, Montminy M, Kay SA. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med.* 1 de octubre de 2010;16(10):1152-6. Disponible en: 10.1038/nm.2214
- (26) Narasimamurthy R, Hatori M, Nayak SK, Liu F, Panda S, Verma IM. Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 31 de julio de 2012;109(31):12662-7. Disponible en: 10.1073/pnas.1209965109

- (27) Shi L, Tu BP. Acetyl-CoA and the regulation of metabolism: mechanisms and consequences. *Curr Opin Cell Biol.* Abril de 2015;33:125–31. Disponible en: 10.1016/j.ceb.2015.02.003
- (28) Hussain MM, Pan X. Circadian Regulation of Macronutrient Absorption. *J Biol Rhythms.* 12 de agosto de 2015;30(6):459–69. Disponible en: 10.1177/0748730415599081
- (29) Neufeld-Cohen A, Robles MS, Aviram R, Manella G, Adamovich Y, Ladeuix B, Nir D, Rousso-Noori L, Kuperman Y, Golik M, Mann M, Asher G. Circadian control of oscillations in mitochondrial rate-limiting enzymes and nutrient utilization by PERIOD proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 22 de marzo de 2016;113(12):E1673-82. Disponible en: 10.1073/pnas.1519650113
- (30) Adamovich Y, Rousso-Noori L, Zwihaft Z, Neufeld-Cohen A, Golik M, Kraut-Cohen J, Wang M, Han X, Asher G. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. *Cell Metab.* 4 de febrero de 2014;19(2):319-30. Disponible en: 10.1016/j.cmet.2013.12.016
- (31) Jeyaraj D, Scheer FAJL, Ripperger JA, Haldar SM, Lu Y, Prosdocimo DA, et al. Klf15 orchestrates circadian nitrogen homeostasis. *Cell Metab.* 7 de marzo de 2012;15(3):311–23. Disponible en: 10.1016/j.cmet.2012.01.020
- (32) Kessler K, Hornemann S, Petzke KJ, Kemper M, Kramer A, Pfeiffer AFH, et al. The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 8 de marzo de 2017;7:44170. Disponible en: 10.1038/srep44170
- (33) 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.* 30 de mayo de 2019;11(6):E1234. Disponible en: 10.3390/nu11061234
- (34) Versteeg RI, Stenvers DJ, Visintainer D, Linnenbank A, Tanck MW, Zwanenburg G, et al. Acute Effects of Morning Light on Plasma Glucose and Triglycerides in Healthy Men and Men with Type 2 Diabetes. *J Biol Rhythms.* 20 de marzo de 2017;32(2):130–42. Disponible en: 10.1177/0748730417693480
- (35) Gooley JJ. Circadian regulation of lipid metabolism. *Proc Nutr Soc.* 26 de mayo de 2016 Nov;75(4):440–50. Disponible en: 10.1017/S0029665116000288
- (36) Sennels HP, Jørgensen HL, Fahrenkrug J. Diurnal changes of biochemical metabolic markers in healthy young males - the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest.* 17 de septiembre de 2015;75(8):686–92. Disponible en: 10.3109/00365513.2015.1080385
- (37) Haldar S, Egli L, De Castro CA, Tay SL, Koh MXN, Darimont C, et al. High or low glycemic index (GI) meals at dinner results in greater postprandial glycemia compared with breakfast: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Apr;8(1):e001099. Disponible en: 10.1136/bmjdr-2019-001099
- (38) Maugeri A, Vinciguerra M. The Effects of Meal Timing and Frequency, Caloric Restriction, and Fasting on Cardiovascular Health: an Overview. *J Lipid Atheroscler.* 15 de enero de 2020;9(1):140–52. Disponible en: 10.12997/jla.2020.9.1.140
- (39) Smeuninx B, Greig CA, Breen L. Amount, Source and Pattern of Dietary Protein Intake Across the Adult Lifespan: A Cross-Sectional Study. *Front Nutr.* 16 de marzo de 2020;7:25. Disponible en: 10.3389/fnut.2020.00025

Fecha de recepción: 08/03/2022
Fecha de revisión: 14/05/2022
Fecha de aceptación: 03/08/2022