

Facultad de Ciencias de la Salud
Licenciatura en Nutrición
Trabajo Final de Carrera

Eficacia del ayuno intermitente en el tratamiento de pacientes adultos con obesidad: su impacto sobre la composición corporal, factores de riesgo cardiometabólicos, calidad de vida y alimentación. Revisión bibliográfica.

Nombre del alumno: Isabella Pellegrini
Nº de Matrícula: 02836
Nombre del tutor: Agustina Marcial

Año 2021

Agradecimientos

A mis padres por su esfuerzo y acompañamiento a lo largo de toda la carrera, sin ellos esto no sería posible.

A mi familia y amigos por apoyarme y ser también parte de mi paso por la Universidad.

A mi tutora, Agustina Marcial, por guiarme en este proceso, por sus conocimientos y predisposición constante.

Finalmente, a la Universidad de Belgrano, por las oportunidades y herramientas brindadas.

Índice

Resumen	4
Abstract	5
Abreviaturas	6
Introducción	8
Marco teórico	9
Obesidad	9
Restricción continua de energía	10
Ayuno intermitente	10
Fisiología del ayuno	11
Contextualización y situación actual	13
Objetivos	14
Materiales y métodos	14
Desarrollo	16
1. Ayuno intermitente en el descenso de peso	16
1.1 Circunferencia de cintura	18
1.2 Composición corporal	19
1.3 Mantenimiento del peso	21
2. Impacto del ayuno intermitente en la glucemia	22
2.1 Hemoglobina glicosilada	23
3. Impacto del ayuno intermitente en la insulina	24
3.1 Índice HOMA-ir	25
3.2 Administración de insulina exógena y fármacos hipoglucemiantes en pacientes con DM2	26
4. Impacto del ayuno intermitente en el perfil lipídico	27
4.1 Colesterol	27
4.1.a Tamaño de las partículas de colesterol	29
4.2 Triglicéridos	30
4.3 Ácidos grasos no esterificados	31
5. Impacto del ayuno intermitente en la tensión arterial	31
6. Impacto del ayuno intermitente en la inflamación	31
7. Metabolismo Basal	32
8. Calidad de vida y alimentación	32
8.1 Adherencia	33
8.2 Efectos adversos	33
8.3 Hambre y apetito	34
8.3.a Hormonas reguladoras del hambre	34
8.3.b Sensación de hambre y apetito	35
8.4 Dieta	37
8.4.a Ingesta calórica	37

8.4.b Composición nutricional de la dieta	37
Discusión	40
Conclusión	45
Bibliografía	46
Anexos	52

Resumen

Introducción: La obesidad es la acumulación anormal o excesiva de grasa corporal, donde hay un incremento en el riesgo de padecer enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Se han intentado múltiples estrategias para revertir la situación, pero aún así, la prevalencia sigue aumentando a nivel mundial. A parte de la implementación de políticas a nivel poblacional para su prevención, es importante para los nutricionistas poder brindar estrategias adecuadas a cada individuo para que puedan gozar de una mejor calidad de vida. La primera línea de tratamiento para personas con obesidad es la restricción continua de energía. De todas formas, no todos logran adherirse, o presentan dificultades para lograr sus objetivos, por lo que es necesario evaluar otras propuestas. El ayuno intermitente se ha posicionado como una posible estrategia a aplicar en estos pacientes. Siendo un tema de interés actual y que presenta controversia, fue necesario realizar esta revisión para evaluar su eficacia.

Objetivo: Evaluar la eficacia del ayuno intermitente en el tratamiento de pacientes adultos con obesidad en comparación con la restricción de energía continua a partir del análisis de resultados obtenidos en trabajos publicados hasta el momento.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica a partir del análisis de artículos científicos que evalúan el ayuno intermitente como tratamiento en pacientes adultos con obesidad, en comparación con la restricción continua de energía. Dichos artículos seleccionados son trabajos originales publicados en los últimos 10 años, en inglés, recuperados del buscador PubMed.

Resultados: El ayuno intermitente ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con obesidad. Los estudios demuestran cambios significativos en el descenso de peso y mejora de la composición corporal. Se obtuvieron resultados con mejoras en los valores de la glucemia, insulina, en el perfil lipídico, y presión arterial, disminuyendo el riesgo cardiovascular presente en estos pacientes. A su vez, los participantes han demostrado una buena adherencia sin efectos adversos severos.

Conclusión: El ayuno intermitente resultó ser una estrategia bien tolerada por pacientes adultos con obesidad. Teniendo en cuenta el contexto de cada paciente y complementándola con las correctas herramientas de educación alimentaria, podría ser considerada como una alternativa a la restricción continua de energía para el tratamiento de la patología.

Palabras clave: ayuno intermitente; restricción continua de energía; obesidad; riesgo cardiometabólico.

Abstract

Background: Obesity is the abnormal or excessive accumulation of body fat, where there is an increased risk of metabolic and cardiovascular diseases. Multiple strategies have been tried to reverse the situation, but the prevalence continues to increase worldwide. Apart from the implementation of public policies for its prevention, it is important for nutritionists to be able to provide the appropriate strategies to each individual so that they can enjoy a better quality of life. The first line of treatment for these patients is continuous energy restriction. Because not everyone achieves adherence, or has difficulty achieving their goals, an alternative approach needs to be evaluated. Intermittent fasting has been positioned as a possible strategy for these patients, being a current interest subject, and controversial as well, this review was necessary to evaluate its efficacy.

Objective: To assess the efficacy of intermittent fasting in the treatment of obese adult patients compared with continuous energy restriction based on the analysis of results obtained in studies published to date.

Method: A bibliographic review was carried out based on the analysis of scientific articles evaluating intermittent fasting as a treatment in obese adult patients, in comparison with continuous energy restriction. The selected articles are original works published in the last 10 years, in English, retrieved from the PubMed search engine.

Results: It has been proven that intermittent fasting is an effective strategy to apply in the treatment of obese adult patients. Studies show significant changes in weight loss and improvement in body composition. The results show improvements in blood glucose, insulin levels, lipidic profile, and blood pressure, reducing the cardiovascular risk present in these individuals. In turn, the participants have shown good adherence without severe adverse effects.

Conclusión: Intermittent fasting resulted to be a well-tolerated strategy for obese adult patients. Taking in consideration the context of each patient and complementing it with the correct nutritional education tools, it could be considered an alternative to the continuous energy restriction in the treatment of the pathology.

Key words: intermittent fasting; continuous energy restriction; obesity; cardiometabolic risk

Abreviaturas

AI	Ayuno Intermitente
ABC	Área Bajo la Curva
ADF	Ayuno de Días Alternos (<i>Alternate Day Fasting</i>)
BDNF	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>)
CC	Circunferencia de Cintura
CCK	Colecistoquinina
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
GLP-1	Péptido similar al glucagón-1
ECNT	Enfermedades Crónicas No Transmisibles
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad (<i>High Density Lipoproteins</i>)
HEI	Healthy Eating Index
HGF	Factor de Crecimiento del Hepatocito (<i>Hepatocyte Growth Factor</i>)
HOMA-ir	<i>Homeostasis Assessment of Insulin Resistance</i>
IL-6	Interleuquina 6
IMC	Índice de Masa Corporal
IR	Insulinorresistencia
LDL	Lipoproteínas de Alta Densidad (Low Density Lipoproteins)
MES	Score del Efecto de la Medicación (<i>Medication Effect Score</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI-1	Inhibidor del Activador de Plasminógeno
PCR	Proteína C Reactiva
PYY	Péptido-YY
RCE	Restricción Continua de Energía

TA	Tejido Adiposo
TFEQ	Three Factor Eating Questionnaire
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TMB	Tasa Metabolica Basal
TRF	Alimentación con Restricción de Tiempo (<i>Time Restricted Feeding</i>)

Introducción

El patrón de consumo alimentario de los individuos es complejo, ya que difiere según la presencia de diversos factores fisiológicos, ambientales, políticos, sociales, económicos, culturales y demográficos, entre otros. Es por esto que la elección de alimentos actualmente no radica únicamente en una conducta alimentaria dirigida a cubrir requerimientos nutricionales. La oferta de alimentos y el acceso a éstos son también agentes importantes a la hora de comprender la alimentación actual. Hay una ascendente tendencia a la comercialización de productos procesados y ultraprocesados, los cuales presentan una elevada palatabilidad, que junto a sus publicidades y campañas de marketing, hacen que su consumo sea cada vez mayor, independientemente de su calidad nutricional. La forma de alimentarse, generalmente rápida, con poco tiempo, en distintos horarios a lo largo del día, con una elevada frecuencia, sin organización, y con poca consciencia, también forman parte de los patrones de consumo alimentario modernos, que están íntimamente relacionados con el aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) y sus factores de riesgo, como la obesidad (Rapallo, Rivera, 2019).

El sobrepeso y la obesidad son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (OMS, 2020). En Argentina 6 de cada 10 adultos presentan exceso de peso, lo que aumenta el riesgo de padecer problemas de salud y patologías asociadas, como la diabetes y enfermedades cardiovasculares (Ministerio de Salud Argentina, 2017). El incremento de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad no solo indica la necesidad de establecer estrategias a nivel poblacional para su prevención, sino también la necesidad de un temprano y correcto tratamiento individualizado para que cada paciente pueda gozar de una mejor calidad de vida.

La primera línea de tratamiento para la obesidad es la restricción calórica, o restricción continua de energía (RCE), en donde se plantea un plan alimentario hipocalórico cuyo objetivo y ejecución se centran principalmente en la pérdida de peso (Vilallonga et al., 2008). Si bien es una estrategia efectiva para algunos pacientes, muchos individuos con obesidad presentan una gran dificultad para adherirse al plan y mantener el peso a largo plazo (Villalonga et al. 2008; Varady, 2011a).

Una estrategia muy utilizada durante este último tiempo en el campo de la nutrición, principalmente para el descenso de peso, es el ayuno intermitente. Este consiste en la restricción de alimentos por un determinado tiempo y su consumo en cierto rango, que puede ser tanto *ad-libitum* como con una restricción calórica o con selección de nutrientes (Barbera-Saz et al., 2020).

Si bien el ayuno tiene un rol importante en algunas prácticas religiosas, el uso de diferentes tipos de ayuno con fin terapéutico está cobrando gran relevancia en el área clínica debido a los prometedores resultados que se han evidenciado en algunos estudios. Además del descenso de peso, los principales beneficios que se le atribuyen a esta práctica están asociados a la salud metabólica, como la mejora de la sensibilidad a la insulina, la reducción del estrés oxidativo y los niveles de glucosa en sangre (Sutton et al., 2018; Tinsley y La Bounty, 2015; Cho et al., 2019).

La propuesta del ayuno intermitente como estrategia para el tratamiento de la obesidad y el riesgo asociado es un tema de interés actual, donde su eficacia continúa siendo evaluada y presenta gran controversia entre los profesionales de la salud. Es por esto que resulta de suma importancia realizar una revisión de los estudios científicos obtenidos hasta el momento y evaluar los resultados para hacer un análisis objetivo del tema.

Marco teórico

Obesidad

La obesidad se manifiesta de manera crónica y sistémica, y es de etiología multifactorial, donde factores ambientales como lo son la alimentación y estilo de vida combinados con factores genéticos, participan en su evolución. Para su diagnóstico se requiere la evaluación de distintos indicadores, pero el índice de masa corporal (IMC) es el que más se utiliza para identificar su presencia, debiendo ser igual o mayor a 30 kg/m² (Ministerio de Salud Argentina, 2017).

El mecanismo fisiopatológico mediante el cual se desencadena la obesidad es el balance energético positivo prolongado en el tiempo, en el cual la ingesta calórica es mayor que el gasto calórico, lo que se traduce en el aumento de la grasa corporal, y el peso.

El tejido adiposo (TA) actúa como un órgano endócrino involucrado en la regulación del gasto energético, la ingesta, el metabolismo de nutrientes y en procesos inflamatorios, además de cumplir su función de reserva. En condiciones fisiológicas normales, los mecanismos llevados a cabo por el TA se complementan y contribuyen a la homeostasis metabólica (Kershaw y Flier, 2004; Contreras-Lear y Santiago-García, 2011; Suarez Carmona et al., 2017). A medida que haya un desequilibrio energético prolongado en el tiempo, en donde el ingreso calórico sea mayor que el gasto total, el TA aumentará, así como el peso corporal.

La hipertrofia e hiperplasia adipocitaria, debido al exceso de grasa, producen alteraciones en sus funciones causando un desbalance en las adipoquinas, predominando las proinflamatorias sobre las

antiinflamatorias. Bajo estas circunstancias, cuando la acumulación de grasa es excesiva, sumado a la mayor presencia de células del sistema inmune como los macrófagos, comienzan los desajustes metabólicos. Este cuadro conlleva a un estado de estrés oxidativo e inflamación crónica de bajo grado que además, junto al exceso de grasa visceral por sí misma, contribuyen a una menor sensibilidad a la insulina, alteraciones en la glucemia, mayor tensión arterial y valores elevados de lípidos en sangre, entre otras complicaciones (Contreras-Lear y Santiago-García, 2011; Suarez Carmona et al., 2017; Martiza, 2007). Considerando la definición de la OMS (2020) sobre la obesidad y que el incremento de TA en ciertos niveles implica un mayor riesgo de comorbilidad, asociado con patologías como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedades cardíacas, accidentes cerebrovasculares, hipertensión, dislipidemia, insulinoresistencia y algunos tipos de cáncer, la obesidad se volvería entonces un factor de riesgo para el desarrollo de las patologías mencionadas.

Por esto es importante para los nutricionistas a la hora de tratar a los pacientes con obesidad, no enfocarse únicamente en el descenso de peso sino también en la mejoría, dentro de su alcance, de los valores de algunos marcadores como la glucemia, insulina, triglicéridos, colesterol y tensión arterial.

Restricción continua de energía

La RCE suele ser la primera línea de tratamiento indicada para los pacientes con obesidad. Ésta implica una restricción calórica por debajo del gasto, para revertir el balance energético positivo. Dicha restricción debe realizarse todos los días, mediante el manejo de porciones y macronutrientes (Villalonga et al., 2008). Si bien esta estrategia ha demostrado su eficacia, hay que tener en cuenta que no todos los pacientes logran adherirse al plan, y muchos también presentan problemas para mantener el peso a largo plazo (Villalonga et al., 2008; Varady, 2011a). Es por esto, que es necesario evaluar otras alternativas a la RCE, y su efectividad.

Ayuno intermitente

El ayuno intermitente (AI) se define como el cese voluntario y controlado de la ingesta de alimentos por períodos de tiempo determinados y recurrentes, donde se induce la alteración coordinada de mecanismos metabólicos y transcripcionales (Canicoba, 2020).

Si bien hay diversos tipos de ayuno, los más estudiados y conocidos en la clínica son (Patterson y Sears, 2017; Cho et al. 2019):

- Alimentación con restricción de tiempo (TRF por sus siglas en inglés: time restricted feeding): Consta de la restricción alimentaria por un período de tiempo determinado en el

día con una ventana horaria en el día para la ingesta. El más popular es del tipo 16:8, donde durante 16 horas del día no se consumen alimentos.

- Ayuno de días alternados (ADF por sus siglas en inglés: alternate day fasting): Se caracteriza por alternar los días de ayuno o restricción calórica al 75% (ayuno modificado de días alternado, ADMF por sus siglas en inglés) con días de alimentación ad libitum o el consumo del 100% de los requerimientos.
- Protocolo 5:2 (Periodic Fasting en inglés, PF): Este se realiza con 5 días de dieta regular y 2 días de restricción calórica extrema (500 kcal diarias en mujeres y 600 kcal en hombres por lo general).

Fisiología del ayuno

Los beneficios del ayuno de corto plazo (como lo son los protocolos de ayuno intermitente) se le atribuyen a los cambios producidos en el organismo a nivel metabólico y las vías utilizadas para la obtención de energía, razón por la cual algunos autores sostienen que su eficacia podría ser superior a la RCE. Sus beneficios no se le atribuyen únicamente al descenso de peso asociado, sino a los mecanismos que se ponen en marcha, que estarían además, asociados a mejoras en la inflamación, sensibilidad a la insulina y disminución del estrés oxidativo (Sutton et al., 2018; Tinsley y La Bounty, 2015; Reis de Azevedo et al., 2013; Anton et al., 2017; De Cabo y Mattson, 2019).

La principal fuente de energía de nuestro cuerpo es la glucosa y la misma se encuentra circulando en sangre (glucemia) o bien, almacenada en depósitos de glucógeno en el hígado y los músculos. Dependiendo de los requerimientos del organismo, se desencadenan diversos mecanismos fisiológicos destinados a mantener la homeostasis de la glucemia. Luego de un proceso de digestión y absorción, aumentan las concentraciones de la glucosa en sangre y se estimula a nivel pancreático la secreción de insulina, que permite el transporte de la glucosa desde el torrente sanguíneo al interior de las células para su posterior oxidación y obtención de ATP (Blanco y Blanco, 2011; Tortora y Derrickson, 2013).

En situaciones de ayuno, donde no hay ingesta, el organismo pone en marcha vías metabólicas alternativas para la obtención de glucosa, ya sea recurriendo a la reserva de glucógeno u otros precursores no glucosídicos que permitan generar glucosa.

Durante el ayuno los niveles de glucosa se ven disminuidos y el páncreas, frente a esta señal, libera la hormona antagónica a la insulina: el glucagón. Debido a esto comienza el proceso de glucogenólisis, donde se degrada el glucógeno hepático y muscular para la liberación de glucosa y obtención de

energía. A medida que las reservas se agotan, se recurre a otros sustratos energéticos, como los ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

La lipólisis es una ruta catabólica que atraviesan los triglicéridos en el TA, liberando el glicerol, que se utiliza para la gluconeogénesis, y los ácidos grasos. Estos últimos se metabolizan por beta-oxidación para la obtención de acetil CoA, que puede ingresar en el ciclo de Krebs para la producción de ATP o ser precursores para la generación de cuerpos cetónicos. Éstos pueden difundir a través de la membrana plasmática, atravesar la barrera hematoencefálica y ser empleados como fuente de energía alternativa (principalmente en las fibras musculares esqueléticas y cardíacas y neuronas) (Blanco y Blanco, 2011; Tortora y Derrickson, 2013).

En resumen, el ayuno favorece la pérdida de grasa por los mecanismos adaptativos que se ponen en marcha frente a la nula o baja ingesta de alimentos. Utilizado como estrategia en la pérdida de peso y mejora de marcadores metabólicos, debe ser de forma controlada y bajo un régimen especial como lo son los del ayuno intermitente (Figura 1).

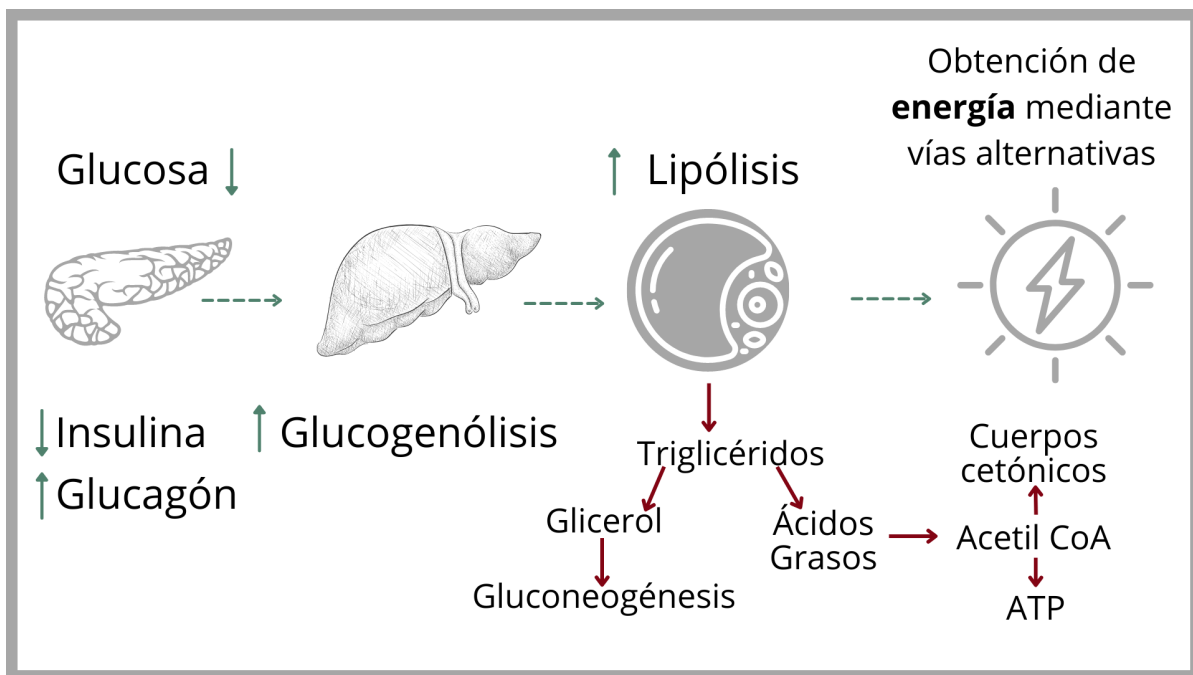


Figura 1: Resumen fisiología del ayuno

Fuente: Elaboración propia.

Contextualización y situación actual

Desde 1975, la prevalencia de la obesidad se ha triplicado (OMS,2021). Desde entonces, son numerosas las estrategias que se han puesto en marcha para su prevención y tratamiento: desarrollo de fármacos, venta de productos alimenticios bajos en calorías, políticas públicas, y dietas que han ganado mucha popularidad, entre otras. Lo cierto es, que con la modernización, globalización e industrialización, continuamos viviendo en un ambiente obesogénico que carece de educación alimentaria al alcance de todos y de soberanía alimentaria. En paralelo, es importante la individualización en el tratamiento de cada paciente que acude al sistema de salud con la necesidad de una estrategia dietética.

Si bien el ayuno ha cobrado gran relevancia dentro del ámbito de la salud las últimas décadas, es una práctica que data desde hace siglos, con sus orígenes en prácticas religiosas como lo son el Ramadán, el ayuno de Godolías o durante la Cuaresma. Fue en el año 2016 donde se popularizó de la forma en la que hoy se sabe, gracias a los estudios de Yoshinori Ohsumi, quien ha ganado un Premio Nobel ese año por sus hallazgos sobre la autofagia (The Nobel Prize, 2016). En la autofagia se facilita el proceso de remoción y reciclaje de componentes celulares dañados, los cuales sirven como sustrato para la obtención de ATP, constituyendo una fuente alternativa de energía en situaciones de estrés, como lo es el ayuno. Además, este proceso participa en la prevención de distintas patologías incluyendo la diabetes, cardiopatías y cáncer (Costas y Rubio, 2017; Mohammad et al., 2018). Fue a partir de aquí donde el AI se popularizó también dentro del público general, siendo hoy una estrategia muy difundida, y a su vez, debatida.

Entendiendo el estado de mayor riesgo para la salud que presentan los pacientes con obesidad, es necesaria una herramienta para su prevención y tratamiento. El AI podría ser eficaz debido a sus efectos sobre el peso y ciertos marcadores biológicos implicados en el metabolismo e inflamación, y por ende la mejora de la calidad de vida de los pacientes en los que se pueda aplicar. Un análisis objetivo sobre los estudios realizados al momento es necesario para comprobar la eficacia de su aplicación.

Objetivos

Objetivo general: Evaluar la eficacia del AI en el tratamiento de pacientes adultos con obesidad en comparación con la RCE a partir del análisis de resultados obtenidos en trabajos publicados hasta el momento.

Objetivos específicos:

Analizar la eficacia del AI en pacientes adultos con obesidad en los siguientes parámetros:

- Descenso de peso.
- Mejora de los valores de insulina en sangre.
- Mejora de los valores de la glucemia.
- Mejora del perfil lipídico.
- Mejora de los valores de la tensión arterial.
- Analizar el impacto del AI en la alimentación y calidad de vida.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica a partir del análisis de artículos científicos que evalúan el AI como tratamiento en pacientes adultos con obesidad, en comparación con el tratamiento convencional que es la restricción continua de energía.

Criterio de selección de estudios

Dichos artículos seleccionados son trabajos originales publicados en los últimos 10 años, en inglés. Fueron recuperados del buscador PubMed con búsqueda avanzada aplicada en título y resumen con las palabras clave: ayuno intermitente; restricción intermitente de energía; ayuno de días alternados; ayuno con restricción de tiempo; protocolo 5:2; obesidad; obesos (*intermittent fasting; intermittent energy restriction; alternate day fasting; time restricted feeding; 5:2 protocol; obesity; obese*).

La búsqueda se aplicó de la siguiente manera: *Obesity OR obese AND intermittent fasting OR intermittent energy restriction OR alternate day fasting OR time restricted feeding OR 5:2 protocol*.

Luego se realizó una selección manual teniendo en cuenta los siguientes **criterios de inclusión**:

- Ensayos clínicos realizados en hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con obesidad (donde el punto de corte para la selección de participantes incluye $IMC >30 \text{ kg/m}^2$).
- Ensayos clínicos que cuentan con un grupo de intervención con AI y otro con RCE.

- Antigüedad de publicación menor a 10 (diez) años.
- Trabajos originales.

Criterios de exclusión

- Estudios que no fueron realizados en hombres y mujeres en edad adulta (estudios realizados exclusivos en menores de 18 años o exclusivos en adultos mayores).
- Estudios realizados en pacientes sin obesidad (artículos que en el punto de corte para la selección de participantes no incluye IMC $>30 \text{ kg/m}^2$).
- Estudios realizados sobre el AI que no cuentan con un grupo de intervención con RCE.
- Estudios con una fecha de publicación mayor a 10 años.

Resultados de búsqueda

Tras el análisis de los resultados de la búsqueda, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 14 artículos y se recuperaron 2 artículos de las citas bibliográficas. Como resultado final, se incluyeron 16 artículos para realizar la revisión bibliográfica (ANEXO 1).

Desarrollo

1. Ayuno intermitente en el descenso de peso

El descenso de peso en los pacientes con obesidad es una de las primeras medidas a tomar para reducir el riesgo asociado. Es por esto que en los últimos años se ha estudiado al AI combinado con un déficit calórico como una posible estrategia para lograrlo.

Los estudios analizados demuestran que los diferentes protocolos propuestos de AI son estrategias viables y eficaces para la pérdida de peso. De los dieciséis artículos seleccionados, en todos se evidencian cambios significativos en el peso de los participantes asignados al grupo de AI. En comparación con la RCE, varios concuerdan que la diferencia en la pérdida de peso entre las dos intervenciones no es estadísticamente significativa (Trepanowski et al., 2017; Carter et al., 2018; Sundfor et al., 2018a; Sundfor et al., 2018b; Varady et al., 2011b; Kunduraci y Ozbek, 2020; Coutinho et al., 2018; Pureza et al., 2020; Conley et al., 2017; Headland et al., 2019; Beaulieu et al., 2019). Sin embargo, hay cinco artículos donde la diferencia en la pérdida de peso sí lo fue, siendo el AI la estrategia que resultó en un descenso de peso superior, los cuales se detallan a continuación:

En el ensayo clínico aleatorizado de Razavi et al. (2021), el descenso de peso fue mayor en el grupo de AI bajo el protocolo de ADF (donde 3 días no consecutivos semanales se consumió el 25% de los requerimientos, y 4 días semanales el consumo fue ad libitum) que en el grupo de RCE (consumo del 75% de sus requerimientos diariamente) luego de 4 meses de intervención. Esta diferencia se evidencia en los resultados finales, donde la pérdida de peso en el grupo de AI vs RCE fue de $-6,43\text{kg}\pm 4,34$ vs $-4,11\text{kg}\pm 4,27$ respectivamente. En cuanto al IMC, los resultados fueron de $-3,19\text{ kg}/\text{m}^2\pm 2,90$ vs $-1,43\text{kg}/\text{m}^2\pm 2,72$ (Figura 2).

El estudio piloto realizado por Catenacci et al. (2016) demostró una mayor pérdida de peso relativa luego de 8 semanas en el grupo de AI del tipo ADF (con 3 días de ayuno donde lo único permitido fueron bebidas y/o caldos muy bajos en calorías, y 4 días fueron provistos con alimentos que cumplieran con el 100% de sus requerimientos) en comparación con el de RCE (donde fueron provistos con alimentos generando una restricción de 400 kcal/d): $-8,8\%\pm 0,9$ vs $-6,2\%\pm 0,9$ respectivamente. De todas formas, los cambios en el peso absoluto no fueron significativamente diferentes (ADF $-8,2\text{kg}\pm 0,9$ vs CRE $-7,1\text{kg}\pm 1,0$).

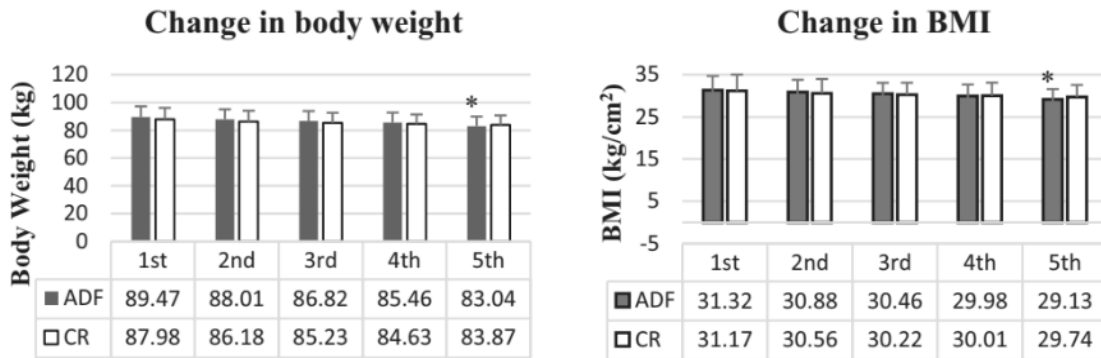


Figura 2: Cambios en el peso corporal (*Change in body weight*) e IMC (*BMI*) luego de 4 meses de intervención.

Fuente: Razavi et al. (2021). *The alternate-day fasting diet is a more effective approach than a calorie restriction diet on weight loss and hs-CRP levels.*

En el ensayo clínico aleatorizado de Paravesh et al. (2019) el descenso de peso también fue significativamente superior en el grupo de ADF en comparación con el de RCE luego de 8 semanas de intervención, donde el grupo de ADF resultó en un peso $-4,1\text{kg}\pm 3,65$ menor al inicial, mientras que el de RCE $-1,7\text{kg}\pm 1,49$. De todas formas, aunque la diferencia en cuanto al IMC también haya sido superior en el grupo ADF, no fue estadísticamente significativa.

Durante las 12 semanas de intervención en el ensayo de Schübel et al. (2018) el AI bajo el protocolo 5:2, demostró superior descenso de peso relativo en los participantes en comparación con el grupo RCE ($-7,1\%\pm 0,7$ vs. $-5,2\%\pm 0,6$) (Figura 3).

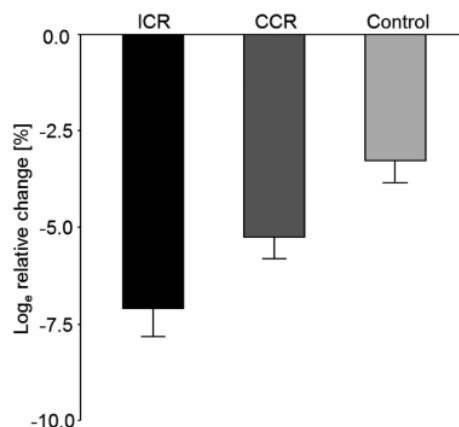


Figura 3: Cambios en el peso relativo luego de 12 semanas de intervención en los grupos de AI (*ICR*), RCE (*CCR*) y control.

Fuente: Schübel et al. (2018). *Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial.*

Estos resultados coinciden con el ensayo clínico realizado por Hutchison et al. (2019) donde se compararon los efectos en mujeres del ADF con ingesta calórica total de 70% de los requerimientos (IF70), ADF con ingesta total del 100% de los requerimientos (sin déficit) (IF100) y RCE con ingesta calórica de 70% de los requerimientos todos los días (DR70). Los resultados demostraron que en el descenso de peso se obtuvieron mejores resultados en el grupo de IF70 en comparación con el IF100 y DR70 (Figura 4).

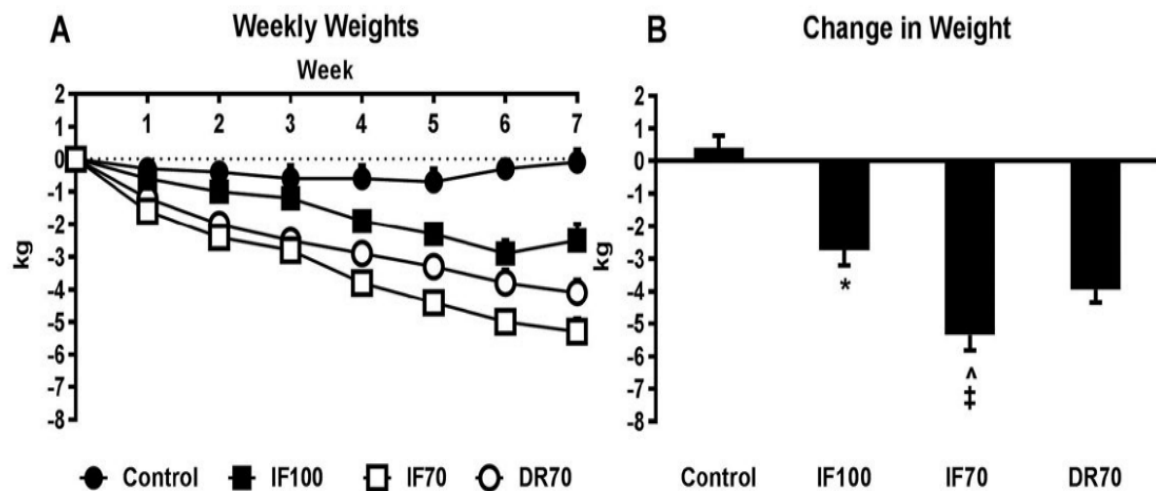


Figura 4: Cambios en el peso con ayuno sin restricción calórica (IF100), con restricción calórica (IF70) y restricción continua de energía (DR70) luego de 8 semanas de intervención.

(A): Pesajes semanales; (B): Cambios en el peso.

Fuente: Hutchison et al. (2019). *Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight.*

1.1 Circunferencia de cintura

A la hora de establecer el riesgo presente en los pacientes con obesidad, es importante la interpretación conjunta de varios indicadores. La circunferencia de cintura (CC) es un indicador de utilidad para la evaluación de la adiposidad abdominal. Ésta se relaciona con anomalías metabólicas asociadas al desarrollo de ECNT como DM2 o enfermedades cardiovasculares. El punto de corte para establecer un riesgo cardiometabólico aumentado es de una CC >94 cm en hombres y >80 cm en mujeres (OMS, 2008).

De los estudios seleccionados, seis evaluaron los cambios en la CC luego de la intervención dietética (Sundfor et al., 2018a; Razavi et al., 2021; Paravesh et al., 2019; Pureza et al., 2020; Hutchison et al.,

2019; Conley et al., 2017), donde se evidenció su disminución, tanto en el grupo de AI como de RCE. Solo hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos en los ensayos realizados por Razavi et al. (2021), Parvaresh et al. (2019), y Pureza et al. (2020) (Figura 5). Los tres coincidieron en una disminución de CC superior en el grupo de AI.

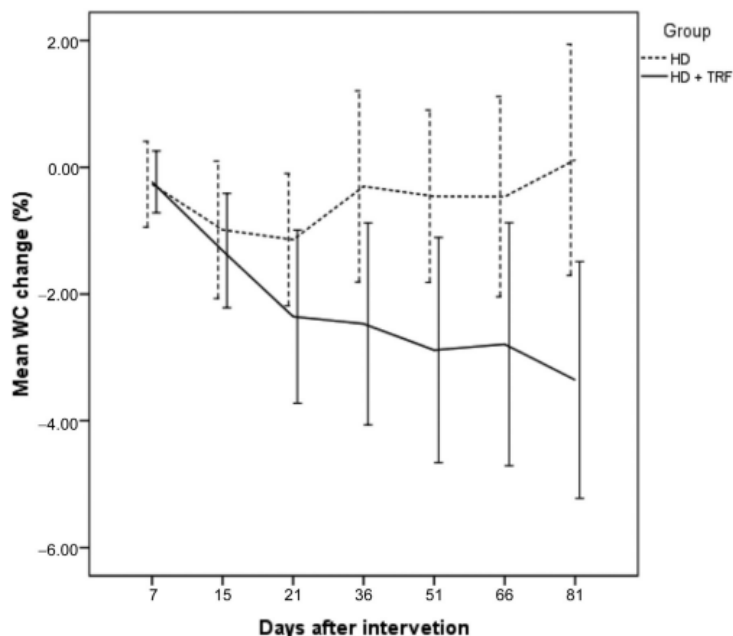


Figura 5: Cambios en la CC luego de 81 días de intervención en el grupo de RCE (HD) y AI del tipo TRF con restricción calórica (HD+TRF). Mean WC change: Media de cambios en la CC (%)

Days after intervention: Días luego de la intervención

Fuente: Pureza et al. (2020). Acute effects of time restricted feeding in low income women with obesity placed on hypoenergetic diets: randomized trial.

1.2 Composición corporal

Para determinar si el AI es una estrategia segura y efectiva para la pérdida de peso es necesario evaluar los cambios en la composición corporal bajo este tratamiento. El objetivo en un plan de descenso es disminuir la masa grasa y mantener lo más posible la masa libre de grasa, ya que estos cambios se relacionan con la disminución del riesgo asociado a la obesidad, a mejoras en la regulación hormonal-metabólica y al mantenimiento del gasto energético basal, entre otros beneficios (Marks B. y Rippe J., 1996; Goossens G., 2017; Chaston et al., 2007).

Los parámetros antropométricos evaluados en la composición corporal fueron los siguientes:

- Masa grasa: Indica en peso o porcentaje (cuando se detalla masa grasa relativa) la cantidad de tejido adiposo presente en el cuerpo.
- Masa libre de grasa: Indica en peso o porcentaje (cuando se detalla masa libre de grasa relativa) la suma de músculo, órganos, huesos y agua corporal.

Los nueve estudios que analizaron los cambios en la composición corporal (Trepanowski et al., 2017; Carter et al., 2018; Razavi et al., 2021; Catenacci et al., 2016; Kunduraci y Ozbek, 2020; Coutinho et al., 2018; Hutchison et al., 2019; Headland et al., 2019; Beaulieu et al., 2019), coinciden que el AI produce cambios positivos en la masa grasa y un descenso esperable en la masa libre de grasa, con resultados similares en los grupos de RCE. Hubo tres artículos en donde las diferencias en la composición corporal entre grupos fue significativa (Razavi et al., 2021; Catenacci et al., 2016; Hutchison et al., 2019).

El grupo de intervención de ADF en el ensayo de Razavi et al.(2021) tuvo una mayor pérdida de masa grasa que el grupo de RCE luego de 4 meses (-5,88kg±3,48 vs -3,72kg±3,03 respectivamente), sin diferencias significativas en la pérdida de masa libre de grasa entre ambos grupos (p=0,84). Según los autores, estos cambios se pueden deber a que en el grupo de ADF el consumo energético total pudo haber sido menor al grupo de RCE, aunque al indagar en el apetito de los participantes durante la intervención, éstos declararon tener incluso menor apetito que al comienzo.

En la evaluación de seguimiento (luego de 24 semanas de haber finalizado el período de intervención) del ensayo realizado por Catenacci et al. (2016), si bien no hubo cambios significativos en el descenso de peso, sí se notaron diferencias en la composición corporal. En la semana 32 se realizaron medidas en los participantes para analizar los cambios en el peso y composición luego de haber finalizado la intervención de 8 semanas y un período sin intervención ni supervisión de 24 semanas, los resultados fueron los siguientes: Estadísticamente, las diferencias entre los grupos en los cambios absolutos no fueron significativas, aunque sí se notaron diferencias significativas en la pérdida de masa grasa relativa (CRE -0,7%±0,5 vs. -2,4%±0,5 en ADF) y aumento relativo de la masa libre de grasa (CRE 0,5%±0,5 vs 2,2%±0,5 en ADF) desde el inicio de la intervención.

En el estudio realizado por Hutchison et al. (2019) el mayor descenso de peso se vió también acompañado por una mayor pérdida de grasa en el grupo IF70 (grupo de AI con consumo calórico del 70% de los requerimiento) en comparación con el grupo DR70 (grupo de RCE con consumo calórico del 70% de los requerimiento) luego de 8 semanas de intervención, sin diferencias significativas en pérdida de la masa libre de grasa entre grupos (Figura 6)

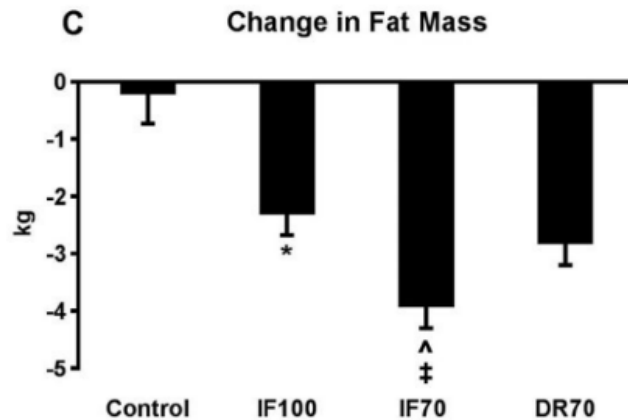


Figura 6: Cambios (en kg) en la masa grasa luego de 8 semanas de intervención.

Fuente: Hutchison et al. (2019). *Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight.*

1.3 Mantenimiento del peso

El objetivo en el tratamiento de pacientes con obesidad no es únicamente lograr el descenso de peso mediante determinada estrategia, sino también mantenerlo. Si bien este punto excede al período de intervención, y depende de muchos otros factores, es de interés analizar los artículos que midieron el peso tiempo después de haber finalizado con las dietas propuestas (Trepanowski et al., 2017; Sundfor et al., 2018a; Catenacci et al., 2016; Schübel et al., 2018; Headland et al., 2019). Los resultados presentan ciertas diferencias.

En los estudios realizados por Trepanowski et al. (2017) y Sundfor et al. (2018a) no hubo diferencias significativas entre los grupos de AI y RCE en el aumento de peso luego del periodo de intervención. En el ensayo de Catenacci et al.(2016), la diferencia del aumento de peso entre el grupo de ADF y RCE no fue significativamente diferente, pero sí la composición del mismo. En el grupo ADF, 24 semanas luego de la intervención, se tomaron las medidas para evaluar los cambios: El grupo de RCE recuperó desde la semana 8 (finalización de la intervención dietética) 1,2kg±0,8 de masa grasa y aumentó 1,1kg±0,5 de masa libre de grasa, mientras que el grupo de ADF perdió -0,4kg±0,8 de masa grasa y aumentó 2,0kg±0,5 de libre de grasa.

En el estudio realizado por Schübel et al. (2018), se logró mantener el peso en un período de mantenimiento de 12 semanas (luego de las 12 semanas de intervención dietética), sin embargo, entre la semana 24 y semana 50, hubo una pequeña tendencia al aumento de peso por parte del grupo de AI. De

todas formas, el resultado final, desde el comienzo de la intervención hasta la semana 50, el grupo de AI logró un descenso de peso de $5,2\% \pm 1,2$ y el de CRE $-4,9\% \pm 1,1$.

A lo largo del estudio de Headland et al. (2019) no hubo diferencias significativas en los cambios de peso entre los grupos de AI (protocolo 5:2) y RCE, ni en la composición corporal a lo largo de las mediciones en los 12 meses.

2. Impacto del ayuno intermitente en la glucemia

La obesidad es un factor de riesgo modificable para la pre diabetes y diabetes debido a la incidencia de la alimentación y el tejido adiposo en el metabolismo de la glucosa e insulina. Razón por la cual es importante el chequeo y control de la glucemia en pacientes con obesidad, y normalizar los valores (menor a 110mg/dl en ayunas según la OMS o menor a 100mg/dl en ayunas según la *American Diabetes Association*) en caso de que estén elevados mediante el manejo de la alimentación y el descenso de peso (Palacios et al., 2012; Serrano, 2015).

De los estudios seleccionados, once evaluaron el impacto del AI en la glucemia de los participantes en comparación con la RCE (Trepanowski et al., 2017; Carter et al., 2018; Sundfor et al., 2018a; Catenacci et al., 2016; Kunduraci y Ozbek, 2020; Parvaresh et al., 2019; Pureza et al., 2020; Schübel et al., 2018; Hutchison et al., 2019; Conley et al., 2017; Headland et al., 2019).

Los estudios en donde no se observaron cambios en la glucosa en sangre (Trepanowski et al., 2017; Sundfor et al., 2018a; Pureza et al., 2020; Conley et al., 2017; Headland et al., 2019) con ninguna de las dos intervenciones, coinciden en que los participantes comenzaron los ensayos con una glucemia de base dentro de los valores de normalidad, la cual se mantuvo independientemente de la dieta realizada. Teniendo en cuenta también que el estudio realizado por Pureza et al. (2020) tuvo un período de intervención muy corto (21 días).

Tanto en el ensayo de Carter et al. (2018) y Kunduraci y Ozbek (2020) los valores de la glucemia mejoraron en ambas intervenciones, sin diferencias significativas entre los grupos de AI y RCE.

En el estudio realizado por Hutchison et al. (2019), donde se evaluó el impacto del ayuno intermitente del tipo ADF con consumo calórico del 70% (IF70), la restricción calórica continua consumiendo el 70% de los requerimientos (DR70) y ayuno ADF sin restricción calórica (IF100), se evidenció que la glucemia tuvo mejores valores en el grupo IF70 comparado con DR70 solo los días de ayuno, y los días de consumo, solo obtuvo mejores resultados en comparación con el IF100, sin diferencias significativas con DR70 (Figura 7).

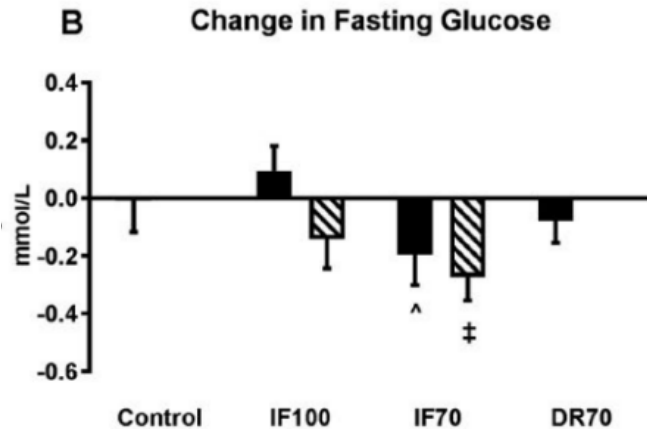


Figura 7: Cambios en la glucemia en situación de ayuno luego de 8 semanas de intervención.

Fuente: Hutchison et al. (2019). *Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight.*

El ensayo de Schübel et al. (2018) obtuvo mejores resultados en la glucemia en el grupo de RCE en comparación con AI (-7,6%±1,2 vs -2,9%±1,2) luego de las 12 semanas de intervención, aunque luego, en el período de seguimiento, no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos. Estos resultados son muy diferentes a los encontrados en el estudio realizado por Parvaresh et al. (2019), donde la glucemia cambió únicamente en el grupo de AI, sin ningún cambio en el grupo de RCE luego de la intervención dietética de 8 semanas (-5±6,82 vs 0±6,82).

Si bien los protocolos dietéticos en ambos ensayos eran diferentes: en el de Schübel et al. (2018a) se realizó el AI con un protocolo 5:2 y el grupo RCE con una restricción continua de 20% de las calorías, y el de Parvaresh et al. (2019), con la modalidad ADF y una restricción continua del 25% de las calorías en el grupo RCE, las diferencias en los resultados indican la incidencia de otros factores independientes del protocolo como la elección del tipo de alimentos, factores genéticos, y actividad física.

2.1 Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicosilada (hbA1c) es el resultado de la glicación de la hemoglobina A con la glucosa y es un parámetro utilizado como promedio de la glucemia en los últimos 2 a 3 meses. Es una medida complementaria a la glucosa en ayunas que se puede tomar en pacientes con diabetes o con riesgo de su desarrollo. Por su utilidad, también se la conoce como promedio estimado de glucosa (o eAG por sus siglas en inglés). Si bien la hbA1c no es un parámetro exclusivo para el diagnóstico de la diabetes mellitus, la Asociación Americana de Diabetes clasifica los valores en rangos: Menor a 5,7% es el rango

de normalidad; entre 5,7% y 6,5% es el rango de prediabetes y mayor a 6,5% (eAG de 140 mg/dl) de diabetes (Bracho Nava, 2015; American Diabetes Association).

Tres de los estudios seleccionados midieron la hbA1c y su evolución. En el ensayo realizado por Sundfor et al (2018a), los participantes comenzaron con una hbA1c dentro del rango de normalidad, aún así, con ambas intervenciones lograron disminuir el valor (-0,3% en el grupo de AI y -0,2% en el grupo de CRE) al finalizar la intervención de 6 meses. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Kunduraci y Ozbek (2020), donde los participantes con síndrome metabólico que comenzaron la intervención con una hbA1c dentro del rango de prediabetes y diabetes, obtuvieron mejoras en los resultados, teniendo en cuenta que la intervención dietética en este ensayo tuvo una duración más corta (de 3 meses) en comparación con el ensayo anteriormente mencionado.

En el caso del ensayo clínico de Carter et al. (2018), los participantes tenían un diagnóstico de diabetes tipo 2 por lo que comenzaron con una hbA1c mayor a 6,5%: una media de 7,5% en el grupo de RCE y 7,2% en el grupo de AI. Luego de 12 meses de intervención, el control de la glucemia mejoró, por lo que el valor de la hbA1c disminuyó sin diferencias significativas entre grupos (-0,5% en CRE y -0,3% en AI; $p=.65$), logrando en ambos grupos el valor deseable para la mayoría de pacientes con diagnóstico de diabetes según la Asociación Americana de Diabetes ($hbA1c < 7\%$).

3. Impacto del ayuno intermitente en la insulina

La insulina y el TA son dos de los componentes más influyentes en el riesgo presente en pacientes con obesidad a desarrollar otras enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). La acumulación excesiva de grasa contribuye a la resistencia a la insulina o a una hiperinsulinemia compensadora. Durante la insulinoresistencia (IR) hay una disminución de la respuesta o de la sensibilidad de los efectores a la acción de la insulina, a una concentración de la hormona dada para estimular el consumo celular normal de glucosa. La IR genera alteraciones y deficiencias en la homeostasis de la glucosa, de los lípidos y de las proteínas, así como en la regulación del tono arterial y en mecanismos electrofisiológicos cardíacos (Rojas et al., 2010).

La hiperglucemia resultante de la IR, desencadena una hiperinsulinemia compensatoria, donde aumenta la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas para poder regular las concentraciones de glucosa en sangre. La actividad compensatoria del páncreas, y su sobreexigencia, pueden perdurar hasta que las demandas metabólicas excedan la secreción de insulina, y ésta termina siendo inadecuada, lo que conlleva a la DM2. A su vez, la hiperglucemia y alteraciones en la sensibilidad a la insulina se asocian a la dislipemia e hipertensión arterial, cuadro típico de los pacientes con síndrome metabólico (Bonneau et al., 2006; Jellinger, 2007; Chapman y Sposito, 2008; Carvajal, 2015).

Es por esto que es importante el monitoreo de la insulina en pacientes con obesidad, y el control y/o normalización de los valores en aquellos pacientes donde se encuentre alterada.

Ocho de los estudios seleccionados evaluaron el impacto del AI en la insulina en comparación con la RCE (Trepanowski et al., 2017; Catenacci et al., 2016; Kunduraci y Ozbek, 2020; Parvaresh et al., 2019; Coutinho et al., 2018; Pureza et al., 2020; Schübel et al., 2018; Hutchison et al., 2019).

Los participantes del estudio de Pureza et al. (2020) comenzaron la intervención con valores de insulina en ayunas dentro del rango de normalidad y lograron mantenerla en ambos grupos. Coutinho et al. (2018) evaluaron los valores de insulina tanto en ayunas como postprandial, logrando una reducción en sus valores con resultados similares en AI y RCE. Similar a estos resultados, en el estudio de Parvaresh et al. (2019) se evidenció una mayor reducción en los niveles de insulina en ayunas en el grupo de ADF sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa con el grupo RCE. Tanto en los estudios realizados por Catenacci et al. (2016), Kunduraci y Ozbek (2020) y Trepanowski et al. (2017) no se demostraron cambios significativos luego de la intervención de ayuno intermitente.

Según su análisis, el ayuno intermitente podría ser una estrategia eficaz para la mejora de los valores de la insulina, si se combina a su vez con pautas dietéticas en la selección de alimentos en aquellos pacientes con valores de insulina alterados.

3.1 Índice HOMA-ir

El HOMA-ir, u *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, es un método utilizado para evaluar la sensibilidad de los tejidos a la acción insulínica, o cuantificar la IR, mediante una fórmula que relaciona la glucemia e insulina en ayunas. Al ser fácil de medir, es un método que se puede utilizar en pacientes con obesidad y/o intolerantes a la glucosa para predecir una posible evolución hacia una DM2 y poder establecer una intervención temprana (Bermúdez et al., 2000).

De los estudios seleccionados, seis evaluaron los cambios en el índice de HOMA-ir (Trepanowski et al., 2017; Kunduraci y Ozbek, 2020; Parvaresh et al., 2019; Pureza et al., 2020; Schübel et al., 2018; Hutchison et al., 2019), donde todos coinciden que el protocolo del ayuno intermitente tuvo mejoras en los valores, sin diferencias significativas en comparación con el grupo de RCE.

En el caso del estudio de Hutchison et al. (2019), donde se evaluó el ayuno intermitente del tipo ADF con restricción calórica, ayuno intermitente sin restricción calórica y restricción calórica continua, se vio una mejora en el grupo de ADF junto con restricción calórica (IF70) en cuanto al HOMA-ir, pero no así en el grupo de ayuno sin restricción calórica.

3.2 Administración de insulina exógena y fármacos hipoglucemiantes en pacientes con DM2

La DM2 es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por un estado hiperglucémico e IR. Su tratamiento tiene como objetivo mantener una glucemia controlada dentro de ciertos parámetros para evitar complicaciones asociadas. Dicho control de la glucemia puede realizarse en algunos pacientes con cambios en el estilo de vida, como dieta y actividad física, mientras que en otros es necesario un tratamiento farmacológico. Éste puede ser con la administración de insulina exógena o fármacos hipoglucemiantes orales (como biguanidas, sulfonilureas, secretagogos de acción rápida, tiazolidindionas o inhibidores de las alfa-glucosidasas) (Del Olmo González et al., 2008).

Carter et al. (2018) realizaron un ensayo clínico en pacientes con obesidad y diagnóstico de DM2 bajo tratamiento farmacológico con el fin de comparar los efectos del ayuno intermitente bajo el protocolo 5:2 y la RCE en el control de la glucemia y pérdida de peso.

En éste estudio se realizó un protocolo de administración de medicación en conjunto con un nutricionista y endocrinólogo del estudio y el médico tratante de cada participante. Éste se basó en la discontinuación de sulfonilureas e insulina exógena en los participantes con una hbA1c menor a 7%. Si la hbA1c se encontraba entre 7% y 10%, se discontinuó las sulfonilureas y administración de insulina exógena únicamente los días de ayuno en el grupo de AI y las insulinas de acción lenta/prolongada la noche anterior a los días de ayuno. En el caso del grupo RCE, la medicación podría reducirse dependiendo de cada participante y la dosis. Aquellos participantes con hbA1c mayor a 10%, no tuvieron modificación en la medicación, únicamente la reducción de 10 unidades de insulina de acción prolongada en los días de ayuno en el grupo de AI. Luego de las mediciones diarias de glucosa, junto con el control del endocrinólogo, se podían realizar modificaciones según los resultados.

A lo largo de la intervención se midió el *medication effect score* (score del efecto de la medicación o MES) mediante una fórmula de relación entre dosis de fármaco utilizada, dosis de fármaco máxima y un factor de ajuste medio del fármaco para cuantificar los cambios. Un mayor MES corresponde a mayor dosis de mediación para la diabetes (ya sea insulina o sulfonilureas).

Luego de 12 meses, el MES disminuyó significativamente en ambos grupos (-0,3 en el grupo de RCE y -0,6 en el grupo de AI). El MES de los hipoglucemiantes orales disminuyó de una forma parecida en las dos intervenciones, aunque la administración de insulina exógena disminuyó de forma significativa en comparación con RCE (-0,3 RCE vs -1,2 AI), debido a la mayor discontinuación por los días de ayuno. En ambos grupos, la mayoría de los cambios en la medicación se realizaron al comienzo de la intervención (antes de los 3 meses), con muy pocos cambios entre el mes 3 y 12.

En cuanto a episodios de hipoglucemia, el 35% de los participantes lo experimentaron en las primeras 2 semanas del tratamiento, sin diferencias significativas entre grupos. En las primeras 2 semanas también se obtuvieron registros de hiperglucemia en el 22% de los participantes.

4. Impacto del ayuno intermitente en el perfil lipídico

La lipogénesis es un proceso metabólico estimulado por la insulina, que se produce en presencia de un balance energético positivo, como lo es en el caso de la obesidad. El exceso de hidratos de carbono y lípidos en la alimentación se convierten en triglicéridos que se almacenarán en el tejido adiposo (Tortora y Derrickson, 2013). Es por esto que, muchos pacientes con obesidad se encuentran con valores del perfil lipídico alterados. Teniendo en cuenta que esto implica un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, es importante implementar estrategias para normalizar los valores, siendo el AI una posible herramienta por su estimulación sobre la lipólisis.

A continuación se detallaran los resultados obtenidos de los estudios que analizaron el impacto del ayuno intermitente en los valores del colesterol (total, de las lipoproteínas de baja densidad : LDL y de alta densidad: HDL) y triglicéridos (Trepanowski et al., 2017; Carter et al., 2018; Sundfor et al., 2018a; Varady et al., 2011b; Catenacci et al., 2016; Kunduraci y Ozbek et al., 2020; Parvaresh et al., 2019; Schübel et al., 2018; Hutchison et al., 2019; Conley et al., 2017; Headland et al., 2019).

4.1 Colesterol

El colesterol del organismo proviene de la dieta y de la síntesis endógena en los hepatocitos, siendo ésta la mayor fuente del colesterol total. A medida que éste aumenta superando los niveles deseables, se incrementa también el riesgo de padecer enfermedades coronarias. También, en presencia excesiva de LDL, aumenta el colesterol que se deposita dentro y alrededor de las fibras musculares lisas de las arterias, formando placas lipídicas, aumentando el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Estos valores aumentados se denominan hipercolesterolemia. Al contrario, las HDL contribuyen a la eliminación del colesterol de las células y la sangre transportándolo hacia el hígado para su eliminación. Por esto, un alto nivel de HDL se asocia con la disminución del riesgo previamente mencionado (Tortora y Derrickson, 2013).

Tabla 1: Clasificación de los valores de colesterol total, LDL y HDL.

Colesterol total (mg/dl)	
< 200	Deseable
200-239	Límite alto
≥ 240	Alto
Colesterol LDL (mg/dl)	
< 100	Óptimo
100-129	Casi óptimo
130-159	Límite alto
160-189	Alto
≥ 190	Muy alto
Colesterol HDL (mg/dl)	
< 40	Bajo
≥ 60	Alto

Fuente: Rubio et al. (2004). Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III)

A partir del análisis de los resultados de los estudios, el ayuno intermitente es una estrategia viable para la mejora de los niveles de colesterol en sangre, principalmente del colesterol total y LDL.

Según los estudios de Carter et al. (2018) y Sundfor et al. (2018a) tanto la intervención de AI (bajo el protocolo 5:2 en ambos ensayos) como la RCE mostraron cambios benéficos en el colesterol total, el colesterol LDL y HDL sin diferencias significativas entre grupos. A diferencia de estos, en los estudios de Catenacci et al. (2016) y Schübel et al. (2018), los valores del colesterol total y LDL disminuyeron significativamente, al igual que el HDL, tanto en el grupo de ADF como en el grupo de RCE. Los ensayos donde el colesterol total y LDL disminuyeron, y que los valores del HDL lograron mantenerse fueron en los de Varady et al. (2011b) (Figura 9), Kunduraci y Ozbek (2020) en el grupo de intervención de AI y RCE.

En el caso de los ensayos clínicos realizados por Parvaresh et al. (2019) y Hutchison et al. (2019), el colesterol LDL disminuyó en mayor cantidad en el grupo de AI en comparación con la RCE, sin diferencias significativas en los valores de HDL. (Figura 8)

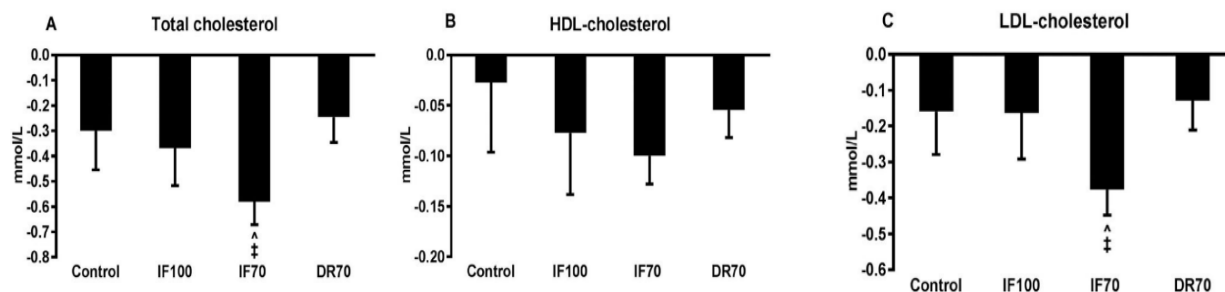


Figura 8: Cambios en el colesterol total (A), HDL (B) y LDL (C) luego de 8 semanas de intervención.

Fuente: Hutchison et al. (2019). *Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight.*

Los participantes del estudio de Conley, et al. (2017) comenzaron la intervención con los valores de colesterol dentro del rango de normalidad, y se mantuvieron al finalizar la misma luego de 6 meses.

En los ensayos clínicos donde se vio un aumento de los valores del colesterol HDL fue mediante el AI del tipo ADF (Trepanowski et al., 2017), y el protocolo 5:2 (Headland et al., 2019). En el primero, el valor del HDL aumentó significativamente únicamente en el grupo de AI luego de los 6 meses de intervención, sin embargo, en el análisis de seguimiento, no se observó este mismo cambio. En el del protocolo 5:2, el HDL aumentó de manera similar tanto en el grupo de AI como en el de RCE.

Estas diferencias en los resultados, principalmente en el colesterol HDL, indican la presencia de otros factores influyentes independientes del protocolo de restricción, como pueden ser factores genéticos, calidad alimentaria y actividad física.

4.1.a Tamaño de las partículas de colesterol

Varady et al. (2011b) analizaron en 4 grupos diferentes (AI, RCE, ejercicio y grupo control) el tamaño de las partículas de colesterol luego de las intervenciones. Los resultados demostraron que luego de la intervención con ADF, el tamaño de las partículas de las LDL incrementó, y a su vez disminuyó la proporción de LDL de tamaño pequeñas. Estos efectos en el tamaño y distribución de las partículas LDL, son interesantes ya que a mayor tamaño y menor cantidad de LDL pequeñas, menor es el riesgo cardiovascular. Los cambios en la proporción de LDL se vieron únicamente en el grupo de ADF, por lo que los autores sugieren que ésta estrategia presenta mejores resultados frente al riesgo coronario en comparación con la RCE.

4.2 Triglicéridos

En cuanto a los triglicéridos, en los estudios seleccionados, el AI ha demostrado ser efectivo para la mejora de sus valores. En todos los estudios que analizaron los cambios en los triglicéridos en sangre, los resultados fueron positivos (Trepanowski et al., 2017; Carter et al., 2018; Sundfor et al., 2018a; Varady et al., 2011b; Catenacci et al., 2016; Kunduraci y Ozbek, 2020; Parvaresh et al., 2019; Schübel et al., 2018; Hutchison et al., 2019; Conley et al., 2017; Beaulieu et al., 2019).

Ocho de los estudios (Trepanowski et al., 2017; Carter et al., 2018; Sundfor et al., 2018a; Kunduraci y Ozbek, 2020; Parvaresh et al., 2019; Schübel et al., 2018; Conley et al., 2017; Headland et al., 2019) coinciden en que tanto el AI como la RCE son estrategias viables para la mejora de los valores de triglicéridos en los pacientes con obesidad, sin diferencias significativas entre grupos en los resultados. En el ensayo de Hutchison et al. (2019), ambas intervenciones lograron mejoras, logrando una mayor reducción significativa ($p < 0,05$) en el grupo de AI.

Sin embargo, en dos de los ensayos (Varady et al., 2011b; Catenacci et al., 2016), los triglicéridos disminuyeron significativamente únicamente en el grupo de AI. En el ensayo clínico realizado por Varady et al (2011b), el grupo de ADF fue en el único en el que se vieron disminuidos los triglicéridos en comparación con el resto de los grupos (RCE y ejercicio) luego de 12 semanas (Figura 9). Resultados similares se obtuvieron en el estudio piloto de Catenacci et al. (2016), donde el grupo ADF redujo significativamente los triglicéridos a diferencia del grupo RCE (-25 vs -2,8 mg/dl respectivamente) luego de 8 semanas de intervención.

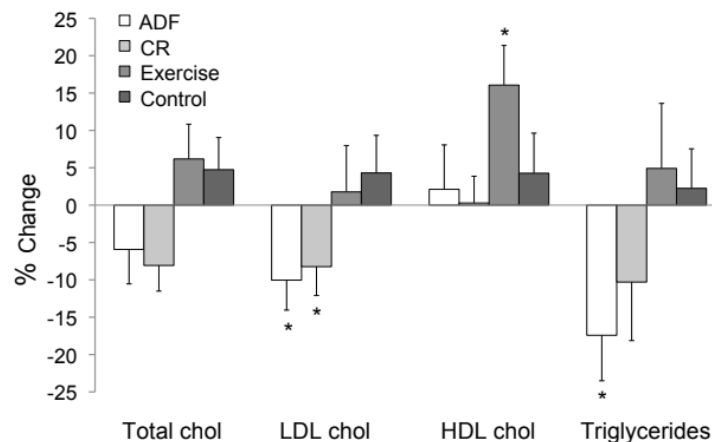


Figura 9: Cambios en el perfil lipídico según la intervención: AI (ADF), RCE (CR), ejercicio (exercise) y control, luego de 12 semanas.

Fuente: Varady et al. (2011b) Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults.

4.3 Ácidos grasos no esterificados

El único estudio donde se evaluó el cambio en los valores de ácidos grasos no esterificados, fue en el de Hutchison et al. (2019), el cual indicó mejoras significativas en el grupo de AI con restricción calórica (del 30%), en comparación con RCE del 30% y AI sin restricción.

5. Impacto del ayuno intermitente en la tensión arterial

La obesidad se relaciona con un mayor riesgo de hipertensión arterial por mecanismos como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, dislipemia, mayor retención de sodio y agua, alteración de la función arterial, entre otros mecanismos también resultantes de un exceso de tejido adiposo (López de Fez et al., 2004). La presión arterial alta igual o por encima de 140/90 mmHg es hipertensión, siendo éste el principal factor de riesgo para sufrir una enfermedad cardiovascular (Organización Panamericana de la Salud).

Mejoras en la tensión arterial se vieron en todos los estudios que evaluaron éste parámetro luego de las intervenciones (Trepanowski et al., 2017; Sundfor et al., 2018a; Kunduraci y Ozbek, 2020; Parvaresh et al., 2019; Pureza et al., 2020; Schübel et al., 2018; Hutchison et al., 2019; Conley et al., 2017). Los resultados demostraron que tanto el AI como la RCE son estrategias efectivas para disminuir la tensión arterial en pacientes con obesidad, sin diferencias significativas entre grupos. En el único estudio donde la diferencia fue significativa, fue en el de Parvaresh et al. (2019), donde la presión sistólica disminuyó considerablemente en el grupo de AI pero no de RCE (mmHg) ($-8 \pm 7,72$ vs $-1 \pm 14,42$ respectivamente) luego de 8 semanas de intervención.

6. Impacto del ayuno intermitente en la inflamación

Como se mencionó anteriormente, el TA a parte de cumplir una función de reserva, cumple también una función endocrina. Por los procesos de hipertrofia e hiperplasia adipocitaria y mayor infiltración de macrófagos en los pacientes con obesidad, la función del adipocito se ve alterada, resultando en una mayor liberación de adipoquinas proinflamatorias. Este proceso inflamatorio suele ser crónico y de bajo grado de intensidad.

Entre los factores de inflamación expresados en los adipocitos se incluyen TNF- α , IL-6, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), factor de crecimiento del hepatocito (HGF), apolipoproteína A3, factor inhibitorio de la migración de macrófagos, moduladores inflamatorios potentes como leptina, adiponectina y resistina, así como la proteína C reactiva (PCR) (Blancas Flores et al., 2010).

En la mayoría de los estudios no se encontraron diferencias significativas entre grupos ni con el tiempo en los marcadores de inflamación (Trepanowski et al., 2017; Sundfor et al., 2018a; Schübel et al., 2018; Hutchison et al., 2019). Sin embargo, en el ensayo clínico de Razavi et al. (2021), la concentración de la PCR de alta sensibilidad disminuyó considerablemente en el grupo de AI bajo la modalidad de ADF en comparación con el grupo de RCE ($p=0,03$) ($-2,06\pm 1,18$ vs $-0,97\pm 0,82$ respectivamente) luego de 4 meses de intervención. A su vez, los valores del TNF-alfa e IL-6 disminuyeron, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

7. Metabolismo Basal

El metabolismo basal (MB) es la energía necesaria para mantener los procesos vitales del organismo en un estado de reposo y ayunas (Tortora y Derrickson, 2013). Es importante que en las estrategias prescriptas para los pacientes con obesidad no se manifieste una disminución de la tasa metabólica basal (TMB), y lograr así contribuir a mantener el peso, una buena adherencia y evitar una ganancia de peso abrupta luego de la intervención.

Cinco estudios analizaron el impacto del ayuno intermitente en el metabolismo basal:

Tanto en los ensayos de Sundfor et al. (2018a) como de Coutinho et al. (2018), no se encontraron diferencias significativas entre grupos en la disminución de la TMB.

Los estudios realizados por Pureza et al. (2020) y Beaulieu et al. (2019), ambos realizados con participantes mujeres, coinciden en que el AI no produjo cambios significativos en la TMB, al igual que la RCE.

En el caso del de Catenacci et al. (2016), ambas intervenciones significaron una disminución significativa de la TMB luego de ocho semanas de intervención. Sin embargo, en la evaluación de seguimiento a las 24 semanas, la TMB solo había disminuido significativamente en el grupo de RCE y no en AI, aunque sin diferencias significativas entre grupos. Lo mismo ocurrió, al ajustar los resultados a masa grasa, y masa libre de grasa: la TMB a la semana 8 mostró una disminución significativa solo en el grupo de RCE, aunque sin diferencias significativas entre grupos.

8. Calidad de vida y alimentación

Hasta aquí, los resultados de los estudios indican que los protocolos del ayuno intermitente son estrategias viables en pacientes con obesidad por su impacto en el peso, composición corporal, glucemia, insulina, perfil lipídico, tensión arterial, inflamación y la tasa metabólica basal.

No obstante, es necesario evaluar cómo impactan las estrategias dietéticas en la elección de alimentos, y la calidad de vida de cada paciente, con el objetivo de abordar el tratamiento de una manera integral para el mayor bienestar de cada individuo.

8.1 Adherencia

A fines de determinar la adherencia al plan de ayuno intermitente, se evaluaron los estudios seleccionados según el tipo de protocolo aplicado. Por ende, a continuación se detalla el análisis de la adherencia según protocolo, dividido en: ayuno de día alterno (ADF), protocolo 5:2, y alimentación con restricción de tiempo (TRF).

El protocolo ADF ha demostrado tener el mismo nivel de adherencia que la RCE en 6 de los estudios (Varady et al., 2011b; Razavi et al., 2021; Catenacci et al., 2016; Parvaresh et al., 2019; Coutinho et al., 2018; Hutchison et al., 2019). Sin embargo, en los estudios realizados por Trepanowski et al. (2017) y Beaulieu et al. (2019), la tasa de deserción fue mayor en el grupo ADF que en RCE, por dificultades para seguir la estrategia propuesta.

En cuanto al protocolo 5:2, los pacientes lograron una buena adherencia a la estrategia (Carter et al., 2018; Sundfor et al., 2018a; Sundfor et al., 2018b; Schübel et al., 2018; Conley et al., 2017; Headland et al., 2019), con resultados similares en la tasa de deserción que el grupo de RCE, sin diferencias significativas.

Solo dos estudios realizaron la comparación del ayuno del tipo TRF con RCE (Kunduraci y Ozbek 2020; Pureza et al., 2020). Ambos coinciden en una buena adherencia por parte de los participantes.

8.2 Efectos adversos

El análisis de los efectos adversos es útil no sólo para establecer la seguridad y tolerabilidad de las estrategias propuestas, sino también para la evaluación del bienestar de los pacientes durante el período de intervención.

Algunos de los estudios detallaron en los resultados los efectos adversos producidos por las intervenciones:

En los estudios realizados por Razavi et al. (2021), Catenacci et al. (2016), Kunduraci y Ozbek (2020), y Parvaresh et al. (2019), los participantes no reportaron ningún efecto adverso atribuible a las intervenciones dietéticas en ningún grupo.

En el caso del ensayo clínico realizado por Sundfor et al. (2018a), en las primeras 4 semanas, en el grupo de AI del tipo 5:2 se reportaron los siguientes efectos: el 11% de los participantes presentó mareos, el 20% dolor de cabeza leve, el 6% náuseas leves y el 2% leve alteración del sueño.

En cuanto al ensayo de Schübel et al. (2018), no se reportó ningún efecto adverso grave. 5 participantes (de un total de 49) del grupo de AI bajo el protocolo 5:2 presentaron leves síntomas físicos (como frío, cansancio, dolor de cabeza) los días de ayuno, 2 presentaron síntomas cognitivos leves (como falta de concentración) los días de ayuno, y 3 presentaron leves efectos físicos (como mareos) los días que no ayunaron.

8.3 Hambre y apetito

8.3.a Hormonas reguladoras del hambre

La regulación del hambre y la saciedad está compuesta por un sistema complejo. Mientras que la decisión de iniciar una comida está influida por diversos factores externos, la cantidad está determinada principalmente por señales internas. Los órganos responsables de la producción de estas señales son, en su mayoría, el estómago, el intestino delgado, el páncreas y las células adiposas. Las señales periféricas incluyen péptidos y hormonas como leptina, insulina, colecistoquinina (CCK), etc (Blanco y Blanco; Palma e Iriarte, 2012).

De los estudios seleccionados, tres evaluaron el impacto del AI y la RCE en las hormonas implicadas en la regulación del hambre (Catenacci et al., 2016; Coutinho et al., 2018; Schübel et al., 2018).

Para comenzar, en el ensayo piloto realizado por Catenacci et al (2016), se midieron la leptina, grelina y el BDNF (*brain derived neurotrophic factor* o factor neurotrófico derivado del cerebro) en la semana 0 (base), en la semana 8 (duración de la intervención) y en la 32 (control de seguimiento 24 semanas luego de la intervención sin pautas dietéticas). La leptina disminuyó significativamente en ambos grupos en la semana 8, pero en la semana 32 los valores fueron similares a los iniciales. La grelina tampoco sufrió modificaciones desde la semana 0 a la 32 en ninguno de los dos grupos de intervención. En cuanto al BDNF, en el grupo de RCE se vió una disminución significativa en la semana 8 que se mantuvo hasta la semana 32. No es el caso del grupo de AI, donde el valor del BDNF se mantuvo en la semana 8, pero aumentó en la semana 32. Este resultado es de interés ya que el BDNF es una proteína que cumple la función de factor de crecimiento, pero que a su vez actúa como neurotransmisor implicado en la regulación del balance energético e ingesta de alimentos: mayores niveles de BDNF contribuyen a la disminución de los *cravings*, mayor oxidación de la glucosa, y a mejoras en la sensibilidad de la insulina, además de beneficios a nivel del sistema nervioso (Meeusen, 2014; Bariohay et al., 2005).

Coutinho et al. (2018) evaluaron en su ensayo los valores basales y postprandiales de la grelina, CCK, péptido YY (PYY) y del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) al comienzo del estudio y luego de 12 semanas al finalizar las intervenciones. Al finalizar las intervenciones, la concentración plasmática de grelina aumentó en el grupo de AI, aunque sin diferencias significativas entre grupos. En cuanto al GLP-1 basal, se redujo significativamente únicamente en el grupo de RCE, aunque los resultados finales no mostraron diferencias significativas en comparación con el AI. No se hallaron diferencias en las concentraciones plasmáticas basales en el PYY ni CCK en comparación con el comienzo de la intervención en ninguno de los dos grupos. Luego del período de intervención, ambos grupos tuvieron una disminución similar en la CCK postprandial, sin diferencias significativas en el PYY ni GLP-1.

Tanto las concentraciones de leptina y BDNF se redujeron sin diferencias significativas entre grupos en el estudio de Schübel et al. (2018) luego de 12 semanas de intervención, y a diferencia del estudio realizado por Catenacci et al (2016), la BDNF no se evaluó en las semanas de seguimiento sin intervención dietética.

8.3.b Sensación de hambre y apetito

Algunos estudios analizaron la sensación de hambre y el apetito en base a cuestionarios y/o escalas , y los resultados presentan ciertas diferencias (Sundfor et al., 2018a; Sundfor et al., 2018b; Razavi et al., 2021; Coutinho et al., 2018; Pureza et al., 2020; Hutchison et al., 2019; Beaulieu et al., 2019).

Para comenzar, tanto en los ensayos clínicos realizados por Coutinho et al. (2018) y Pureza et al. (2020), ninguno de los grupos (AI y RCE) presentó cambios en la sensación de hambre con las intervenciones propuestas. Esto se diferencia del ensayo de Sundfor et al. (2018b), donde ambos grupos (uno con el protocolo 5:2 y otro con RCE) mostraron beneficios con las intervenciones luego de tres meses en el comportamiento alimentario: redujeron el hambre emocional, la conducta de comer sin control, y aumentaron la restricción cognitiva. Ésta última tiene que ver con el control sobre las decisiones alimentarias que el individuo puede tener y la capacidad de restricción en base al plan alimentario propuesto (Virecoulon Giudici et al., 2019), y en este caso se evaluó mediante el cuestionario llamado Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ-R21) .

Hubo un ensayo donde el grupo de AI (bajo el protocolo 5:2) reportó mayor sensación de hambre que el grupo de RCE mediante una escala del 1 al 10 (Sundfor et al., 2018a). No fue así el caso del ensayo realizado por Hutchison et al. (2019) en donde los participantes bajo la intervención de AI con restricción calórica tuvieron una sensación de hambre menor que el grupo de RCE (y mayor en comparación con el grupo de ayuno intermitente sin restricción calórica).

Razavi et al. (2021) demostraron en su ensayo una menor sensación de hambre por parte del grupo AI del tipo ADF en comparación con el comienzo de la intervención luego de cuatro meses.

El objetivo del estudio DIVA (Beaulieu et al., 2019) fue comparar los efectos del AI (del tipo ADF, alternando días de consumo ad libitum con días de restricción calórica del 75%) y RCE (restricción diaria del 25%) en el apetito cuando se logra un descenso de peso mayor al 5% con dichas intervenciones en mujeres. Los resultados fueron los siguientes (Figura 10): El hambre durante el día (desde la mañana hasta la tarde) disminuyó en general luego del descenso de peso en ambos grupos. El hambre del área bajo la curva (ABC) (AUC en inglés) que es antes del desayuno (0 min) y luego del almuerzo (195 minutos) también disminuyó, sin diferencias significativas entre grupos. No hubo cambios en cuanto a la saciedad a lo largo del día ni en el ABC en ninguno de los dos grupos luego de las intervenciones. En cuanto al deseo de comer, también disminuyó sin diferencias significativas entre grupos, tanto a lo largo del día como en el ABC. La *prospective food consumption* es la cantidad de alimento que los participantes creen que pueden comer, y también es una medida subjetiva del apetito (Stribitcaia, 2020). En este punto no hubo cambios en comparación con el comienzo de la intervención, sin diferencias significativas entre grupos.

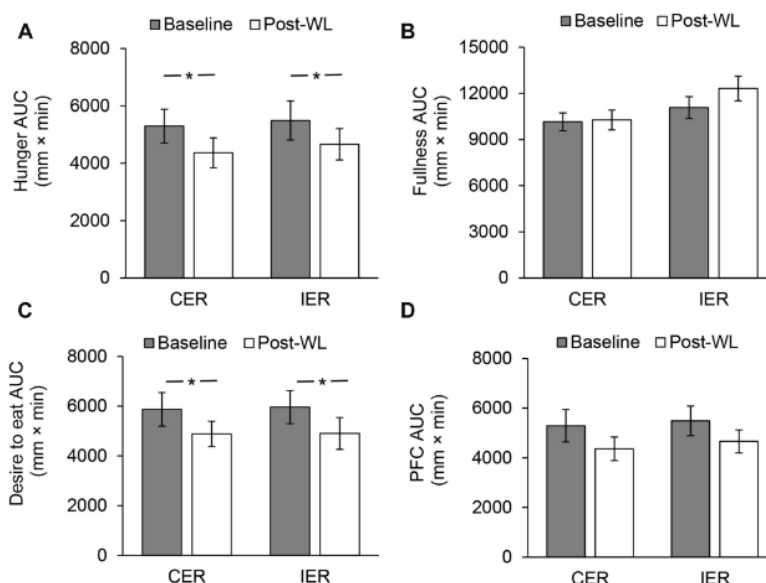


Figura 10: Evaluación del hambre en el estudio DIVA.

Hunger AUC: Hambre durante el ABC | Fullness AUC: Saciedad durante el ABC | Desire to eat AUC: Deseo de comer durante el ABC | PFC AUC: prospective food consumption (consumo previsto de alimentos) durante el ABC.
 Fuente: Beaulieu et al. (2019). *Matched Weight Loss Through Intermittent or Continuous Energy Restriction Does Not Lead To Compensatory Increases in Appetite and Eating Behavior in a Randomized Controlled Trial in Women with Overweight and Obesity.*

8.4 Dieta

Las elecciones alimentarias durante las intervenciones dietéticas son de interés para evaluar la calidad dietética de los individuos, y por ende inferir sobre el posible estado nutricional de éstos.

8.4.a Ingesta calórica

Como se mencionó previamente, para el descenso de peso es necesario un balance energético negativo, donde la ingesta calórica sea menor que el gasto total. En los estudios seleccionados se compararon los efectos de la restricción continua de energía o una restricción de energía de forma intermitente bajo algún protocolo de AI.

Entre estos, diez evaluaron la ingesta calórica y la adherencia al consumo de calorías inicialmente prescrito para cada plan. En cinco de éstos, el consumo calórico fue similar en las intervenciones de AI y RCE, sin diferencias significativas entre grupos (Sundfor et al., 2018a; Sundfor et al., 2019b; Kunduraci y Ozbek, 2020; Coutinho et al., 2018; Beaulieu et al., 2019), logrando una correcta adherencia al valor calórico total prescrito. Resultados similares se obtuvieron en el ensayo realizado por Conley et al. (2017), donde se evaluó el cumplimiento del plan a lo largo de la intervención: en los primeros 3 meses el 82% de los participantes del grupo de RCE cumplieron con el valor calórico prescrito y el 82% de los participantes del grupo de AI tipo 5:2, pero a los 6 meses la adherencia a las calorías disminuyó a un 75% y 73% respectivamente.

En el caso del ensayo de Trepanowski et al. (2017), un mayor porcentaje de participantes en el grupo de RCE lograron adherirse a la cantidad de calorías prescritas, ya que el grupo de AI consumió más de lo prescrito los días de ayuno y menos el resto de los días alternos.

En tres estudios (Catenacci et al., 2016; Schübel et al., 2018; Hutchison et al., 2019), el consumo calórico fue significativamente menor en el AI en comparación con la RCE y menor que el prescrito.

Estos resultados son de interés ya que se relacionan con el mayor descenso de peso en el grupo de ayuno, aunque no con una mayor ganancia de peso ni mayor sensación de hambre.

8.4.b Composición nutricional de la dieta

Si bien en todos los estudios seleccionados, se contó con un nutricionista para realizar las pautas dietéticas y controles, en algunos se evaluó el impacto de las intervenciones en las elecciones alimentarias:

Mientras que algunos estudios resultaron en una distribución macronutrientes similar que al comienzo de la intervención (Trepanowski et al., 2017; Coutinho et al., 2018; Conley et al., 2017), otros indicaron la presencia de cambios en la ingesta (Sundfor et al, 2018b; Kunduraci y Ozbek, 2020; Schübel et al., 2018; Beaulieu et al., 2019).

El objetivo del estudio *Effects of intermittent versus continuous energy restriction for weight loss on diet quality and eating behavior* (Sundfor et al., 2018b) fue evaluar los efectos del AI y RCE en la composición nutricional y comportamiento alimentario. Al evaluar la ingesta de los dos grupos, el de RCE tuvo mejores resultados: aumentó el consumo de fibra y realizó una mayor reducción de energía proveniente del azúcar. De todas formas, no hubo diferencias significativas en los porcentajes de macronutrientes, y ambos grupos lograron reducir el consumo de calorías provenientes de grasas totales, grasas saturadas, colesterol, y aumentaron la ingesta proteica. A su vez, el grupo de RCE reportó una mayor ingesta de frutas frescas y verduras.

En cuanto al ensayo realizado por Kurundaci y Ozbek (2020), ambas intervenciones tuvieron una ingesta similar a la prescrita de proteínas y fibra, aunque ambos tuvieron un consumo de hidratos y grasas levemente superior al recomendado. Aunque tuvieron buenos progresos, al finalizar las 12 semanas de intervención, ambos grupos siguieron requiriendo mejoras en su alimentación para considerar las dietas adecuadas. Para ello utilizaron el *Healthy Eating Index* (HEI) que es una herramienta para evaluar qué tanto una dieta se adecúa a las recomendaciones alimentarias para la población estadounidense, siendo lo ideal que todos los parámetros se encuentren alineados al número 100 del gráfico (USDA), los resultados del estudio se encuentran detallados en la Figura 11.

En el ensayo de Schübel et al. (2018) se mostró luego de la intervención, un incremento en el porcentaje de proteínas e hidratos de carbono, con una reducción en el consumo de grasas. A su vez, ambos grupos aumentaron el consumo de fibra y disminuyeron el consumo de alcohol.



Figura 11: Componentes del HEI en los grupos de AI (IER) y RCE (CRE) al inicio del estudio y al finalizar las intervenciones a las 12 semanas.

Total Fruits: frutas totales Total Vegetables: vegetales totales | Greens and beans: verduras de hoja verde y frijoles | Whole Grains: granos enteros | Dairy: lácteos | Total Protein foods: alimentos proteicos | Seafood and Plant protein: fuentes proteicas vegetales y pescados | Fatty Acids: ácidos grasos | Refined Grains: granos refinados | Sodium: sodio | soFAAS: ultraprocesados con agregado de grasas saturadas o hidrogenadas y azúcar.

Fuente: Kunduraci y Ozbek H.(2020). Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers? A randomized controlled trial.

Discusión

En base a los objetivos de la presente revisión bibliográfica, se analizaron dieciséis artículos para evaluar la eficacia del ayuno intermitente en el tratamiento de pacientes con obesidad: su impacto en el peso, en factores de riesgo cardiometabólicos y la calidad de vida junto con la alimentación.

En esta revisión ha quedado demostrado que el AI es una estrategia eficaz en el descenso de peso y mejora de la composición corporal. Teniendo en cuenta que la primera línea de tratamiento en estos pacientes es la RCE, es de interés destacar que en varios estudios se evidenció una superioridad por parte del grupo de AI en la disminución de masa grasa y mantenimiento de la masa libre de grasa. Resultados similares se obtuvieron al evaluar la CC, donde algunos estudios demostraron un mayor descenso por parte del AI. Al evaluar el peso dentro de un período de seguimiento, finalizada la intervención dietética, el peso se logró mantener dentro de valores similares que la RCE, incluso con una mejoría en la composición corporal.

Estos resultados se dieron dentro de una misma o muy similar prescripción calórica, pero al evaluar el consumo real, el grupo de AI consumió, por lo general, menor cantidad. Sin embargo, al momento de evaluar la sensación de hambre de los participantes, solo un estudio identificó su incremento en el grupo de AI, resultando el resto en menor sensación de hambre o igual que al comienzo de la intervención. De todas formas, en los ensayos donde se evaluaron los cambios en las hormonas que participan en la regulación del hambre, la leptina disminuyó durante el período de intervención. La grelina basal aumentó en uno de los estudios, mientras que en otro se mantuvo.

Lo interesante de estos resultados fue el BDNF, que luego del período de intervención, hubo un incremento en su concentración en el grupo de AI únicamente. El BDNF tiene un rol multifacético, pero en ésta revisión nos centraremos en él como un factor involucrado en el balance energético, control de niveles de lípidos y glucosa, homeostasis cardiovascular y control de la ingesta a nivel hipotalámico. Estudios en roedores han demostrado que aquellos con una disrupción en el BDNF que presentan menores concentraciones a nivel del hipotálamo, tienen un consumo de alimentos 47% mayor que los ratones en condiciones normales, y presentan a su vez obesidad. También se presentó una relación en ratones en donde una señalización disminuida de BNF conllevaría a hiperfagia y obesidad, y una señalización aumentada de BDNF tendría los efectos contrarios (Rothman et al., 2012; Bariohay, 2005). El resultado del incremento del BDNF frente al grupo de AI luego de la intervención, indica que podríamos estar frente a un mecanismo adaptativo al ayuno de sumo interés e importancia, sin embargo, más estudios se deberían realizar para confirmar esta asociación.

La TMB también es un punto importante a analizar en los planes de restricción energética, y en la mayoría de estos estudios, no se hallaron diferencias significativas entre el grupo de AI y RCE.

Dicho esto, las diferencias en el peso entre el AI y RCE se deben principalmente a una mayor restricción energética en los grupos de AI no asociada a mayor sensación de hambre, menor tasa metabólica basal ni mayor re-aumento de peso. Razón por la cual podría ser la estrategia prescrita en pacientes con obesidad que no logren adherirse a una restricción diaria o continua.

En cuanto a las diferencias en la composición corporal: mayor pérdida de masa grasa y mayor disminución de la CC con resultados similares a la RCE en la masa libre de grasa, se pueden deber a los mecanismos adaptativos puestos en marcha por los períodos de restricción extrema o ayuno en los grupos de AI, donde hay un mayor aprovechamiento de la reserva grasa para la obtención de energía mencionado previamente.

Estos resultados son similares a los obtenidos en otras revisiones:

La revisión sistemática y meta análisis realizada por Guerrero et al. (2020) tuvo en cuenta dieciocho artículos con pacientes con sobrepeso y obesidad donde se evaluaron los efectos del AI en comparación con la RCE. El análisis de los estudios en el descenso de peso y composición corporal concuerda con que el AI es una estrategia con resultados similares en estos puntos a la RCE, incluso con algunos artículos donde el AI obtuvo mejores resultados en la pérdida de peso, masa grasa y CC, concluyendo que ésta es una estrategia que podría tener beneficios mejorando la composición corporal, antropometría y perfil lipídico en pacientes con sobrepeso y obesidad.

En otra revisión sistemática realizada por Davis et al. (2016) se evaluaron ocho estudios que compararon los efectos del AI con la RCE, y se concluyó que el AI es una estrategia eficaz para la pérdida de peso en individuos con sobrepeso y obesidad con resultados similares a los obtenidos con una RCE, siendo una estrategia alternativa para que los profesionales de la salud promuevan en ciertos de estos pacientes.

Los factores de riesgo analizados en esta revisión fueron la insulina, glucemia, perfil lipídico, tensión arterial y la inflamación.

En cuanto a la insulina y glucemia, los protocolos de AI analizados han demostrado su eficacia en igual medida que la RCE, lo cual se vió evidenciado en los parámetros de control, que son el índice HOMA-ir y la hbA1c. A su vez, aquellos participantes que comenzaron con una glucemia dentro de los valores de normalidad, lograron mantenerla sin problema, siendo el AI una estrategia segura para este tipo de pacientes.

Es el AI entonces una estrategia viable para aquellos individuos con obesidad que presentan alteraciones en los valores de insulina y glucosa en sangre. No obstante, los diferentes resultados presentados en los estudios de Schübel et al (2018) y Parvaresh et al (2019) indican la incidencia de otros factores influyentes en la glucemia. Por lo que en complemento a la estrategia de restricción calórica prescrita, los pacientes con estos valores elevados, deben recibir también educación alimentaria para la correcta elección de alimentos e indicación de actividad física según cada caso.

Por los resultados del ensayo de Carter et al (2018) descritos en el apartado 3.2 en el desarrollo, podemos concluir que en aquellos pacientes con obesidad y a su vez un diagnóstico de DM2 bajo tratamiento farmacológico, el AI es una estrategia segura y eficaz siempre y cuando se diseñe un protocolo en el uso de la medicación hipoglucemiante, un monitoreo de la glucemia, y haya un acompañamiento por parte del lic. en nutrición y endocrinólogo o profesional tratante en un trabajo interdisciplinario.

En el perfil lipídico también se mostraron beneficios con la aplicación del AI. En cuanto al colesterol, el AI mostró mejoras en sus niveles al igual que la RCE, principalmente en el colesterol total y LDL, con pocos estudios donde el HDL se haya visto incrementado. Un hallazgo interesante fue el de Varady et al. (2011b) descrito en el punto 4.1.a del desarrollo, donde se vió que el AI tiene un efecto sobre el tamaño de las partículas LDL, aumentandolas, y sobre la proporción de partículas pequeñas de las mismas, disminuyendolas. Esto implica un mayor efecto cardioprotector, ya que las partículas LDL de pequeño tamaño son las que confieren un mayor riesgo para la salud. De hecho, un estudio realizado en el año 2008 por Koba et al. concluyó que las lipoproteínas de baja densidad de menor tamaño son un mejor predictor del riesgo y severidad de enfermedad coronaria que el total de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Resultados similares se obtuvieron en los valores de triglicéridos, donde todos los estudios que evaluaron sus valores mostraron mejoras con la intervención de AI, incluso en dos se vio una superioridad por parte de esta estrategia por sobre la RCE.

La presión arterial se vió mejorada en todos los estudios en dónde fue evaluada en ambas intervenciones.

Algunos de los estudios analizaron los factores de inflamación, resultando en la mayoría sin diferencias significativas entre grupos, excepto por uno donde la PCR disminuyó considerablemente en el grupo de AI en comparación con la RCE.

Todavía no queda en claro si estos cambios en la insulina, glucosa, perfil lipídico, presión arterial y factores de inflamación se deben al descenso de peso asociado al AI o por la adaptación del organismo

al período de tiempo sin alimento o restricción extrema, o bien, ambas. Si bien se necesitan más estudios en humanos para poder confirmar cuál es el proceso que conlleva a estas mejoras, hay un ensayo controlado realizado por Sutton et al. (2018) donde se evaluó el AI del tipo TRF sin restricción calórica para dar respuestas a ésta incógnita.

En el mismo, los participantes fueron administrados con alimentos tanto en el grupo de intervención como en el de control para evitar diferencias en el aporte calórico. En los resultados encontraron que el grupo de AI tuvo mejoras en los valores de insulina, su sensibilidad y la respuesta de las células beta del páncreas luego de las 5 semanas de intervención, aunque los valores de glucosa en sangre se mantuvieron dentro de valores similares a los del comienzo de la intervención. Incluso luego del período de seguimiento sin intervención dietética, los valores de insulina siguieron más bajos que al comienzo de la intervención. La tensión arterial también se vió mejorada luego del período de intervención, sin alteraciones en los niveles de colesterol. A su vez, se logró reducir marcadores de estrés oxidativo, no así, los factores de inflamación. Los autores concluyeron a partir de este primer ensayo que los beneficios del AI pueden ser independientes del descenso de peso, aunque se necesitan más estudios para confirmarlo y determinar los mecanismos que conducen a estos cambios.

Los protocolos del AI demostraron tener una buena adherencia, con niveles similares a los de la RCE. Fueron únicamente dos los estudios en donde el grupo de AI tuvo mayor tasa de deserción y ambos coinciden en que era bajo el protocolo ADF. En algunos estudios se reportaron efectos adversos durante el período de intervención, aunque todos estos fueron leves. De todas formas, es importante el monitoreo de los pacientes por parte del lic. en nutrición para modificar o discontinuar el tratamiento cuando de efectos adversos graves se trata, o incluso si los efectos adversos leves persisten en el tiempo.

Estos resultados indican que los protocolos de ayuno son seguros y tolerables para pacientes adultos con obesidad. Aunque siempre es necesaria la individualización de cada plan y régimen alimentario que se adecue a cada individuo. De hecho, en ciertos pacientes con obesidad el ayuno está contraindicado. Entre ellos están los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (TCA), o historial de TCA, como puede ser pacientes con obesidad con trastorno por atracón, síndrome de comedor nocturno o bulimia, también en pacientes con insuficiencia hepática avanzada o renal (Saz Peiró y Saz Tejero, 2015).

Como se mencionó previamente, es esencial el correcto trabajo por parte del nutricionista tratante en lo que respecta a la educación alimentaria y selección de alimentos y nutrientes en un plan de descenso de peso, más allá de la estrategia establecida para la restricción calórica. Ha quedado en evidencia que tanto en los protocolos de AI como de RCE, los participantes carecen de las herramientas y/o conocimiento necesario para una adecuada elección alimentaria que cumpla con los requerimientos nutricionales.

No obstante, es necesario destacar las limitaciones de esta revisión y los artículos disponibles. Para comenzar, se necesitan más estudios para analizar los efectos del ayuno en el organismo y los mecanismos puestos en marcha para la mejora de los factores de riesgo mencionados para una mejor comprensión de éste fenómeno. Segundo, es necesaria la elaboración de más ensayos controlados de duración mayor a un año con un período de seguimiento donde se evalúen los efectos a largo plazo luego del descenso de peso. Es necesario también definir si es necesario un protocolo de alimentación en particular luego del período de intervención con AI, y a su vez realizar más estudios del ayuno del tipo TRF en pacientes con obesidad, que hoy en día son escasos, para que los profesionales de la salud puedan prescribir con criterio el mejor protocolo para cada paciente.

Conclusión

A partir del análisis de los estudios seleccionados en la presente tesina, se puede concluir que el AI ha resultado ser una estrategia bien tolerada por los pacientes con obesidad, eficaz en el descenso de peso y mejora de la composición corporal, así como en la mejora de los valores de insulina, glucemia, perfil lipídico y presión arterial. Podría considerarse al AI como una alternativa en el tratamiento de esta patología, cuyos resultados son similares a los obtenidos en el tratamiento con RCE.

El rol profesional del nutricionista es esencial en el monitoreo y control de la evolución de los pacientes durante el tratamiento asignado. No sólo se trata de combatir una determinada patología (en ciertos casos), sino que los pacientes adquieran conductas y hábitos alimenticios beneficiosos para su salud. El nutricionista debe poder brindar las herramientas necesarias para una correcta elección alimentaria que logre cubrir los requerimientos nutricionales de cada individuo y garantizar una buena calidad de vida en el período de intervención. En esta línea, el AI es una estrategia que debe ser prescrita bajo criterio profesional, considerando una evaluación integral e individualizada de cada paciente y su contexto.

Siendo el AI un tema tan controversial en la actualidad, es preciso y necesario que se publiquen más estudios controlados para continuar evaluando su impacto en la salud y los mecanismos fisiológicos específicos desencadenados en estos protocolos, sobre todo bajo el protocolo TRF. ¿Los beneficios son sostenibles a largo plazo?, ¿Existen efectos rebote asociados?, ¿Se requiere un protocolo post-ayuno para que la eficacia del tratamiento sea mayor? ¿O podría ser perjudicial?...

Bibliografía

American Diabetes Association. *Understanding A1c*. Disponible en: <https://www.diabetes.org/a1c>

Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous, A. G., 3rd, Leeuwenburgh, C., y Mattson, M. P. (2018). *Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting*. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 26(2), 254–268. <https://doi.org/10.1002/oby.22065>

Barbera-Saz C.,Bargues-Navarro G., Bisio-González M., Riera-García L., Rubio-Talens M., y Pérez-Bermejo M. (2020). *El ayuno intermitente: ¿La panacea de la alimentación?*. España: Actualización en Nutrición vol.21 no.1. Disponible en: http://www.revistasan.org.ar/pdf_files/trabajos/vol_21/num_1/RSAN_21_1_25.pdf

Bariohay, B., Lebrun, B., Moyse, E., y Jean, A. (2005). *Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex*. *Endocrinology*, 146(12), 5612–5620. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0419>

Beaulieu, K., Casanova, N., Oustric, P., Turicchi, J., Gibbons, C., Hopkins, M., Varady, K., Blundell, J., y Finlayson, G. (2020). *Matched Weight Loss Through Intermittent or Continuous Energy Restriction Does Not Lead To Compensatory Increases in Appetite and Eating Behavior in a Randomized Controlled Trial in Women with Overweight and Obesity*. *The Journal of nutrition*, 150(3), 623–633. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz296>

Blancas Flores G., Almanza-Pérez J., López-Roa R., Alarcón-Aguilar F., García-Macedo R., y Cruz M. (2010). *La obesidad como un proceso inflamatorio*. *Bol. Med. Hosp. Infant*. Vol.67 no.2. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462010000200002

Blanco A., y Blanco G. (2011) *Química biológica*. Editorial El Ateneo, novena edición.

Bermúdez P, Valmore, Cano P, Clímaco, Souki, R Aida, Medina R, Mayerlim, Lemus A, Miguel, Leal G, Elliuz, Arias M, Nelly, Ambard de las S, Merlyn, Núñez P, Maryluz, Andrade G, John, Arria B, Melissa, Bermúdez A, Fernando, y Contreras, Freddy. (2000). *Homeostasis Model Assessment (HOMA) en Pacientes Diabéticos Tipo 2*. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 19(1), 53-57. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642000000100009&lng=es&tlng=es.

Bonneau G.A., Castillo Rascon M., Pedrozo, W., Ceballos B., Leiva R., Blanco N., y Berg G. (2006). *Presencia de insulinorresistencia en Síndrome metabólico*. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. vol.43 no.4. Disponible en: http://www.raem.org.ar/numeros/2006-vol43/numero-04/3_bonneau.pdf

Bracho Nava M. (2015). *HEMOGLOBINA GLICOSILADA O HEMOGLOBINA GLICADA, ¿CUÁL DE LAS DOS?*. *Saber* vol.27 no.4. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-01622015000400002

Canicoba M. (2020). *Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente*. *Revista de nutrición clínica y metabolismo*. Doi: <https://doi.org/10.35454/rncm.v3n2.174>

Carter, S., Clifton, P. M., y Keogh, J. B. (2018). *Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial*. *JAMA network open*, 1(3), e180756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0756>

Carvajal C. (2015). *Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia*. *Medicina Legal de Costa Rica*. vol. 32 no.2. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152015000200015&script=sci_arttext

Catenacci, V. A., Pan, Z., Ostendorf, D., Brannon, S., Gozansky, W. S., Mattson, M. P., Martin, B., MacLean, P. S., Melanson, E. L. y Troy Donahoo, W. (2016). *A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity*. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 24(9), 1874–1883. <https://doi.org/10.1002/oby.21581>

Chapman M. J, Sposito A. C. (2008) *Hypertension and dyslipidemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy*. *Pharmacology & Therapeutics*, 117(3), 354–373. Doi:10.1016/j.pharmthera.2007.10.004.

Chaston, T. B., Dixon, J. B., y O'Brien, P. E. (2007). *Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review*. *International journal of obesity (2005)*, 31(5), 743–750. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803483>

Cho, Y., Hong, N., Kim, K. W., Cho, S. J., Lee, M., Lee, Y. H., Lee, Y. H., Kang, E. S., Cha, B. S., y Lee, B. W. (2019). *The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1645. <https://doi.org/10.3390/jcm8101645>.

Conley, M., Le Fevre, L., Haywood, C., y Proietto, J. (2017). *Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study*. *Nutrition & dietetics: the journal of the Dietitians Association of Australia*, 75(1), 65–72. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12372>

Contreras-Lear E. A., Santiago-García J. (2011). *Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares*. México: *Rev Biomed* 22:103-115. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2011/bio113e.pdf>

Costas A.M., Rubio M.F. (2017). *Autofagia, una estrategia de supervivencia celular*. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 77: 314-320. Disponible en: https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/47756/CONICET_Digital_Nro.b5bd37dc-bc08-447f-bc19-61dafc39ce2c_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y

Coutinho, S. R., Halset, E. H., Gåsbakk, S., Rehfeld, J. F., Kulseng, B., Truby, H., & Martins, C. (2018). *Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial*. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(3), 815–823. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.04.002>

Davis, C. S., Clarke, R. E., Coulter, S. N., Rounsefell, K. N., Walker, R. E., Rauch, C. E., Huggins, C. E., & Ryan, L. (2016). *Intermittent energy restriction and weight loss: a systematic review*. *European journal of clinical nutrition*, 70(3), 292–299. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.195>

De Cabo, R., Mattson, M. P. (2019). *Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease*. New England Journal of Medicine, 381(26), 2541–2551.

Del Olmo Gonzalez E., Carillo Perez M. y Aguilera Gumpert S. (2008). *Actualización del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2*. Revista información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol.32, no.1. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_1ActuaTratDiabetesMellitus.pdf

Food and Nutrition Service, USDA. *Healthy eating index*. Disponible en: <https://www.fns.usda.gov/healthy-eating-index-hei>

Goossens, Gijs H. (2017). *The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function*. Obesity Facts, 10(3), 207–215. Doi:10.1159/000471488

Enríquez Guerrero, A., San Mauro Martín, I., Garicano Vilar, E., y Camina Martín, M. A. (2020). *Effectiveness of an intermittent fasting diet versus continuous energy restriction on anthropometric measurements, body composition and lipid profile in overweight and obese adults: a meta-analysis*. European journal of clinical nutrition, 75(7), 1024–1039. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00821-1>

Headland, M. L., Clifton, P. M., y Keogh, J. B. (2019). *Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults*. International journal of obesity (2005), 43(10), 2028–2036. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0247-2>

Hutchison, A. T., Liu, B., Wood, R. E., Vincent, A. D., Thompson, C. H., O'Callaghan, N. J., Wittert, G. A., y Heilbronn, L. K. (2019). *Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight*. Obesity (Silver Spring, Md.), 27(1), 50–58. <https://doi.org/10.1002/oby.22345>

Jellinger P. S. (2007). *Metabolic Consequences of Hyperglycemia and Insulin Resistance*. Clinical Cornerstone. Vol. 8, no.7. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1098359707800196>

Kershaw E. E., Flier J. S. (2004). *Adipose tissue as an endocrine organ*. The journal of clinical endocrinology and metabolism. Doi: 10.1210/jc.2004-0395

Koba, S., Yokota, Y., Hirano, T., Ito, Y., Ban, Y., Tsunoda, F., Sato, T., Shoji, M., Suzuki, H., Geshi, E., Kobayashi, Y., y Katagiri, T. (2008). *Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis*. Journal of atherosclerosis and thrombosis, 15(5), 250–260. <https://doi.org/10.5551/jat.e572>

Kunduraci Y.E., Ozbek H. (2020). *Does the Energy Restriction Intermittent Fasting Diet Alleviate Metabolic Syndrome Biomarkers? A Randomized Controlled Trial*. Nutrients. doi:10.3390/nu12103213

Lopez de Fez C.M., Gaztelu M.T., Rubio T. y Castaño A. (2004). *Mecanismos de hipertensión en obesidad*. Anales Sis San Navarra vol.27 no.2 Pamplona. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000300006

- Marks, Bonita L., Rippe, James M. (1996). *The Importance of Fat Free Mass Maintenance in Weight Loss Programmes*. Sports Medicine, 22(5), 273–281. Doi:10.2165/00007256-199622050-00001
- Martiza Pérez Mayorga M. D. (2007). *El adipocito como órgano endócrino. Implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas*. Revista Med vol. 15 no.2. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/910/91015210.pdf>
- Meeusen R. (2014). *Exercise, nutrition and the brain*. Sports Med. doi: 10.1007/s40279-014-0150-5
- Ministerio de Salud Argentina. (2017). *Alimentación saludable. Sobrepeso y obesidad en Argentina*. Disponible en: https://www.msal.gov.ar/images/stories/ryc/graficos/0000001137cnt-2017-09_cuadernillo-obesidad.pdf
- Mohammad B., Butler, A. E., Barreto, G. E., y Sahebkar, A. (2018). *The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature*. Ageing research reviews, 47, 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.08.004>
- Noble, E. E., Billington, C. J., Kotz, C. M., y Wang, C. (2011). *The lighter side of BDNF*. American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology, 300(5), R1053–R1069. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00776.2010>
- OMS. (2008). *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio Report of a WHO Expert Consultation*. Génova. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf;jsessionid=AB3CD8E9AB38D1D4D465693EE3BA623A?sequence=1
- OMS. (2020). *Obesidad y sobrepeso*. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- OMS. (2021). *Obesidad y sobrepeso: datos y cifras*. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Organización Panamericana de la Salud. *Hipertensión*. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>
- Palacios A., Durán M., y Obregón O. (2012). *Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico*. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. vol.10 supl.1. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1690-31102012000400006&script=sci_arttext
- Palma J.A., Iriarte J. (2012). *Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas*. Medicina Clínica vol.139 no.2. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.11.024>
- Parvaresh et al. (2019). *Modified Alternate-Day Fasting vs. Calorie Restriction in the Treatment of Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized Clinical Trial*. Complementary Therapies in Medicine. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.08.021>
- Patterson R, Sears D. (2017). *Metabolic effects of intermittent fasting*. Annual review of nutrition.
- Pureza, I., Melo, I., Macena, M. L., Praxedes, D., Vasconcelos, L., Silva-Júnior, A. E., Florêncio, T., & Bueno, N. B. (2020). *Acute effects of time-restricted feeding in low-income women with obesity placed on*

hypoenergetic diets: Randomized trial. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 77, 110796. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110796>

Rapallo, R., Rivera, R. (2019). *Nuevos patrones alimentarios, más desafíos para los sistemas alimentarios.* Alimentación, agricultura y desarrollo rural en América Latina y el Caribe, no. 11. FAO. Disponible en: <http://www.fao.org/3/ca5449es/ca5449es.pdf>

Razavi, R., Parvaresh, A., Abbasi, B., Yaghoobloo, K., Hassanzadeh, A., Mohammadifard, N., Clark, C., y Morteza Safavi, S. (2021). *The alternate-day fasting diet is a more effective approach than a calorie restriction diet on weight loss and hs-CRP levels.* International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition, 91(3-4), 242–250. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000623>

Reiz de Azevedo F., Ikeoka, D., & Caramelli, B. (2013). *Effects of intermittent fasting on metabolism in men.* Revista da Associação Médica Brasileira (1992), 59(2), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2012.09.003>

Rojas J., Bermúdez V., Leal E., Cano R., Luti Y., Acosta L., Finol F., Aparicio D., Arraiz N., Linares S., Rojas E., Canelón R., Sánchez D., y Velasco M. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas “Dr. Félix Gómez”. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela. (2010). *Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.* Diabetes Internacional. Vol.II. no.3. Disponible en: http://www.revdiabetes.com/images/revistas/2010/revdia3_2010/insulinorresistencia.pdf

Rothman, S. M., Griffioen, K. J., Wan, R., y Mattson, M. P. (2012). *Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health.* Annals of the New York Academy of Sciences, 1264(1), 49–63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06525.x>

Rubio M.A., Moreno C., y Cabrerizo L. (2004). *Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III).* Endocrinol Nutr. 51(5):254-65. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092204746148>

Saz Peiró P, Saz Tejero S. (2015). *Indicaciones terapéuticas del ayuno.* Med Natur. 9(1):15–26.

Schübel R., et al. (2018). *Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial.* Am J Clin Nutr. 2018;108:933–945.

Serrano Martín R. (2015). *Guía de actualización en diabetes.* Pág. 29,30. Disponible en: <https://www.redgtps.org/gestor/upload/GUIA2016/P7.pdf>

Stribitcaia E. (2020). *Food texture influences on satiety: systematic review and meta-analysis.* Scientific reports. Artículo no.12929. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69504-y>

Suarez Carmona W., Sanchez Oliva A.J., y Gonzalez-Jurado J.A. (2017). *Fisiología de la obesidad: perspectiva actual.* Rev. chil. nutr. vol.44 no.3. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182017000300226>

Sundfor, T. M., Svendsen, M., y Tonstad, S. (2018a). *Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial.* Nutrition,

metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD, 28(7), 698–706.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.009>

Sundfor, T. M., Tonstad, S., y Svendsen, M. (2018b). *Effects of intermittent versus continuous energy restriction for weight loss on diet quality and eating behavior*. A randomized trial. *European journal of clinical nutrition*, 73(7), 1006–1014. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0370-0>

Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., y Peterson, C. M. (2018). *Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes*. *Cell metabolism*, 27(6), 1212–1221.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>

The Nobel Prize. (2016). *Press Release: The Nobel Prize of Physiology or Medicine 2016*. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/press-release/>

Tinsley G., La Bounty P. (2015). *Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans*. *Nutrition Reviews*. doi: 10.1093/nutrit/nuv041

Tortora G.J., Derrickson B. (2013). *Principios de Anatomía y Fisiología*. Editorial Médica Panamericana, treceava edición.

Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M. C., Bhutani, S., Hoddy, K. K., Gabel, K., Freels, S., Rigdon, J., Rood, J., Ravussin, E., y Varady, K. A. (2017). *Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA internal medicine*, 177(7), 930–938. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0936>

Varady K.A. (2011a). *Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss?*. *Obesity Reviews* vol.12 no.7. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00873.x>

Varady, K. A., Bhutani, S., Klempel, M. C., y Kroeger, C. M. (2011b). *Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults*. *Lipids in health and disease*, 10, 119. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-119>

Vilallonga L., Repetti M., y Delfante A. (2008). *Tratamiento de la obesidad. Abordaje nutricional*. *Revista del Hospital Italiano*. Disponible en: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7848_28-2-63-70-revision.pdf

Giudici, K. V., Baudry, J., Méjean, C., Lairon, D., Bénard, M., Hercberg, S., Bellisle, F., Kesse-Guyot, E., y Péneau, S. (2019). *Cognitive Restraint and History of Dieting Are Negatively Associated with Organic Food Consumption in a Large Population-Based Sample of Organic Food Consumers*. *Nutrients*, 11(10), 2468. <https://doi.org/10.3390/nu11102468>

Anexos

ANEXO I

Título	Autor/es y año	Objetivo	Diseño e Intervención	Participantes	Resultados obtenidos
Matched Weight Loss Through Intermittent or Continuous Energy Restriction Does Not Lead To Compensatory Increases in Appetite and Eating Behavior in a Randomized Controlled Trial in Women with Overweight and Obesity	Beaulieu et al. (2019)	Comparar los efectos de la RCE con el AI del tipo ADF con respecto al apetito cuando se logra un descenso de peso mayor o igual al 5 %.	Ensayo aleatorizado controlado con una duración de 12 semanas. Las participantes fueron asignadas a 2 grupos diferentes: -RCE. Restricción calórica diaria del 25% de los requerimientos totales. -ADF: días alternos de consumo ad-libitum con días de restricción del 75% de los requerimientos.	46 mujeres con IMC entre 25 y 34,9, con edad entre 18 y 55 años. 22 fueron asignadas al grupo de AI y 24 al grupo de RCE.	30 de 37 participantes lograron un descenso de peso $\geq 5\%$. Hubo una reducción en la masa grasa y masa libre de grasa en los dos grupos, sin diferencias significativas entre ambos. La sensación de hambre disminuyó en ambos grupos. La sensación de saciedad no se modificó a lo largo de la intervención en ninguno de los dos grupos. En ambas intervenciones hubo mejoras en la moderación dietética, el control sobre la ingesta, la susceptibilidad al hambre y atracones.
Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes	Carter et al. (2018)	Comparar los efectos de la restricción energética intermitente (2 días a la semana) con los de la restricción energética continua sobre el control glucémico y la pérdida de peso en pacientes con diabetes tipo 2 durante un período de 12 meses.	Ensayo clínico aleatorizado paralelo de 12 meses de intervención. Los participantes fueron divididos en 2 grupos: -Restricción intermitente de energía: 500-600 kcal por 2 días no consecutivos y 5 días de su alimentación habitual. -RCE: 1200-1500 kcal al día.	137 adultos con diabetes tipo 2 e IMC mayor o igual a 27 kg/ms (media de IMC: 36). 97 completaron los 12 meses de intervención (51 del grupo intermitente y 46 del grupo de RCE).	Se encontraron resultados similares en el grupo de AI y RCE en la reducción de los valores de la hbA1c. El descenso de peso fue similar, sin diferencias significativas entre grupos, al igual que la masa grasa y masa libre de grasa. Tampoco hubo diferencias significativas entre grupos en el descenso de la glucemia, perfil lipídico, y medicación al mes 12. Los eventos hipoglucemiantes e hiperglucemiantes fueron similares en ambos grupos en las primeras dos semanas, afectando al 35% de los pacientes bajo uso de sulfonilureas y/o insulina exógena.
A randomized	Catenacci et	Evaluar la seguridad y	Estudio piloto aleatorizado con	26 Adultos de 18-55	En promedio, el grupo de ADF consumió una mayor cantidad

<p>pilot study comparing zero-calorie alternate day fasting to daily calorie restriction in adults with obesity</p>	<p>al. (2016)</p>	<p>tolerancia del ADF y comparar los cambios en el peso, composición corporal, lípidos, y el índice de la sensibilidad a la insulina en comparación con la RCE.</p>	<p>intervención de 8 semanas y un seguimiento de 24 semanas sin intervención ni supervisión. Los participantes fueron aleatorizados en 2 grupos: -RCE: fueron provistos con alimentos creando una restricción calórica de 400kcal/d. -ADF: fueron provistos con alimentos que cubrían el 100% de sus necesidades calóricas y módulos para consumir ad libitum los días alternos al ayuno. Los días de ayuno se les indicó no consumir alimentos (únicamente agua, bebidas sin calorías y caldo)..</p>	<p>años de edad con IMC mayor o igual a 30kg/m². 26 completaron el período de intervención, de los cuales 21 completaron el período de seguimiento.</p>	<p>de calorías que el grupo RCE. Al finalizar las 8 semanas, el peso absoluto descendió en ambos grupos sin diferencias significativas. Pero sí hubo diferencia en el peso relativo (-6,2% en CRE vs -8,8% en ADF), sin diferencias significativas en el descenso de masa grasa y masa libre de grasa. Entre la semana 8 y el final de la etapa de supervisión, no hubo diferencias en el aumento de peso, de todas formas, la composición corporal tendió a ser diferente, con cambios más favorables en el grupo de ADF. A la semana 8 la TMB se redujo significativamente en ambos grupos sin diferencias significativas. A la semana 8 el colesterol total, HDL, y LDL disminuyeron en ambos grupos sin diferencias significativas. Los triglicéridos disminuyeron significativamente en el grupo ADF. La glucemia en ayunas disminuyó significativamente a la semana 8 en el ADF, sin diferencias en ambos grupos los valores de insulina, glucemia o índice de sensibilidad a la insulina en la semana 8 o 32. No hubo diferencias en los grupos en la leptina y grelina. La BDNF se vio incrementada a la semana 32 en el grupo ADF y disminuida en RCE.</p>
<p>Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study</p>	<p>Conley et al. (2017)</p>	<p>Determinar si la dieta 5: 2 puede alcanzar ≥5% de peso pérdida y mayores mejoras en el peso y los marcadores bioquímicos que una dieta estándar de restricción energética (SERD) en veteranos de guerra masculinos obesos</p>	<p>Ensayo controlado de un centro, paralelo aleatorizado. Los participantes fueron divididos en 1 de 2 grupos de intervención por 6 meses: -AI: protocolo 5:2 con 2 días no consecutivos de ingesta calórica de 600kcal e ingesta habitual el resto de los 5 días (ad libitum). -RCE: Restricción diaria de 500 kcal de sus requerimientos.</p>	<p>24 hombres veteranos de guerra de entre 55-75 años de edad con IMC mayor o igual a 30 kg/m²</p>	<p>La dieta 5:2 mostró ser efectiva, pero no superior a la RCE. Ambas dietas fueron bien toleradas. La dieta 5:2 fue efectiva para la pérdida de peso, descenso de circunferencia de cintura, mejora de la tensión arterial sistólica, sin cambios en la diastólica. El mayor porcentaje de pérdida de peso se dio desde el primer día hasta el mes 3, con pequeños cambios entre el mes 3 y el 6. No se observaron cambios significativos en la glucosa y lípidos en sangre en ambos grupos (de todas formas no se encontraban elevados al comienzo del ensayo). La proporción de recuperación del peso fue similar en ambos grupos. En el grupo 5:2 no se mostró sobre-alimentación luego de los días de ayuno. La alimentación en ambos grupos fue saludable, excepto porque ninguno logró cumplir con los requerimientos diarios de fibra.</p>
<p>Compensatory mechanisms activated with intermittent energy</p>	<p>Coutinho et al. (2017)</p>	<p>Comparar los efectos de una restricción intermitente de energía y RCE en la composición corporal y</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado. Los participantes fueron asignados en 2 grupos durante 12 semanas de intervención: -ADF modificado: 3 días de</p>	<p>28 adultos de 18-65 años de edad (hombres y mujeres) con imc entre 30 y 40kg/m² (14 ADF y</p>	<p>Ambos grupos redujeron significativamente el peso corporal, y redujeron la masa grasa. La masa libre de grasa se vio disminuida en cuanto a kg, pero por el descenso de peso, aumentó en cuanto a porcentaje. El grupo de ADF tuvo una mayor reducción de tasa metabólica basal, pero luego de</p>

restriction: a randomized control trial		mecanismos compensatorios inducidos por el descenso de peso.	restricción de 550 kcal o 660 kcal (hombres y mujeres respectivamente) alternados. El resto de los días, cumplieron con su requerimiento -RCE:restricción diaria del 33% de energía	14 en RCE)	ajustar la TMB a masa libre de grasa, no hubo cambios. No hubo cambios significativos en ambos grupos en cuanto a la sensación de hambre y apetito. El grupo ADF mostró un incremento de la concentración de grelina Las concentraciones de GLP-1 disminuyeron significativamente en el grupo RCE únicamente. Ambos grupos mostraron una reducción significativa en las concentraciones de insulina. No hubo diferencias significativas en las concentraciones de CCK o PYY. En ambos grupos se vio una reducción postprandial de CCK e insulina.
Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults	Headland et al. (2018)	Comparar los efectos de la RCE con 2 tipos de restricción intermitente de energía: dieta 5:2 o un protocolo de 1 semana de restricción y otra no.	Ensayo aleatorizado paralelo de 12 meses de duración. Los participantes fueron divididos en 3 grupos con una restricción total del 30% de sus requerimientos: -RCE: restricción calórica diaria. -Restricción intermitente por semanas: 1 semana de restricción calórica, seguida de 1 semana de ingesta habitual -Protocolo 5:2: 2 días de restricción calórica muy alta y 5 días de ingesta habitual.	332 hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con IMC mayor o igual a 27, de los cuales 146 completaron el estudio.	Las 3 intervenciones mostraron mejoras en el peso corporal, composición corporal, y lípidos en sangre, sin diferencias significativas entre grupos. No hubo diferencias en la glucemia, pero aquellos individuos que comenzaron el estudio con valores altos, lograron valores dentro del rango de normalidad al finalizar los 12 meses.
Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight	Hutchison et al. (2018)	Comparar los efectos del AI con períodos de ayuno al 70% o 100%, con la RCE en la sensibilidad a la insulina, el riesgo cardiometabólico, peso corporal y composición corporal	Ensayo clínico de 10 semanas (2 de base y 8 de intervención). Las participantes fueron divididas de manera aleatoria a uno de los 4 grupos y fueron provistas con alimentos. -DR70: consumieron el 70% de sus requerimientos todos los días. -IF70: consumieron 32% de sus requerimientos los días de ayuno alterno (3 días) en el desayuno (8.00hs), seguido por 24hs de ayuno y 100% el resto de los días (consumo total de 70% de los requerimientos)	88 mujeres de 35-70 años de edad con IMC entre 25 y 42 kg/m2.	-El descenso de peso y la pérdida de masa grasa fue mayor en IF70 en comparación con DR70 y que en IF100. A su vez, el descenso de peso y la pérdida de masa grasa fue mayor en el IF100 que en el GC. La proporción de pérdida de masa libre de grasa no fue estadísticamente diferente en el IF70 que en DR70 o IF70 vs IF100, pero sí se vio una diferencia de mayor pérdida en IF100 que en GC. No hubo cambios en la insulina luego de los días de consumo en todos los grupos. Sí hubo una tendencia en una menor sensibilidad a la insulina luego de los días de ayuno en IF70. Los cambios en la glucosa fueron significativamente mayores únicamente en IF70 luego de los días de ayuno comparados con DR70, y luego de los días de consumo comparado con IF100. El mismo resultado se obtuvo con el HOMA-IR. No se hallaron diferencias significativas en la PCR. En cuanto al perfil lipídico, el colesterol LDL y triglicéridos, tuvieron mayores

			-IF100: consumieron el 37% de sus requerimientos los días de ayuno alterno en el desayuno, seguido de ayuno de 24hs hasta las 8.00hs del día siguiente. El resto de los días consumieron 145% de sus requerimientos. (consumo total del 100% de los requerimientos) GC: consumieron el 100% de sus requerimientos calóricos.		cambios en el grupo IF70. No se hallaron cambios significativos en el colesterol HDL en las intervenciones.
Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers) A randomized control trial	Kunduraci y Ozbek. (2020)	Determinar la eficacia de una restricción calórica intermitente en los biomarcadores metabólicos y el manejo del peso en pacientes adultos con síndrome metabólico.	Ensayo clínico controlado aleatorizado. Los participantes fueron alocados en 2 grupos de intervención de 12 semanas de duración. La restricción calórica fue del 25% y fueron provistos con los alimentos: -AI: con ayuno de 16 hs y 8 hs de ventana horaria para comer. RCE: restricción calórica continua.	65 Hombres y mujeres de 18-65 años de edad con IMC mayor o igual a 27 y diagnóstico de síndrome metabólico.	Ninguno de los grupos mencionó efectos adversos con las intervenciones realizadas. El grupo de AI logró una mayor pérdida de peso que la RCE, dentro de rangos similares, al igual que la composición corporal. La presión arterial, los valores del colesterol total, LDL, triglicéridos, la glucemia disminuyeron significativamente en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. La insulina disminuyó significativamente en el grupo de RCE. Ambos grupos lograron una restricción similar aproximada de 500ckal/d. El AI no causó ninguna deficiencia en macronutrientes o fibra.
Modified Alternate day fasting vs calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: a randomized clinical trial	Parvaresh et al. (2019)	Comparar los efectos de la CRE y ADF en el tratamiento de adultos con síndrome metabólico	Ensayo clínico aleatorizado de 8 semanas de intervención. Los participantes fueron asignados en 2 grupos: -ADF: 3 días de ayunos alternados con una restricción calórica del 75% y el resto de los días consumiendo el 100% de sus requerimientos (pudiendo comer los viernes ad libitum) -RCE: Consumo del 75% de sus requerimientos calóricos diarios.	69 adultos de 25-60 años de edad con IMC entre 25 kg/m2 y 40 kg/m2, con diagnóstico de síndrome metabólico. 35 fueron asignados al ADF y 34 a la RCE.	El peso corporal, circunferencia de cintura, presión sistólica, y FPG disminuyeron significativamente en ADF en comparación con RCE.No hubo diferencias significativas entre los grupos en IMC, triglicéridos, colesterol total, LDL, HDL, presión diastólica, insulina en ayunas y HOMA-IR. Aunque todos los valores disminuyeron (incluso aún más en ADF pero sin diferencias significativas estadísticamente), excepto HDL. En ambos grupos se reportó una buena adherencia a los planes de intervención.
Acute effects of time restricted feeding in low income women with obesity placed on	Pureza et al. (2020)	Evaluar los efectos agudos del AI (TRF) en mujeres con obesidad en situación de vulnerabilidad social en comparación con RCE.	Ensayo clínico controlado aleatorizado paralelo de 21 días de intervención. Las participantes fueron divididas en 2 grupos: -TRF: 12 hs de ayuno y 12 hs de	Mujeres de 19-44 años de edad viviendo en vulnerabilidad social, clasificadas en clase social "C" o	A los 21 días no hubo diferencias significativas en el peso, perfil hormonal, o TMB en ambos grupos. Si hubieron cambios significativos en la masa grasa en el grupo TRF, donde se redujo -0,75% vs 0,07%. A los 81 días de seguimiento, el porcentaje de pérdida de peso en TRF fue de -1,52% y en RCE de -0,97%, sin diferencias

hypoenergetic diets: randomized trial			ventana horaria para la ingesta alimentaria. -RCE: restricción continua de energía	“D-E” (según la clasificación económica brasileña), con IMC entre 30 kg/m ² y 45 kg/m ² .	significativas entre ambos grupos. La circunferencia de cintura si mostró una diferencia significativa entre grupos, siendo mayor en el grupo de TRF. Ninguno de los grupos tuvo cambios significativos en la sensación de hambre y apetito, y no se presentó dificultad en la adherencia.
The alternate day fasting diet is a more effective approach than a calorie restriction diet on weight loss and hs-CRP levels.	Razavi et al. (2019)	Comparar y determinar los efectos de la dieta ADF modificada vs. la RCE en índices de inflamación y factores de coagulación.	Ensayo clínico aleatorizado de un solo centro. Los participantes fueron asignados en 2 grupos durante 4 meses de manera aleatoria: -ADF: 3 días de ayuno con una restricción calórica del 75% y los otros 4 días alternados, consumo ad libitum. RCE: Consumo del 75% de sus necesidades diarias.	Hombres y mujeres de 25-60 años de edad con IMC entre 25 kg/m ² y 40 kg/m ² y diagnóstico de síndrome metabólico. 75 individuos completaron el estudio (38 en el grupo ADF y 37 en el de CRE)	A comparación de la RCE, el grupo de ADF resultó en una mayor reducción de peso corporal, IMC, masa grasa, y circunferencia de cintura, sin diferencias significativas en la pérdida de masa libre de grasa. Mayores cambios se hallaron en el grupo de ADF en los valores de la PCR, y el tiempo de protrombina. No hubo diferencias significativas entre grupos en los valores de IL-6, TNF-alfa y fibrinógeno. En cuanto a la adherencia, los participantes de ADF reportaron que se sintieron cómodos siguiendo el protocolo y podrían volver a hacerlo. No se asociaron efectos adversos en ninguno de los dos grupos.
Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50wk: a randomized controlled trial	Schübel et al. (2018)	Evaluar si el protocolo 5:2 tiene efectos más fuertes sobre el tejido adiposo, composición corporal y biomarcadores metabólicos en comparación con la RCE.	Ensayo aleatorizado controlado. Se llevaron a cabo 12 semanas de intervención dietética, 12 semanas de mantenimiento (semana 13-24) y una consulta de seguimiento a la semana 50. Los participantes fueron divididos en 3 grupos: -AI: consumo del 25% de su requerimiento calórico en 2 días no consecutivos, y 5 días del 100% de su requerimiento -RCE: restricción diaria del 20% de los requerimientos energéticos. -Grupo control-	150 participantes: Hombres y mujeres de 35-65 años de edad con IMC \geq 25 y $<$ 40 kg/m ² . 144 completaron las 12 semanas de intervención, 143 la fase de mantenimiento y 136 de seguimiento.	El grupo AI redujo su consumo calórico en un 34,7%, el de RCE un 25,4%. Hubo un incremento en el consumo de proteínas, hidratos de carbono y mayor restricción de grasas, así como aumento de fibra. En la semana 12 de intervención el cambio fue mayor en AI. Todos los grupos presentaron mejoras en LDL, HDL, colesterol total y triglicéridos. Así como en Homa ir, adipoquinas, enzimas hepáticas y marcadores de inflamación, sin diferencias significativas entre los grupos. La glucemia en ayunas fue la única que mostró diferencias (-2,9% en AI vs -7,6% en CRE). Sin embargo, no se mostraron diferencias en la más adelante. No hubo cambios significativos en la presión arterial. En la fase de mantenimiento se logró mantener el peso, pero hubo una tendencia al aumento de la semana 24 a la 50, especialmente en AI. Sin embargo, a la semana 50, en comparación con la base el AI logró un mayor descenso.
Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss,	Sundfor et al. (2018a)	Comparar los efectos de la restricción intermitente con la continua en la pérdida de peso, mantenimiento,	Ensayo clínico controlado aleatorizado de 1 año, con una fase de 6 meses de pérdida de peso y otros 6 de mantenimiento. Los participantes fueron divididos en	Adultos (21-70 años) con IMC 30-45 y síndrome metabólico. 112 participantes concluyeron con la	La pérdida de peso fue similar entre los participantes en los grupos de AI y RCE. Se encontraron mejoras favorables en la circunferencia de la cintura, la presión arterial, los triglicéridos y el colesterol HDL, sin diferencias significativas entre grupos. La recuperación de peso fue mínima y similar entre ambos grupos de intervenciones. Los participantes con restricción

maintenance, and cardiometabolic risk: a randomized 1 year trial		factores de riesgo cardiometabólicos en adultos con síndrome metabólico.	2 grupos: -AI: protocolo 5:2: 2 días de ayuno no consecutivos donde se consumió hasta 400/600 kcal para mujeres u hombres respectivamente, y 5 días de alimentación usual. -Restricción continua de energía: restricción calórica diaria.	intervención (54 de AI y 58 de RCE)	intermitente informaron puntuaciones de hambre más altas que participantes de restricción continua en una escala de calificación numérica subjetiva
Effects of intermittent versus continuous energy restriction for weight loss on diet quality and eating behavior. A randomized trial	Sundfor et al. (2018b)	Evaluar los efectos de el AI en comparación con la RCE en la composición nutricional y el comportamiento alimentario.	Ensayo clínico controlado aleatorizado de 1 año, con una fase de 6 meses de pérdida de peso y otros 6 de mantenimiento. Los participantes fueron divididos en 2 grupos:AI y RCE. En el período de base y en el mes 3 los participantes completaron el cuestionario Three Factor Eating Questionnaire, que consta de 21 ítems relacionados al patrón de consumo alimentario.	Adultos (21-70 años) con IMC 30-45 y síndrome metabólico. 112 participantes concluyeron con la intervención (54 de AI y 58 de RCE) , de los cuales 98 completaron paralelamente el cuestionario necesario para este ensayo en el período de base y al mes 3 de la intervención.	La pérdida de peso, la ingesta calórica y de macronutrientes fue similar en ambos grupos. El grupo de RCE reportó una mayor ingesta de frutas y verduras que el grupo de AI, así como la ingesta total de fibra y vitamina C. El grupo de RCE logró disminuir en mayor cantidad la cantidad de azúcar consumida que el grupo de AI. Ambos grupos mejoraron la conducta alimentaria.
Effect of Alternate Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults	Trepanowski et al. (2017)	Comparar los efectos del ayuno en días alternos con la restricción calórica diaria sobre la pérdida de peso, el mantenimiento del peso y los indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular.	Ensayo clínico aleatorizado de 1 año. Con 3 fases: 1 mes de base, 6 meses de pérdida de peso y 6 meses de mantenimiento del peso. Los participantes fueron distribuidos en 3 grupos: -Ayuno de días alternos (34 participantes) -RCE (35 participantes) -Grupo Control sin intervención (31 participantes)	100 Adultos (hombres y mujeres) con sobrepeso (media de IMC: 34) de entre 18 y 65 años de edad. 69 completaron el ensayo (21 del grupo AI, 25 de RCE, y 23 del GC).	La tasa de deserción fue mayor en el grupo ADF que en la RCE y el GC. La pérdida de peso media fue similar en ambos grupos de intervención al mes 6 y al mes 12. Los participantes del grupo ADF consumieron más alimento que el prescrito los días de ayuno, y menos los días de consumo, mientras que el grupo de RCE cumplió con las cantidades prescritas. No se encontraron diferencias significativas entre grupos en los cambios en los valores de la presión arterial, ritmo cardíaco, triglicéridos, glucemia, insulina, insulinoresistencia, proteína C reactiva, y homocisteína al mes 6 y 12. El colesterol HDL aumentó significativamente al mes 6 en el grupo de ADF únicamente. El colesterol LDL tuvo un mayor incremento al mes 12 en el grupo ADF en comparación con la RCE.

<p>Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults</p>	<p>Varady KA., et al. 2011</p>	<p>Comparar los efectos de ayuno intermitente del tipo ADF, restricción calórica, y ejercicio de resistencia en el tamaño de las partículas de las partículas LDL y HDL en pacientes con sobrepeso y obesidad.</p>	<p>Ensayo clínico, randomizado, controlado, paralelo de 12 semanas de duración.. Los participantes se dividieron en 4 grupos : 15 en ADF, 15 en CRE, 15 en ejercicio y 15 en grupo control sin intervención. -ADF: restricción del 75% de sus necesidades energéticas (con alimentos provistos) los días de ayuno, y ad libitum el resto de los días alternos. RCE: restricción del 25% de sus necesidades energéticas (fueron provistos con la comida). -Grupo de entrenamiento: actividad de intensidad moderada 3 veces por semana, con ingesta ad libitum.</p>	<p>60 adultos de entre 35 y 65 años de edad con IMC entre 25 y 39,9 kg/m². 49 completaron el estudio (13 ADF, 12 RCE, 12 ejercicio y 12 GC)</p>	<p>Luego de 12 semanas, hubo un descenso de peso en todos los grupos con intervención. Las concentraciones del colesterol total no cambiaron en el transcurso del ensayo. Los valores del colesterol LDL disminuyeron en los grupos de ADF y en el grupo RCE únicamente, mientras que el colesterol HDL aumentó únicamente en el grupo de ejercicio. El tamaño de las partículas LDL aumentaron en respuesta al ADF y RCE únicamente. En el grupo ADF, a su vez, aumentó la proporción de las partículas LDL grandes y disminuyó la proporción de partículas LDL de tamaño más pequeño (este cambio no se vió en el resto de los grupos). Los triglicéridos disminuyeron en el grupo de ADF, sin diferencias significativas en los otros grupos de intervención.</p>
--	--------------------------------	--	---	--	--