
AYUNO INTERMITENTE: Revisión bibliográfica sobre su efecto en la salud cardiometabólica y en la pérdida de peso.

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autora: Patricia del Pilar Martínez Pina
Directora: Marta Massip Salcedo

Marzo- Junio 2019



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

INDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	6
PREGUNTAS INVESTIGABLES	7
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS	9
PÉRDIDA DE PESO	14
SALUD CARDIOMETABÓLICA	17
ADHERENCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS	20
AYUNO INTERMITENTE EN MUJERES	22
DISCUSIÓN	22
APLICABILIDAD Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	28
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA	31

ABREVIATURAS

<i>OMS</i>	Organización Mundial de la Salud
<i>IMC</i>	Índice de Masa Corporal
<i>CER</i>	Restricción continua de energía
<i>IER</i>	Restricción de energía intermitente
<i>ADF</i>	Ayuno en días alternos
<i>NCBI</i>	National Center for Biotechnology Information
<i>LDL</i>	Lipoproteína de baja densidad
<i>HDL</i>	Lipoproteína de alta densidad
<i>HbA1c</i>	Hemoglobina glicosilada
<i>TMR</i>	Tasa Metabólica en Reposo

RESUMEN

La terapia de primera línea prescrita a pacientes para perder peso es la restricción diaria de calorías. Sin embargo, se han desarrollado alternativas como el ayuno intermitente, que implica intercalar la ingesta calórica diaria normal con un corto período de restricción calórica severa o ayuno.

Se trata de una revisión bibliográfica de artículos encontrados en la base de datos Pubmed; con el objetivo de examinar la evidencia actual del efecto del ayuno intermitente en adultos obesos en relación a la pérdida de peso y a la salud cardiometabólica, conocer la adherencia y los efectos secundarios del ayuno intermitente y analizar si existen diferencias en el ayuno intermitente entre hombres y mujeres.

Los resultados muestran que el ayuno intermitente produce una pérdida de peso, aunque la diferencia no es significativa en comparación con la restricción diaria de calorías. Ambos protocolos mejoran los parámetros cardiometabólicos. El colesterol disminuye significativamente en ambos grupos. La adherencia a ambas dietas es alta, aunque con el tiempo va disminuyendo. Los efectos secundarios no difieren entre ambos grupos. La mayoría de los estudios encontraron que la restricción de energía fue mayor en el grupo de ayuno intermitente. Ninguno de los estudios reportaron diferencias en los efectos del ayuno intermitente en mujeres. Se necesitan más estudios para esclarecer las diferencias entre ambas dietas.

El ayuno intermitente puede ser considerado como una estrategia alternativa para el tratamiento de la obesidad.

Palabras clave: ayuno intermitente, restricción de energía continua, pérdida de peso, parámetros cardiometabólicos.

ABSTRACT

The first-line therapy prescribed for patients to lose weight is daily calorie restriction. However, other alternatives have developed such as intermittent fasting: a dietary approach that involves intercalating normal daily caloric intake with a short period of severe calorie restriction.

This is a bibliographic review of articles found within the Pubmed database. The objective is examining the current evidence of the effect of intermittent fasting in obese adults in relation to weight loss and cardiometabolic health, to identify the adherence and side effects of intermittent fasting; and to analyze if there are differences in intermittent fasting between men and women.

The results show that intermittent fasting produces a significant weight loss, although the difference is not significant when compared to daily calorie restriction. Both protocols achieve improvements in regards to cardiometabolic parameters. Cholesterol decreases significantly in both groups. The adherence to both diets is high, although it decreases over time. Side effects do not differ between both groups. Most studies found that the energy restriction was greater in the intermittent fasting group. None of the studies reported differences in regards to the effects of intermittent fasting in women. More studies are needed in order to clarify the differences between both diets.

Intermittent fasting can be considered as an alternative strategy for the treatment of obesity.

Key words: intermittent fasting, continuous energy restriction, weight loss, cardiometabolic parameters.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, el sobrepeso y la obesidad son un problema de salud pública mundial, nos encontramos en medio de una epidemia¹. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016, más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones eran obesos. La prevalencia de obesidad se ha casi triplicado entre 1975 y 2016².

La obesidad y los trastornos metabólicos relacionados se deben principalmente a un desequilibrio entre la ingesta y el gasto de energía, y se han convertido en crecientes desafíos de salud para los países occidentales³.

Un Índice de Masa Corporal (IMC) elevado en la edad adulta se asocia con un mayor riesgo de desarrollar una serie de enfermedades crónicas que incluyen diabetes, enfermedades cardiovasculares, trastornos musculares esqueléticos y algunos tipos de cáncer¹. La evidencia acumulada sugiere que incluso pequeñas pérdidas de peso pueden llevar a mejoras en la salud metabólica⁴.

El sobrepeso y la obesidad se deben a la acumulación de exceso de grasa corporal debido a un desequilibrio energético, se consume más energía de la que se gasta. Por ello, la mayoría de los enfoques de control del peso se centran en comportamientos para solucionar este desequilibrio, es decir, reducir la ingesta de energía a través de la restricción calórica y aumentar el gasto de energía a través de la actividad física. Sin embargo, la etiología del sobrepeso y la obesidad es muy compleja, e implica una interacción de factores biológicos, psicológicos, sociales y ambientales. En consecuencia, el control efectivo del peso es un gran desafío y, si bien existen una gran cantidad de programas de pérdida de peso disponible, no todos se evalúan y comparan de manera exhaustiva, y muchos intentos de pérdida de peso terminan en una recuperación de peso y resultados deficientes a largo plazo¹.

La terapia de primera línea prescrita a pacientes para perder peso es la restricción continua de energía (CER). Sin embargo, a muchos pacientes les resulta difícil adherirse a esta dieta, puesto que la ingesta de alimentos debe limitarse todos los días. Debido a esto, se han desarrollado otros enfoques que requieren que las personas restrinjan calorías en ciertos momentos del día o ciertos días a la semana. Esta estrategia es lo que se conoce como ayuno intermitente⁵.

El ayuno intermitente, ayuno de día alterno, ayuno periódico o restricción de energía intermitente (IER) es un enfoque dietético relativamente nuevo para el control de peso que implica intercalar la ingesta calórica diaria normal con un corto período de restricción calórica severa o ayuno ¹.

El objetivo del ayuno intermitente es crear una reducción neta en el consumo de energía que haga que ésta disminuya por debajo del gasto energético, creando así un estado de balance energético negativo e induciendo la pérdida de peso ⁶.

La Bounty y Tinsley definen el ayuno intermitente como “la variedad de programas que se basan en la regulación del ritmo de las comidas mediante la utilización del ayuno con el fin de mejorar la composición corporal y la salud en general” ⁷.

El conocimiento que se tiene acerca del ayuno intermitente es todavía limitado, sin embargo los hallazgos de diversos estudios a corto plazo indican que los participantes pierden del 3% al 7% del peso corporal después de 2 a 3 meses de ayuno intermitente y experimentan mejoras cardiometabólicas en los perfiles de lípidos, presión arterial y sensibilidad a la insulina ^{5,8}. Una revisión sistemática encontró que el ayuno intermitente fue efectivo para la pérdida de peso a corto plazo en personas con peso normal, sobrepeso y obesidad ⁹.

La mayoría de los protocolos populares de ayuno intermitente se pueden agrupar en las siguientes tres categorías:

- Ayuno en días alternos (ADF): el protocolo consiste en alternar días de consumo energético normal con días de ayuno. En los días de ayuno se ingiere en torno al 25% de las calorías que se necesitan en una sola comida ⁷.
- Ayuno de día completo: este protocolo consiste en realizar uno o dos días de ayuno completo por semana, mientras que el resto de días se realiza una ingesta calórica normal o habitual para cada individuo ⁷.
- Alimentación restringida en el tiempo: el protocolo consiste en realizar una ingesta calórica normal pero reducida a unas determinadas horas del día que se denominan “ventana alimenticia”, mientras que las horas de ayuno se denominan “ventana de ayuno”. Lo más común es realizar 16 horas de ayuno y 8 horas de ventana alimenticia ⁷.

Con estas estrategias dietéticas, se altera el patrón de restricción de energía y/o el momento de la ingesta de alimentos, de modo que las personas se someten a períodos de ayuno frecuentemente repetidos. Su premisa básica, en comparación con la restricción continua de energía, es que es posible que una persona no necesite restringir su energía todos los días, o en absoluto, para obtener beneficios metabólicos ¹⁰.

Un estudio examinó los efectos de la alimentación restringida durante 10 horas en adultos sanos con sobrepeso durante 12 semanas, mostrando una pérdida de peso del 4% que se mantuvo durante un año. Los hallazgos de otros estudios revelan que la alimentación restringida de 4 a 8 horas reduce la ingesta calórica y disminuye significativamente la masa grasa sin cambiar la masa magra en hombres jóvenes ⁴.

Los estudios sobre el mecanismo de eficacia del ayuno intermitente son limitados, aunque existe cierta evidencia que sugiere que los beneficios pueden explicarse de manera mecánica a través de la utilización de grasas y el estrés nutricional ¹. Se presupone que los regímenes de ayuno intermitente influyen en la regulación metabólica a través de los efectos en los ciclos circadianos, la microbiota intestinal y las conductas de estilo de vida modificables ¹¹.

El interés científico y social en la restricción de energía intermitente para ser utilizado como estrategia alternativa a la restricción de energía continua con el objetivo de reducir el peso corporal y mejorar el perfil cardiometabólico entre los sujetos con sobrepeso u obesidad, indica la necesidad de resumir y evaluar los efectos de la restricción de energía intermitente en comparación con la restricción continua de energía y valorar la seguridad del ayuno intermitente.

2. OBJETIVOS

- Objetivo general: Examinar la evidencia actual del efecto del ayuno intermitente en adultos obesos en relación a la pérdida de peso y a la salud cardiometabólica.
- Objetivos específicos:
 - Conocer la adherencia y los efectos secundarios del ayuno intermitente.
 - Conocer si existen diferencias en los efectos del ayuno intermitente entre hombres y mujeres.

3. PREGUNTAS INVESTIGABLES

- ¿Las intervenciones de ayuno intermitente son un tratamiento eficaz para perder peso en adultos obesos en comparación con el tratamiento habitual de restricción calórica?
- ¿Las intervenciones de ayuno intermitente mejoran la salud cardiometabólica en adultos obesos en comparación con la restricción calórica?
- ¿Los efectos de las intervenciones de ayuno intermitente son diferentes si las realizan hombres o mujeres?
- ¿Las intervenciones de ayuno intermitente tienen más efectos secundarios que las intervenciones de restricción calórica continua en adultos obesos?
- ¿Las intervenciones de ayuno intermitente logran mayor o menor adherencia al plan que las intervenciones de restricción calórica continua en adultos obesos?

4. METODOLOGÍA

Se trata de una revisión bibliográfica de artículos relacionados con el ayuno intermitente encontrados en la base de datos Pubmed del NCBI (National Center for Biotechnology Information).

Pubmed ha sido la única base de datos utilizada puesto que en ella hemos encontrado la suficiente información respecto al ayuno intermitente como para poder realizar una revisión bibliográfica completa. Sin embargo, en las demás bases de datos (Dialnet, Scielo, Base, Lilacs, Google Académico) no existe casi información sobre el ayuno intermitente y los artículos encontrados coinciden con los existentes en la base de datos Pubmed.

Estrategia de búsqueda:

La estrategia de búsqueda realizada se resume en la figura 1. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: “intermittent fasting”, “periodic fasting”, “intermittent energy restriction” y “alternate day fasting”.

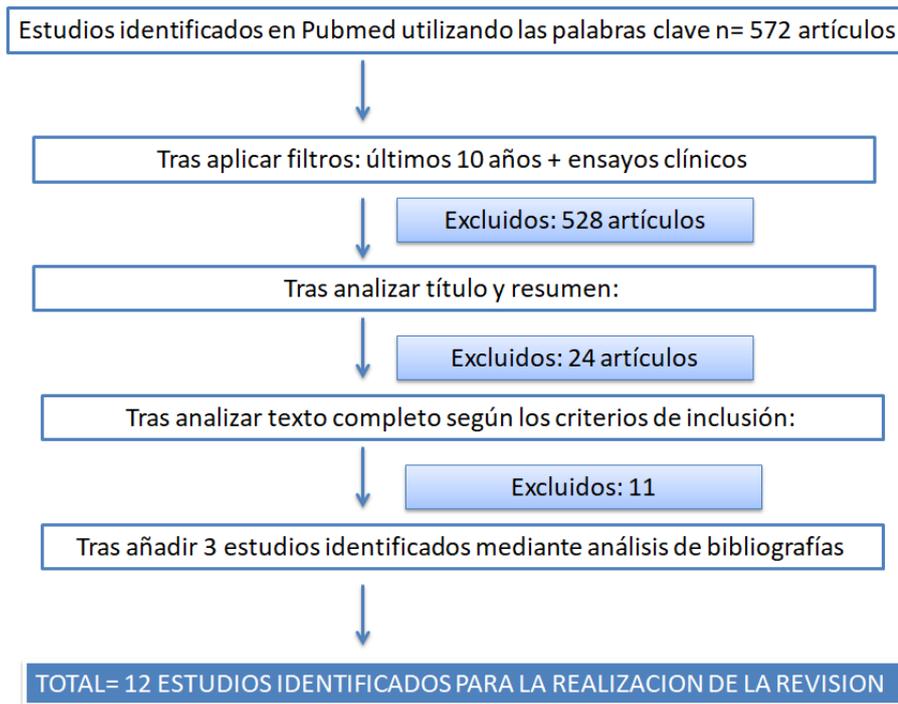


Figura 1: Estrategia búsqueda

Selección de estudios: criterios de inclusión y exclusión:

Se han incluido los artículos que cumplen los siguientes requisitos:

- Los sujetos a estudiar son adultos obesos.
- El diseño de los artículos consiste en ensayos clínicos que comparan el ayuno intermitente con la restricción continua de energía.
- Los artículos han sido publicados en los últimos 10 años, hechos en humanos y escritos en inglés.
- Los artículos tratan los efectos del ayuno intermitente en adultos relativos a la salud cardiometabólica y a la pérdida de peso.

Se han excluido artículos que:

- Tratan el ayuno intermitente religioso, quirúrgico o relativo a enfermedades.
- Se han realizado hace más de 10 años.
- Se han realizado en personas con peso normal.
- El diseño de estudio son revisiones sistemáticas y meta análisis.

Resultados:

El resultado primario es la pérdida de peso y las variables cardiometabólicas: triglicéridos, glucemia e insulina, colesterol (total, LDL y HDL) y presión arterial.

Los resultados secundarios son la adherencia y los efectos secundarios del ayuno intermitente.

Recopilación de datos:

La extracción de datos consistió en las siguientes características:

- Características generales del estudio: objetivo del estudio y características de la muestra.
- Elementos de la intervención: regímenes de prescripción dietética, duración de la intervención.
- Medida de resultado: cambio en el peso corporal y variables cardiometabólicas
- Resultados específicos del estudio: cumplimiento de la intervención, tasas de deserción y eventos adversos.

Los datos recopilados de los diferentes estudios científicos se dividieron en cuatro aspectos: pérdida de peso, salud cardiometabólica, adherencia y efectos secundarios, y ayuno intermitente en mujeres.

5. RESULTADOS

Las características de los 12 estudios analizados en esta revisión que estudian el ayuno intermitente sobre diferentes parámetros, se resumen en la tabla siguiente:

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS EN LA REVISIÓN

Autor (año)	Objetivo	Diseño	Sujetos	Pérdida peso corporal	Variables cardiometabólicas
Trepanowski (2017) ¹²	Comparar los efectos del ayuno en días alternos (ADF) frente a la restricción calórica diaria (CER) en la pérdida de peso, el mantenimiento del peso y los indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular.	Ensayo clínico aleatorizado durante 1 año. Los sujetos fueron asignados al azar a uno de los grupos: - IER: ayuno en días alternos (ADF, 25% de las necesidades energéticas en los días rápidos) - CER: restricción calórica (75% de las necesidades energéticas todos los días) - Control sin intervención.	69 adultos obesos (57 mujeres, 12 hombres) IER n= 21 CER n= 25 Control n=23	Pérdida de peso similar para IER y CER en el mes 6 (después de la pérdida de peso): -6.8% vs -6.8% y en el mes 12 (después de la fase de mantenimiento): -6.0% vs -5.3% en relación con el grupo de control. No diferencias significativas en masa magra, masa grasa o grasa visceral.	No diferencias significativas en presión arterial, frecuencia cardiaca, triglicéridos, glucemia en ayunas, insulina en ayunas, resistencia a la insulina, proteína C reactiva, homocisteína ni colesterol total En el mes 6, los niveles de HDL se elevaron significativamente en el grupo IER en 6.2 mg/dl (IC 95%, 0.1-12.4 mg/dl) frente a CER, pero no en el mes 12. LDL no difirió entre los grupos en el mes 6. En el mes 12, LDL aumentó significativamente en IER: 11.5 mg/dl (IC 95%, 1.9-21.1 mg/dl) en relación con CER
Byrne (2018) ¹³	El estudio MATADOR (minimización de la termogénesis adaptativa y desactivación del rebote de la obesidad) examinó si la restricción de energía intermitente (IER) mejoró la eficiencia de la pérdida de peso en comparación con la restricción de energía continua (CER)	Ensayo clínico controlado aleatorizado de grupos paralelos de 16 semanas con un grupo de restricción de energía continua y otro de restricción intermitente.	36 participantes hombres obesos CER n= 19 IER n= 17	Pérdida de peso significativamente mayor en IER (14.1±5.6 Kg; p<0.001) en comparación con CER (9.1±2.9 Kg; p<0.001) Pérdida de masa grasa significativamente mayor en IER (12.3±4.8 Kg, p<0.01) en comparación con CER (8±4.2 Kg, p<0.01) Pérdida masa libre de grasas similar: IER (1.8±1.6 Kg), CER (1.2±2.5 Kg); p=0.4	No valoraron parámetros cardiometabólicos
Carter (2016) ¹⁴	Investigar los efectos de la IER en comparación con la CER en la hemoglobina glicosilada (HbA1c), evaluar los efectos sobre la pérdida de peso, la composición corporal, los cambios de medicación y las medidas subjetivas de apetito.	Ensayo controlado aleatorio paralelo durante 12 semanas. El grupo IER siguió una restricción de 1670-2500kJ / día durante 2 días a la semana, con los 5 días restantes con comidas habituales.	51 participantes con sobrepeso u obesos con Diabetes Mellitus 2 IER n= 26 CER n= 25	El peso disminuyó con el tiempo (99±14 Kg a 93±13 Kg; p<0.001) pero no con el tratamiento (CER: 102±17Kg a 94 ± 13 Kg comparado con IER: 100±20 Kg a 92±14Kg; p=0.7)	A las 12 semanas, la HbA1c disminuyó significativamente con el tiempo (-0.7± 0.9% p<0.001), pero no con el tratamiento (IER: -0.6%±0.8%; CER: - 0.8 ±1; p=0.3)
Catenacci (2016) ¹⁵	Evaluar la seguridad y tolerabilidad y los cambios en el peso, la composición corporal, los lípidos y el índice de sensibilidad a la insulina del ayuno en días alternos (ADF) en comparación con la restricción calórica diaria moderada (CER)	Estudio piloto aleatorizado de 8 semanas: grupo IER (ADF) 0 calorías vs grupo CER (-400 Kcal/día). 8 semanas de intervención seguida de 24 semanas de seguimiento no supervisado.	26 Adultos obesos - IER cero calorías n=13 (10 mujeres, 3 hombres) - CER n=12 (9 mujeres, 3 hombres)	El cambio de peso absoluto no difirió entre grupos (CER: -7.1±1.0 Kg; IER: -8.2±0.9Kg). IER no se asoció con un mayor riesgo de recuperación de peso después de 24 semanas de seguimiento La composición de la recuperación de peso difirió: IER perdió masa grasa total (-0.4±0.8 Kg) y ganó masa magra (2.0±0.5 Kg); CER ganó tanto masa grasa total (1.2±0.8 Kg) como masa magra (1.1±0.5 Kg) No diferencias entre los grupos en la leptina o grelina.	Los triglicéridos disminuyeron significativamente en IER; no hubo diferencias entre los grupos El colesterol total, HDL y LDL disminuyeron significativamente en ambos grupos, sin diferencias entre ellos. La glucosa en ayunas disminuyó significativamente en IER; no hubo otras diferencias dentro o entre los grupos en la insulina en ayunas, glucosa o sensibilidad a la insulina. La tasa metabólica en reposo disminuyó significativamente desde el inicio tanto en CER como en IER sin diferencias significativas entre los grupos. Después de 24 semanas de seguimiento, la tasa metabólica en reposo disminuyó significativamente desde el inicio en CER pero no en IER, sin diferencias significativas entre los grupos.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS EN LA REVISIÓN

<p>Harvie (2013)¹⁶</p>	<p>Informar sobre la efectividad con respecto al cambio en la resistencia a la insulina, el peso y la adiposidad de una restricción intermitente de energía durante 2 días a la semana (ADF)</p>	<p>Ensayo aleatorizado. Las mujeres fueron asignadas a una de las tres intervenciones para 3 meses de pérdida de peso y 1 mes de estabilización de peso: - IER: ayuno intermitente con restricción de energía e hidratos de carbono, 2500-2717 Kj/día, <40 g de carbohidratos/día 2 días a la semana (ADF) - IER + ab libitum proteínas y grasas (IER + PF): igual que IECR pero permitía ad libitum proteína y grasa - CER: 25% de restricción de energía moderada diaria: 6000 Kj/día durante 7 días a la semana</p>	<p>88 mujeres con sobrepeso IER n=33 IER + PF n=28 CER n=27</p>	<p>Las proporciones de los tres grupos que lograron una pérdida de peso del 5% o más fueron 65% (IER), 58% (IER+PF) y 40% (CER) p=0.076 Ambos grupos IER tuvieron mayores reducciones en la grasa corporal en comparación con el CER (IER: media -3.7 Kg, p=0.007; IER+PF: -3.7 Kg p=0.019; CER: -2.0 Kg) No reducciones significativamente en las circunferencias de peso, cintura, cadera y busto. Pequeñas reducciones en la masa libre de grasa en los tres grupos. A los 3 meses, todos los grupos experimentaron disminuciones en la leptina sérica, la relación leptina: adiponectina. No cambios significativos en la adiponectina.</p>	<p>La resistencia a la insulina se redujo con las dietas IER y IER+PF. Las reducciones con las dietas de IER fueron significativamente mayores en comparación con la dieta CER (p=0.02) A los 3 meses, el grupo IER tuvo reducciones significativamente mayores en la insulina sérica (P = 0.017) y HOMA (P = 0.02) en comparación con el grupo CER. La concentración de HbA1c no fue significativamente diferente entre los tres grupos dietéticos. Todos los grupos experimentaron reducciones pequeñas y comparables en el colesterol total y LDL y TAG, mantenimiento del colesterol HDL, una pequeña disminución en la relación total: colesterol HDL y presión arterial sistólica y diastólica reducida</p>
<p>Varady (2011)¹⁷</p>	<p>Comparar los efectos del ayuno en días alternos (IER), la restricción de calorías (CER) y el ejercicio de resistencia sobre el tamaño de las partículas de LDL y HDL en sujetos obesos y con sobrepeso</p>	<p>Ensayo de brazos paralelos controlado aleatorizado de 12 semanas, se asignaron a: 1) IER (75% de restricción de energía durante 24 h alternada con alimentación ad libitum durante 24 h) (ADF) 2) CER (25% de restricción de energía todos los días) 3) Ejercicio (intensidad moderada 3 veces por semana) 4) Control.</p>	<p>49 sujetos adultos obesos: IER n = 13 CER n = 12 Ejercicio n = 12 Control n = 12</p>	<p>El peso corporal se redujo (p<0.001) mediante IER, CER y ejercicio (5,2 ± 1,1%, 5,0 ± 1,4%, 5,1 ± 0,9%, respectivamente).</p>	<p>Los triglicéridos se redujeron (p<0.05) solo en el grupo IER (17±5%) El colesterol LDL en plasma disminuyó (p<0.05) con IER (10 ± 4%) y CER (8 ± 4%), El colesterol HDL (p<0.05) aumentó con el ejercicio (16 ± 5%). La proporción de partículas grandes de LDL aumentó (p=0.04), mientras que la proporción de partículas pequeñas disminuyó sólo en el grupo IER. La proporción de partículas grandes de HDL aumentó (p=0.03) sólo con el ejercicio.</p>
<p>Sundfor (2018)¹⁸</p>	<p>Comparar los efectos de la restricción de energía intermitente (ADF) versus continua en la pérdida de peso, el mantenimiento y los factores de riesgo cardiometabólicos en adultos con obesidad abdominal y ≥ 1 componente adicional del síndrome metabólico.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado con grupo IER y CER a través de una fase de pérdida de peso de 6 meses seguida de una fase de mantenimiento de 6 meses</p>	<p>112 participantes obesos hombres [50%] mujeres [50%]</p>	<p>La pérdida de peso fue similar entre los participantes en los grupos de restricción de energía intermitente y continua (8,0 kg [SD 6,5] frente a 9,0 kg [SD 7,1]; p = 0,6). Hubo mejoras favorables en la circunferencia de la cintura, sin diferencias entre los grupos. La recuperación de peso fue mínima y similar entre los grupos de restricción intermitente y continua (1.1 Kg vs 0.4Kg, p=0.6)</p>	<p>Hubo mejoras favorables en la presión arterial, los triglicéridos y el colesterol HDL sin diferencias entre los grupos.</p>

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS EN LA REVISIÓN

<p>Keogh (2014) ¹⁹</p>	<p>Investigar el efecto de la restricción de energía intermitente (IER) en comparación con la restricción de energía continua (CER) sobre la pérdida de peso después de 8 semanas y el mantenimiento de la pérdida de peso después de 12 meses.</p>	<p>Ensayo de control aleatorio y paralelo para comparar una dieta CER con IER. Los participantes realizaron un período intensivo de 8 semanas, seguido de 44 semanas de dieta independiente.</p>	<p>36 mujeres con sobrepeso y obesas CER n=17 IER n=19</p>	<p>Pérdida de peso no significativa entre los grupos a las 8 semanas (-3.2±2.1 kg CER, -2.0±1.9 kg IER p=0.06) ni a los 12 meses (-4.2±5.6 kg CER, -2.1±3.8 kg IER p=0.19). La pérdida de peso entre 8 y 52 semanas fue de -0.7±49 kg CER vs -1±1.1 kg IER; p=0.6. La circunferencia de la cintura y la cadera disminuyó significativamente con el tiempo (p<0.01), sin diferencias entre los grupos.</p>	<p>No valoraron parámetros cardiometabólicos</p>
<p>Harvie (2011) ²⁰</p>	<p>Comparar la viabilidad y la eficacia de la restricción de energía intermitente con la restricción de energía continua para la pérdida de peso, sensibilidad a la insulina y otros marcadores de riesgo de enfermedad metabólica.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado. Comparación aleatoria de una restricción de energía del 25% como IER (~ 2266 kJ / día durante 2 días / semana ADF) o CER (~ 6276 kJ / día durante 7 días / semana)</p>	<p>89 mujeres jóvenes con sobrepeso u obesas IER n=42 CER n= 47</p>	<p>IER y CER son igualmente efectivos para la pérdida de peso, el cambio de peso medio (IC 95%) para IER fue de -6.4 (-7.9 a -4.8) kg vs. -5.6 (-6.9 a -4.4) kg para CER p=0.4 Ambos grupos experimentaron reducciones comparables en la grasa corporal, la masa libre de grasa, la cadera, el pecho, la circunferencia del muslo y la composición de la pérdida de peso. Hubo un aumento moderado de la adiponectina en el grupo IER pero no en el grupo CER (diferencia media [IC del 95%] +9 [-2 a 21] %, p=0.08). Ambos grupos experimentaron grandes reducciones en la leptina sérica y en la proporción de leptina: adiponectina.</p>	<p>Ambos grupos experimentaron reducciones comparables en leptina, índice de andrógenos libres, proteína C reactiva, colesterol total y LDL, triglicéridos, presión arterial. Ninguno de los grupos experimentó cambios en niveles HDL Ambos grupos experimentaron reducciones en la insulina sérica en ayunas y mejoras en la sensibilidad a la insulina, que fueron mayores entre el grupo IER. La diferencia de medias entre los grupos para la insulina en ayunas fue de -1.2 µU / ml, -16 %, p=0.04; y para la resistencia a la insulina fue de -1.2 µU / mmol / L, -45%, p=0.04). El grupo IER tuvo mayores reducciones en la resistencia a la insulina que el grupo CER a los 3 meses (diferencia de medias [IC del 95%] entre los grupos -17 [-33.2 a -0.2]%, P = 0.046) y 6 meses (-23 [-38.1 a -8.6]%, p = 0,001).</p>
<p>Antoni (2018) ²¹</p>	<p>Comparar los efectos de la restricción de energía intermitente y la restricción de energía continua en el metabolismo lipídico y de la glucosa posprandial después de una pérdida de peso equivalente</p>	<p>El estudio fue una comparación aleatoria, de brazos paralelos, entre IER y CER IER: 2638 Kj para 2 días/semana (ADF) CER: 2510 Kj por debajo de los requisitos</p>	<p>27 (13 hombres) participantes con sobrepeso u obesos IER n=15 CER n=12</p>	<p>El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en el tiempo para alcanzar una pérdida de peso del 5% entre los grupos o en la composición corporal.</p>	<p>Ninguna dieta alteró significativamente la glucemia (p=0.266), mientras que la insulinemia se redujo comparativamente (p=0.903). El péptido C posprandial se redujo después de IER pero no CER (p=0.057). Reducción de triglicéridos mayor después de IER v. CER (p=0.045) Grupo IER mostró una reducción significativa mayor en la Presión Arterial Sistólica (p=0.02).</p>

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS ANALIZADOS EN LA REVISIÓN

<p>Conley (2018) ²²</p>	<p>Determinar si la dieta IER puede lograr una pérdida de peso $\geq 5\%$ y mayores mejoras en el peso y marcadores bioquímicos que una dieta estándar de energía restringida (CER) en veteranos de guerra masculinos obesos</p>	<p>Estudio piloto aleatorizado. Los participantes fueron asignados al azar para consumir la dieta IER o una CER (reducción de 2050KJ o 500 calorías por día) durante 6 meses</p>	<p>24 participantes veteranos de guerra obesos masculinos</p>	<p>Ambos grupos redujeron significativamente el peso corporal ($p < 0.001$) y la circunferencia de la cintura ($p < 0.001$) La pérdida de peso promedio fue de 5.3 ± 3.0 kg ($5.5 \pm 3.2\%$) para el grupo IER y de 5.5 ± 4.3 kg ($5.4 \pm 4.2\%$) para el grupo CER. La reducción media de la circunferencia de la cintura para el grupo EIR fue de 8.0 ± 4.5 y 6.4 ± 5.8 cm para el grupo CER. No hubo diferencias significativas en la cantidad de pérdida de peso ni en la reducción de la circunferencia de la cintura entre los grupos de dieta.</p>	<p>Ambos grupos redujeron significativamente la presión arterial sistólica. No hubo cambios significativos en la presión arterial diastólica, la glucemia en ayunas o los lípidos en la sangre en ninguno de los grupos de la dieta</p>
<p>Countinho (2018) ²³</p>	<p>Comparar el efecto de IER versus CER en la composición corporal y las respuestas compensatorias inducidas por la pérdida de peso</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado. Los participantes se asignaron al azar para perder un peso similar con una IER o una dieta CER durante 12 semanas</p>	<p>35 adultos con obesidad IER n= 18 CER n= 17</p>	<p>Los cambios en el peso corporal ($\sim 12.5\%$ de pérdida de peso) y la composición fueron similares en ambos grupos.</p>	<p>La tasa metabólica en reposo disminuyó y la eficiencia en el ejercicio aumentó ($p < 0.001$) solo en el grupo IER. La grelina activa basal y posprandial aumentó en el grupo IER La CCK posprandial disminuyó en ambos grupos</p>

5.1 PÉRDIDA DE PESO

La gran parte de los estudios de ayuno intermitente en humanos han considerado si éste puede ser una estrategia potencial para reducir el peso entre los sujetos con sobrepeso u obesos.

Los 12 artículos analizados en la revisión coinciden en que el ayuno intermitente produce una pérdida significativa de peso en pacientes obesos. Sin embargo, al comparar el ayuno intermitente con la restricción de energía continua, varios estudios concuerdan en que la diferencia no es estadísticamente significativa y en que la pérdida de peso es similar.^{12, 14,17, 18, 19, 20, 21, 22,23.}

El ensayo clínico aleatorizado de Trepanowski et al. mostró que la pérdida de peso promedio fue similar para los participantes en el grupo de ayuno en días alternos y en el grupo de restricción calórica diaria en el mes 6 (después de la fase de pérdida de peso): -6.8% vs -6.8% y mes 12 (después de la fase de mantenimiento de peso): -6.0% vs -5.3% en relación con los del grupo control¹².

Keogh et al. mostraron que la pérdida de peso no fue significativamente distinta entre los dos grupos a las 8 semanas (-3.2 ± 2.1 kg CER, -2.0 ± 1.9 kg IER; p=0.06) ni a los 12 meses (-4.2 ± 5.6 kg CER, -2.1 ± 3.8 kg IER; p=0.19). La pérdida de peso entre 8 y 52 semanas fue de -0.7 ± 49 kg CER versus -1 ± 1.1 kg IER; p=0.6. La circunferencia de la cintura y la cadera disminuyó significativamente con el tiempo (p<0.01), sin diferencias entre los grupos¹⁹.

En la misma línea, el estudio de Sundfor et al. encontró que la pérdida de peso fue similar entre los participantes en los grupos de restricción de energía intermitente y continua (8,0 kg frente a 9,0 kg; p=0,6); hubo mejoras favorables en la circunferencia de la cintura, sin diferencias entre los grupos. La recuperación de peso fue mínima y similar entre los grupos de restricción de energía intermitente y continua (1.1 kg versus 0.4 kg; p=0.6)¹⁸.

El estudio de Varady et al. realizado con el objetivo de comparar los efectos del ayuno en días alternos, la restricción de calorías y el ejercicio de resistencia; encontró que el peso corporal se redujo (p<0.001) mediante IER, CER y ejercicio (5.2 ± 1.1%; 5.0 ± 1.4%, 5.1 ± 0.9%, respectivamente)¹⁷.

El estudio de Antoni et al. no encontró diferencias significativas en el tiempo para alcanzar una pérdida de peso del 5% entre el grupo de ayuno intermitente y el de restricción de energía continua ni en la composición corporal²¹.

El estudio de Harvie et al. de 2013 incluyó tres grupos de regímenes durante un periodo de pérdida de peso de 3 meses y 1 mes de mantenimiento de peso: 1) IER: ayuno intermitente con restricción de energía e hidratos de carbono, 2500-2717 kJ/día, <40 g de carbohidratos/ día durante 2 días a la semana 2) CER: 25% de restricción de energía moderada diaria: 6000 kJ/ día durante 7 días a la semana 3) IER+PF: igual que IER pero permitía ad libitum proteína y grasa (se les permitía un número ilimitado de carnes magras, pescado, huevos, tofu... en los días restringidos). Las proporciones de los tres grupos que lograron una pérdida de peso del 5% o más a los 3 meses fueron 65% (IER), 58% (IER + PF) y 40% (CER) ($p=0.076$) Ambos grupos IER tuvieron mayores reducciones significativas en la grasa corporal en comparación con el grupo CER, pero no hubo reducciones significativamente mayores en las circunferencias de peso, cintura, cadera y pecho. Hubo pequeñas reducciones en la masa libre de grasa en los tres grupos¹⁶.

En el estudio de Conley et al., ambos grupos redujeron el peso corporal ($p<0.001$) y la circunferencia de la cintura ($p<0.001$). La pérdida de peso promedio fue de 5.3 ± 3.0 Kg para IER y de 5.5 ± 4.3 Kg para el grupo CER. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de peso perdido ni en la reducción de la circunferencia de la cintura entre los grupos²². El estudio de Countinho et al. también mostró cambios en el peso corporal y la composición similares en ambos grupos²³.

Únicamente uno de los estudios analizados encontró que la pérdida de peso durante el ayuno intermitente era significativamente mayor que con la restricción de energía continua, el estudio MATADOR (Minimización de la Termogénesis Adaptativa y Desactivación del Rebote de la Obesidad) examinó si la restricción de energía intermitente (IER) mejoraba la eficiencia de la pérdida de peso en comparación con la restricción de energía continua (CER) a través de un estudio clínico aleatorizado controlado en hombres obesos durante 16 semanas. Sus resultados muestran que la pérdida de peso fue significativamente mayor para el grupo de restricción intermitente (14.1 ± 5.6 Kg; $p<0.001$) en comparación con el grupo de restricción continua (9.1 ± 2.9 Kg; $p<0.001$)¹³.

Además, el estudio MATADOR mostró que el grupo de restricción intermitente logró una mayor pérdida de masa grasa (12.3 ± 4.8 Kg; $p<0.01$) en comparación con el grupo de restricción continua (8.0 ± 4.2 Kg; $p<0.01$), específicamente la pérdida de peso durante las 16 semanas de la intervención fue un 47% mayor en el grupo de restricción intermitente; la pérdida de masa libre de grasa fue similar en el grupo de restricción intermitente (1.8 ± 1.6 Kg; $p=0.4$) en comparación con la restricción continua (1.2 ± 2.5 Kg; $p=0.4$)¹³. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias significativas en la masa magra, masa grasa o grasa visceral^{12, 20}.

En un estudio piloto aleatorizado de 8 semanas, los adultos con obesidad se asignaron al azar a IER de cero calorías o restricción calórica continua (CER, -400 Kcal/día) durante 8 semanas. Sus resultados informaron que el cambio de peso absoluto (CER: -7.1 ± 1.0 Kg; IER: -8.2 ± 0.9 Kg) no difirió entre los grupos. El grupo de ayuno intermitente no se asoció con un mayor riesgo de recuperación de peso después de 24 semanas de seguimiento no supervisado. Sin embargo, la composición de la recuperación de peso difirió entre los grupos; durante las 24 semanas de seguimiento, IER perdió masa grasa total ($-0,4 \pm 0,8$ kg) y ganó masa magra ($2,0 \pm 0,5$ kg), mientras que CER ganó masa grasa total ($1,2 \pm 0,8$ kg) y masa magra ($1,1 \pm 0,5$ kg). Como resultado, los cambios en la composición corporal al final de las 24 semanas de seguimiento tendieron a ser más favorables en IER que en CER ¹⁵.

El estudio de Carter et al., que incluyó participantes con sobrepeso u obesos con Diabetes Mellitus 2, mostró que el peso disminuyó significativamente con el tiempo (99 ± 14 kg a 93 ± 13 kg; $p < 0,001$) pero no con el tratamiento (102 ± 17 kg a 94 ± 13 kg CER comparado con 100 ± 20 kg a 92 ± 14 kg IER; $p = 0,7$) ¹⁴.

El estudio de Harvie et al. de 2011 realizado con mujeres jóvenes con sobrepeso u obesidad mostró que IER y CER son igualmente efectivos para la pérdida de peso, logrando un cambio de peso medio para IER de -6.4 Kg y -5.6 Kg para CER. Además, ambos grupos experimentaron reducciones comparables en la grasa corporal, la masa libre de grasa, la cadera, el pecho, la circunferencia del muslo y la composición de la pérdida de peso ²⁰.

En cuanto a las hormonas relacionadas con la obesidad, el estudio de Catenacci et al. no encontró diferencias significativas entre los grupos en la leptina o grelina después de la fase de pérdida de peso ni después de la fase de mantenimiento ¹⁵. El estudio de Harvie et al. encontró que ambos grupos experimentaron disminuciones comparables en leptina, sin embargo hubo un aumento moderado de la adiponectina en el grupo IER pero no en el grupo CER (diferencia media [IC 95%] $+9$ [-2 a 21]%, $p = 0.08$) ²⁰. En otro de los estudios, a los 3 meses, todos los grupos experimentaron disminuciones comparables en la leptina sérica y la relación leptina: adiponectina, pero no observaron cambios significativos en la proteína sérica de adiponectina ¹⁶. En el estudio de Countinho et al. la grelina activa basal y posprandial aumentó en el grupo IER ²³.

5.2 SALUD CARDIOMETABÓLICA

• TRIGLICÉRIDOS

De los 12 artículos analizados en la revisión, 6 estudios analizaron los niveles de triglicéridos durante el ayuno intermitente. Cuatro de ellos encontraron mejoras favorables en los triglicéridos tanto en el grupo de ayuno intermitente como en la restricción de energía continua, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas.^{12, 16, 18, 20}

El ensayo clínico de Trepanowski et al. concluyó que no hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en triglicéridos¹². Ambos estudios de Harvie et al. encontraron reducciones comparables de triglicéridos en todos los grupos^{16,20}. El estudio de Sundfor et al. mostró mejoras favorables en los triglicéridos sin diferencias entre los grupos¹⁸.

Dos de los estudios encontraron disminuciones estadísticamente significativas en los triglicéridos en IER, pero sin diferencias entre los grupos^{15,17}. Un estudio piloto aleatorizado que compara el ayuno de días alternos sin calorías con la restricción calórica diaria en adultos obesos durante 8 semanas mostró que los triglicéridos disminuyeron significativamente en IER, aunque sin diferencias entre los grupos¹⁵. El estudio de Varady et al. mostró que las concentraciones de triglicéridos disminuyeron sólo en el grupo IER ($17 \pm 5\%$, $P < 0.05$)¹⁷. Sin embargo, el estudio de Antoni et al., sí encontró diferencias significativas entre IER vs CER ($p = 0.045$).²¹

• GLUCEMIA, INSULINA Y DIABETES

En cuanto a la glucemia, insulina y otros parámetros relacionados se han analizado en varios de los estudios seleccionados para realizar esta revisión.

El estudio de Trepanowski et al. no encontró diferencias significativas en la glucemia en ayunas, la insulina en ayunas, resistencia en ayunas, proteína C reactiva ni homocisteína entre los grupos de ayuno intermitente y restricción de energía continua¹². El estudio de Catenacci et al. encontró que la glucosa en ayunas disminuyó significativamente en el grupo de IER, aunque no hubo otras diferencias dentro o entre los grupos en los cambios en la insulina en ayunas, glucosa o sensibilidad a la insulina¹⁵. Sin embargo, en otros estudios no hubo cambios significativos en la glucemia en ayunas en ninguno de los grupos de la dieta: en el estudio de Antoni et al. ninguna dieta alteró significativamente la glucemia²¹, y en el estudio de Conley et al. no hubo tampoco cambios significativos en la glucemia en ayunas²².

La HbA1c fue estudiada en un ensayo que incluyó 63 participantes con sobrepeso u obesos con Diabetes Mellitus 2 y se vio que disminuyó significativamente ($-0,7\pm 0,9\%$ $p<0,001$) en cada uno de los grupos, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (IER $-0.6\%\pm 0.8\%$, CER 0.8 ± 1 , $p=0.3$)¹⁴. En otro estudio realizado con mujeres obesas también se analizó la concentración de HbA1c y se vio que no fue significativamente diferente entre los grupos¹⁶.

En cuanto a la resistencia a la insulina, un estudio mostró que se redujo con las dietas IER (-0.34) y la dieta IER+PF (-0.38); las reducciones con las dietas de IER fueron significativamente mayores en comparación con la dieta CER ($p=0.02$)¹⁶. Otro de los estudios encontró que el grupo IER tuvo mayores reducciones en la resistencia a la insulina que el grupo CER a los 3 meses (diferencia de medias entre los grupos -17% $p=0.046$) y 6 meses (-23% , $p=0,001$)²⁰.

En cuanto a los valores de insulina sérica, un estudio demostró que a los 3 meses, el grupo IER tuvo reducciones significativamente mayores en la insulina sérica ($p=0.017$) de los valores iniciales en comparación con el grupo CER. También se observaron reducciones similares con el grupo IER+PF, pero no fueron significativamente mayores (insulina $p=0.176$)¹⁶. Otro de los estudios encontró que ambos grupos experimentaron reducciones moderadas en la insulina sérica en ayunas y mejoras en la sensibilidad a la insulina, que fueron mayores entre el grupo IER²⁰. En el estudio de Antoni et al., ninguna dieta alteró significativamente la glucemia ($p=0.266$), mientras que la insulinemia se redujo comparativamente ($p=0.903$)²¹.

En el estudio de Coutinho et al. la tasa metabólica en reposo (TMR) disminuyó y la eficiencia en el ejercicio aumentó ($p<0.001$) sólo en el grupo IER; sin embargo, los cambios en el tiempo no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Además, cuando se expresó la tasa metabólica en reposo por kg de masa libre de grasa, ya no hubo cambios significativos a lo largo del tiempo en el grupo IER, y las diferencias entre los grupos no fueron significativas²³. En el estudio de Catenacci et al. la tasa metabólica en reposo disminuyó significativamente tanto en CER como en IER, sin diferencias significativas entre los grupos. Después de 24 semanas de seguimiento, la tasa metabólica en reposo disminuyó significativamente desde el inicio en CER pero no en IER, sin diferencias entre los grupos. Cuando se ajustó para masa grasa y masa libre de grasa, la TMR disminuyó significativamente desde el inicio hasta la semana 8 en CER (-111.6 ± 36.9 kcal/día, $p=0.006$) pero no en IER (-16.2 ± 36.6 kcal/día, $p=0.662$). La TMR ajustada también disminuyó significativamente desde el inicio hasta la semana 32 en CER (-76.1 ± 35.9 kcal / día, $p = 0.045$) pero no en IER (-29.2 ± 35.2 kcal/día, $p = 0.416$); la diferencia entre los grupos no fue significativa¹⁵.

- **COLESTEROL TOTAL, HDL Y LDL**

Varios estudios evidencian que el colesterol disminuye significativamente en ambos grupos, pero sin diferencias significativas entre ellos^{15, 16, 18, 22}. Incluso algunos estudios reportan que ambas dietas conducen a reducciones comparables en colesterol total y LDL, triglicéridos, presión sistólica y diastólica, pero ninguno de los grupos experimentó cambios en los niveles de HDL²⁰.

Sin embargo, algunos estudios sí encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Por ejemplo, el estudio de Trepanowski muestra que en el mes 6, los niveles de HDL se elevaron significativamente en el grupo IER en 6.2 mg/dl (IC 95%) frente a la restricción calórica, pero este efecto ya no se observó en el mes 12. Las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad no difirieron significativamente entre los grupos de intervención en el mes 6. En el mes 12, los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad aumentaron significativamente en el grupo de ayuno en días alternos (11.5 mg/dL) en relación con el grupo de restricción calórica diaria¹².

En el estudio de Varady et al., que comparó los efectos del ayuno intermitente en días alternos, la restricción continua de calorías y el ejercicio de resistencia sobre el tamaño de las partículas LDL y HDL en sujetos con sobrepeso y obesos que habían logrado una pérdida de peso del 5%; encontraron que el colesterol LDL en plasma disminuyó ($p < 0.05$) con IER ($10 \pm 4\%$) y CER ($8 \pm 4\%$); mientras que el colesterol HDL aumentó significativamente ($p < 0.05$) con el ejercicio ($16 \pm 5\%$). Además también demostraron que el tamaño de partícula de LDL integrado aumentó significativamente por IER y CER ($p = 0.01$); la proporción de partículas pequeñas de LDL disminuyó ($p = 0.04$) significativamente sólo con IER, y la proporción de partículas grandes de HDL aumentó significativamente sólo con el ejercicio ($p = 0.03$)¹⁷.

- **TENSION ARTERIAL**

Cinco de los 12 estudios incluidos analizaron la presión arterial, cuatro de ellos encontraron que con ambas dietas se producen reducciones en la presión arterial sistólica y diastólica, pero sin diferencias significativas^{12,16,18,20}. Sin embargo, el estudio de Conley et al. indicó que ambas dietas redujeron significativamente la presión arterial sistólica, pero no hubo cambios significativos en la presión arterial diastólica²².

El estudio de Antoni et al. encontró en el grupo IER una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica ($p=0,02$), mientras que las disminuciones en la presión arterial diastólica fueron comparables entre los grupos ($p=0.691$). Además también encontraron una relación positiva entre los cambios en la ingesta energética y la presión arterial sistólica ($p=0,047$)²¹.

En el ensayo clínico aleatorizado controlado con adultos obesos de Trepanowski et al., la presión arterial no fue significativamente diferente entre los grupos de intervención, ni en relación con los controles. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardiaca entre el grupo de ayuno intermitente y el grupo de restricción calórica diaria¹².

5.3 ADHERENCIA Y EFECTOS SECUNDARIOS

La adherencia a intervenciones dietéticas de este tipo es indispensable para alcanzar el objetivo de pérdida de peso. En este aspecto, en el ensayo clínico de Trepanowski et al. la tasa de abandono fue más alta en el grupo de ayuno en días alternos (13 de 34 [38%]), en relación con el grupo de restricción calórica diaria (10 de 35 [29%]) y el grupo control (8 de 31 [26%]); más participantes en el grupo de ayuno en días alternos que en el grupo de restricción calórica diaria se retiraron debido a dificultades para adherirse a la dieta¹².

Según el estudio de Catenacci et al., el 93% de los participantes completaron el protocolo de 8 semanas de IER¹⁵. El estudio de Harvie et al. de 2013, informó que el porcentaje medio de los dos días restringidos por semana que se completaron durante el período de pérdida de peso de 3 meses fue de 76% para el grupo IER y 74 % para el grupo IER+PF (igual que IER pero permitían ad libitum grasa y proteína), la adherencia media a la restricción de 1 día durante el mes de mantenimiento de peso fue de 68% para el grupo IER y también de 68% para el grupo IER + PF¹⁶.

En el estudio de Harvie et al. de 2011, el análisis de los participantes que completaron el estudio mostró que la adherencia a 2 días o 1 día en el grupo IER era respectivamente del 70 y 8% al mes, 56 y 32% a los 3 meses y 64% y 19% a los 6 meses, mientras que la adherencia al grupo CER fue de un 71% el primer mes, 61% a los 3 meses y 55% a los 6 meses²⁰. En el estudio de Antoni et al., al final de la intervención, la adhesión al protocolo IER fue alta (93 %), y se completó con mayor frecuencia en días consecutivos (86%)²¹.

En cuanto a los efectos secundarios, según el estudio de Catenacci et al. no se atribuyeron efectos adversos a IER. Un participante desarrolló disquinesia de la vesícula biliar y se sometió a colecistectomía 1 mes después de completar la intervención de 8 semanas, pero se determinó que este evento no estaba relacionado con la intervención¹⁵. Según el estudio de Harvie et al., no se informaron efectos adversos importantes: un pequeño número de participantes en los tres grupos de dieta reportaron síntomas físicos menores como sensación de frío (CER 3%), disminución de los niveles de energía (IER 5% y CER 5%), estreñimiento (IER 8% y CER 3%), cefaleas (IER 5% e IER+PF 3%), mal aliento en días con restricción de energía (IER 5% e IER+PF 3%), sensación de mareo (IER 3%), falta de concentración (CER 3%), cambios de humor o mal genio (IER 3% y CER 5%) y preocupación por los alimentos ingeridos (IER 8%, IER+PF 3% y CER 3%). Las puntuaciones promedio semanales de hambre no difirieron entre los tres grupos a lo largo del estudio. En el primer mes las puntuaciones de hambre y deseo de comer eran ligeramente mayores después del primer día restringido de IER en comparación con el primer día restringido de IER+PF y un día de CER promedio (en ambos casos $p < 0.05$); esta diferencia ya no era evidente después de 3 y 4 meses¹⁶. En el estudio de Harvie et al. de 2011, no hubo efectos adversos importantes de las dietas: un pequeño número del grupo IER (4, 8%), pero ninguno del grupo CER experimentó síntomas físicos adversos menores, incluida la falta de energía, dolores de cabeza, sensación de frío y estreñimiento. Ocho (15%) del grupo IER se quejaron de hambre, mientras que otros 3 (6%) del IER y 7 (13%) del grupo CER reportaron un aumento de energía y mejor salud. Ocho (15%) de la IER y 4 (7%) del grupo CER informaron efectos psicológicos adversos menores, entre ellos, falta de concentración, mal humor y preocupación por los alimentos, mientras que 17 (32%) de la IER y 25 (46%) del CER reportaron mayor confianza en sí mismos y estado de ánimo positivo. Un porcentaje mayor del grupo de IER informó de problemas para adaptar la dieta a la rutina diaria (51% IER vs. 30% CER)²⁰.

En relación a la reducción de energía en cada uno de los protocolos; según el estudio de Harvie et al. de 2013, la ingesta media semanal de energía, carbohidratos, grasas totales, ácidos grasos saturados y alcohol se redujo en todos los grupos de dieta. Sin embargo, las reducciones en carbohidratos fueron mayores en los grupos IER e IER+PF: en promedio, los grupos IER e IER+PF redujeron los carbohidratos en un 43% en comparación con el 23% para el grupo CER. Se instruyó a ambos grupos de IER para que tuvieran una dieta normal durante los 5 días entre las restricciones pero, en cambio, tuvieron un "efecto de arrastre" de la reducción de la ingesta de energía y carbohidratos en estos días no restringidos, que fue significativamente menor que la dieta que se les había prescrito¹⁶.

En el estudio de Harvie et al. de 2011, ambos grupos informaron reducciones en el consumo semanal promedio de energía y macronutrientes, sin embargo, el grupo IER informó mayores reducciones en la ingesta diaria promedio de energía ²⁰. En el estudio de Antoni et al., al final de la intervención, las reducciones en el consumo de energía fueron significativamente mayores en el grupo IER, con una tendencia similar para la ingesta total de carbohidratos ²¹. En el estudio de Catenacci et al. la ingesta diaria promedio de energía y macronutrientes fue significativamente mayor en la CER en comparación con IER durante la intervención de 8 semanas; IER logró un déficit de energía mayor de 376 Kcal/día¹⁵.

5.4 AYUNO INTERMITENTE EN MUJERES

Ninguno de los estudios reportaron diferencias en los efectos del ayuno intermitente en mujeres, aunque tampoco fueron específicamente estudiados en ninguno de los estudios revisados. Tres de los estudios ^{16,19,20} fueron realizados únicamente en mujeres mostrando resultados similares a los realizados en hombres y mujeres ^{12,14,15,18,21,23} o únicamente en hombres ^{13,17,22}.

6. DISCUSIÓN

A raíz de los resultados expuestos anteriormente, se puede afirmar que todos los protocolos de ayuno intermitente que han sido analizados en esta revisión bibliográfica producen pérdida de peso y de masa grasa. Al comparar la restricción calórica continua con el ayuno intermitente, la mayoría de los estudios concluyen que no existen diferencias significativas en la pérdida de peso, en la masa corporal, perímetros corporales (cintura, cadera) ni en la masa grasa, aunque algún estudio sí observó mayores diferencias significativas en la pérdida de peso y de masa grasa con el protocolo de ayuno intermitente.

Numerosas revisiones sistemáticas han analizado los efectos del ayuno intermitente en la pérdida de peso. Una revisión sistemática y metaanálisis del año 2018 concluyó que tanto la restricción de energía intermitente como la continua logran un efecto comparable al promover la pérdida de peso y las mejoras metabólicas; esta revisión afirmó que todos los ensayos clínicos informaron pérdidas de peso en el grupo IER durante la intervención, con un rango de 5.2% a 12.1%, mientras que el grupo CER los cambios variaron de 4.3% a 12.1%. Los datos del análisis no mostraron un efecto significativo de la IER en la pérdida de peso. En cuanto a los cambios en la masa grasa y la masa libre de grasa, los resultados no mostraron diferencias entre ambos grupos ²⁴.

Otra revisión sistemática del 2016 informó que todos los estudios encontraron una pérdida de peso significativa para los grupos con ayuno intermitente. La pérdida de peso promedio fue de entre 0.2 y 0.8 Kg por semana. El ayuno intermitente dio como resultado una pérdida comparable a la restricción calórica continua cuando la restricción de energía general se mantuvo similar entre las dietas. La mayoría de los estudios informaron igual eficacia en la masa grasa, la masa libre de grasa y la circunferencia para la cintura. Concluyeron que el ayuno intermitente puede ser una estrategia efectiva para que los profesionales de la salud promuevan la pérdida de peso para personas con sobrepeso u obesidad ²⁵.

Los parámetros del tejido adiposo pueden jugar un papel importante en la mediación de los efectos cardioprotectores de IER en humanos obesos ²⁶. Según la evidencia científica, los niveles de leptina descienden rápidamente con la restricción calórica y la pérdida de peso; este descenso se asocia con respuestas fisiológicas de adaptación al hambre ²⁷. Esto es consistente con los resultados obtenidos de nuestra revisión en la cual los estudios que analizan la leptina encuentran disminuciones de la misma tanto en el grupo de ayuno intermitente como en la restricción de energía continua ^{16,20}. Los estudios in vitro demuestran que la leptina es un potente estimulador de la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos en los adipocitos y otros tipos de células. En consecuencia, la leptina también es un regulador de las concentraciones de triglicéridos circulantes ²⁶.

La adiponectina se segrega exclusivamente en el tejido adiposo. Existe una fuerte correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina en humanos y la masa grasa. Los niveles de adiponectina están disminuidos en la obesidad mientras que la pérdida de peso los aumenta; además, se ha visto que la adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina en modelos de obesidad genética o inducida por la dieta ²⁷. Esto cuadra con los resultados del estudio de Harvie et al., donde el grupo IER tuvo una mayor pérdida de peso y mejoras mayores en la sensibilidad a la insulina ²⁰.

Aunque los mecanismos siguen sin estar claros, las acciones antiaterogénicas de IER pueden estar mediadas, en parte, por modulaciones en los parámetros del tejido adiposo (hormonas derivadas de las células grasas y distribución de la grasa corporal). Se ha observado una relación entre las concentraciones aumentadas de adiponectina y la disminución de los niveles de colesterol LDL y triglicéridos. Los hallazgos de este estudio sugieren que el IER puede disminuir la grasa visceral de una manera que conduce a un aumento de la adiponectina, mejorando así las concentraciones de lípidos. Este estudio encontró relaciones significativas entre las disminuciones de las concentraciones de colesterol LDL y el aumento de la

adiponectina después del tratamiento, la disminución del peso corporal y de la circunferencia de la cintura. Las concentraciones más bajas de triglicéridos al final del estudio se relacionaron significativamente con la adiponectina aumentada y las concentraciones reducidas de leptina; además de con la disminución del peso corporal y circunferencia de la cintura ²⁶.

Se ha demostrado que los marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular que incluyen colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, presión arterial sistólica y diastólica, glucosa, insulina y proteína c reactiva disminuyen una vez que los participantes han perdido el 5% de su peso corporal ²⁸. El estudio de Antoni et al. encontró una relación positiva entre la magnitud de la reducción de la presión arterial sistólica y el grado de restricción de energía, que fue mayor en el grupo de ayuno intermitente ²¹.

Según el estudio de 2017 de la AHA (American Heart Association) en el que informaron de una reducción de triglicéridos del 16 al 42%, la mejora en los triglicéridos parece depender de la cantidad de peso corporal perdido de los individuos. Este estudio informó también de reducciones de la presión arterial cuando se alcanza un pérdida de peso umbral ($\geq 6\%$); en esos casos la presión arterial sistólica se redujo del 3 al 8% y la presión arterial diastólica del 6 al 10% en respuesta al ayuno intermitente ²⁹.

Según nuestra revisión, los valores de insulina sérica tienen reducciones significativas mayores con el grupo IER que con el CER. Esto cuadra con los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis que, aunque no mostró diferencias en la glucosa ni en la HbA1c entre los grupos, sí encontraron que los valores de insulina en ayunas se redujeron significativamente con IER ²⁴.

Los estudios de esta revisión que analizan los parámetros relacionados con el colesterol muestran que éste disminuye significativamente en ambos grupos, pero sin diferencias significativas. El estudio de Trepanowski et al. concluye que los participantes en el grupo de ayuno intermitente no experimentaron mejoras más pronunciadas en los indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación con los participantes en el grupo de restricción calórica diaria; pero recalcan que muchos de los participantes tenían niveles normales de colesterol y presión arterial al inicio del estudio, por lo que no es sorprendente que la mayoría de los indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular no cambiaran en respuesta a la dieta ¹².

En el estudio de Varady et al. encontraron que el colesterol LDL en plasma disminuyó ($p < 0.05$) con IER ($10 \pm 4\%$) y CER ($8 \pm 4\%$). Además, también mostró que las intervenciones de dieta y ejercicio que logran grados similares de pérdida de peso tienen efectos diferenciales en el tamaño de las partículas de LDL versus HDL. Más específicamente, mostraron que los regímenes de IER y CER que logran una pérdida de peso del 5% aumentan el tamaño de las partículas LDL, pero no tienen ningún efecto sobre el tamaño de las HDL¹⁷.

Según La Bounty y Tinsley, el pequeño tamaño de las partículas LDL está asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y el aumento del tamaño de LDL, con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular⁷. La evidencia epidemiológica sugiere que una mayor proporción de partículas pequeñas y densas de LDL y HDL está fuertemente asociada con el riesgo de enfermedad coronaria^{30,31}. Los mecanismos potenciales que vinculan las partículas pequeñas de LDL con un mayor riesgo de eventos vasculares incluyen oxidabilidad aumentada y mayor permeabilidad a través de la barrera endotelial¹⁷.

En relación a la tasa metabólica en reposo (TMR), en el estudio de Countinho et al. se observó una reducción significativa en TMR solo en el grupo IER, sin diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, después de ajustar la masa magra (en kg), que es el principal determinante de la TMR, ya no hubo cambios significativos en la TMR en el grupo IER, y las diferencias entre los grupos a lo largo del tiempo permanecieron sin cambios significativos²³. En el estudio de Catenacci et al. se demostró que la TMR disminuyó significativamente y de manera similar después de 8 semanas de IER y CER. Cuando se ajustó para masa grasa y masa magra, la TMR disminuyó significativamente desde el inicio hasta la semana 8 solo en el grupo CER. Después de 24 semanas, la tasa metabólica en reposo disminuyó significativamente desde el inicio en el grupo CER pero no en el IER, sin diferencias significativas entre los grupos¹⁵. Los estudios que han medido la TMR en respuesta a IER son escasos. Arguin et al. no informaron cambios en la TMR ni diferencias entre los grupos IER y CER, a pesar de una mejor preservación de la masa magra en el último grupo³². Heilbronn et al. encontraron resultados similares al analizar 16 individuos delgados que ayunaron cada dos días durante 22 días, ya que no experimentaron ninguna reducción en la TMR³³.

En última instancia, es el grado de adherencia y sostenibilidad de la dieta, en lugar del tipo de estrategia dietética, lo que predecirá los resultados de la pérdida de peso ¹⁰. Uno de los estudios analizados encontró que la tasa de abandono fue más alta en el grupo de ayuno en días alternos (38%) en relación con el grupo de restricción calórica diaria (29%) ¹²; estos hallazgos pueden sugerir que el ayuno intermitente puede ser menos sostenible a largo plazo en comparación con la restricción diaria continua; sin embargo es posible que un cierto segmento más pequeño de población obesa prefiera este patrón de restricción de energía en lugar de la restricción diaria. Sin embargo, un estudio mostró que la adherencia tanto a la dieta IER como a la CER al mes fue de alrededor de un 70%; se observó también una tendencia hacia un menor porcentaje de adherencia con el tiempo ²⁰. Otro estudio indicó que las tasas de abandono fueron similares en ambos grupos, lo que sugiere que la adherencia a largo plazo del ayuno intermitente puede ser similar a la restricción de energía continua, y por lo tanto presenta una alternativa exitosa para las personas que consideran que la restricción continua de energía es demasiado restrictiva en las elecciones dietéticas durante la pérdida de peso ²⁸.

En cuanto a los efectos adversos, los dos grupos mostraron eventos adversos menores relacionados con la restricción de energía: disminución de los niveles de energía, sensación de mareo, preocupación por los alimentos... ¹⁶. Una revisión sistemática y metaanálisis de 2018, informó eventos adversos en dos de los estudios analizados; ambos estudios encontraron que las dietas fueron bien toleradas, sin embargo, uno de ellos informó caída del cabello, un aumento de las infecciones del tracto urinario superior y estreñimiento para el ayuno intermitente; el otro informó efectos secundarios para ambos grupos: pérdida de cabello y fatiga muscular ³⁴.

Alrededor de la mitad de los participantes informaron mayores puntuaciones de hambre en las primeras semanas de IER, pero este síntoma mejoró con el tiempo ²⁴. Esto concuerda con nuestros resultados, las puntuaciones de hambre y deseo de comer eran ligeramente mayores después del primer día restringido de IER al mes; sin embargo, esta diferencia ya no era evidente después de 3 y 4 meses, lo que indica que los participantes se habían acostumbrado a la restricción ¹⁶.

En relación a la reducción de energía en cada uno de los protocolos, se ha visto que la ingesta media semanal de energía fue menor en los protocolos de energía intermitente. Los grupos IER tuvieron un “efecto de arrastre” de la reducción de la ingesta de energía y carbohidratos en días no restringidos ¹⁶. El grupo IER informó mayores reducciones significativas en la ingesta diaria promedio de energía, por lo que esto podría explicar las diferencias estadísticamente significativas que algún estudio encontró entre el ayuno intermitente y la restricción continua calórica.

Los regímenes de ayuno modificados parecen promover la pérdida de peso y mejorar la salud metabólica. Sin embargo, no hay datos suficientes para determinar el régimen de ayuno óptimo, incluida la duración del intervalo de ayuno, la cantidad de días de ayuno por semana, el grado de restricción de energía necesaria en los días de ayuno y las recomendaciones durante los días sin ayuno.

Una de las limitaciones de esta revisión es que ninguno de los estudios incluidos ha analizado diferencias entre hombres y mujeres que realizan ayuno intermitente o restricción de energía continua, por lo que no se ha podido establecer si existen o no diferencias en los efectos según el sexo. En este contexto, un estudio realizado con el objetivo de examinar los efectos de tres semanas de ayuno en días alternos sobre la tolerancia a la glucosa y la expresión del músculo esquelético de los genes involucrados en el transporte/oxidación de ácidos grasos, la biogénesis mitocondrial y la respuesta al estrés; encontró que las mujeres eliminaron la glucosa de manera menos eficiente después del ayuno en un día alternativo, mientras que los hombres no tuvieron cambios en la eliminación de la glucosa ³⁵. Otra limitación de los estudios es que el ayuno intermitente logró una mayor reducción de la energía que la restricción de energía continua, por lo que sería importante controlar el número de calorías y poder analizar si el ayuno intermitente logra mejores resultados debido únicamente a la reducción de energía o por otros motivos.

Se requiere más investigación para determinar si el ayuno es efectivo para mejorar la salud en la población general, las personas de mayor riesgo y las personas enfermas. También se necesita conocimiento adicional sobre los mecanismos de beneficio y la frecuencia y duración óptimas del ayuno en personas aparentemente sanas y de alto riesgo. Uno de los aspectos fundamentales que habría que analizar sería si la restricción de energía intermitente podría influir en el metabolismo en ausencia de restricción de energía general o pérdida de peso.

Con la acumulación de evidencia actual, se observa una gran heterogeneidad entre los ensayos en las características de la dieta, duración de la intervención y número de participantes incluidos. Sería interesante explorar si ciertos grupos de población se beneficiarían más de una estrategia dietética IER en comparación con el CER o si hay factores que modulan la tasa de pérdida de peso para una dieta IER (como el ejercicio). Esto permitiría un enfoque más personalizado para los profesionales que recomiendan estrategias dietéticas para perder peso. Todos los estudios de esta revisión (a excepción del estudio con participantes con Diabetes Mellitus) incluyeron una población obesa pero saludable. Los estudios futuros deben investigar la IER en otros subgrupos de la población.

En resumen, el ayuno intermitente puede mejorar la salud; sin embargo, se requieren ensayos aleatorios a gran escala de regímenes de ayuno intermitente en adultos y deben durar al menos 1 año, para ver si los cambios conductuales y metabólicos son sostenibles y si tienen efectos a largo plazo en los biomarcadores metabólicos. Sería de interés en futuros estudios determinar cómo las alteraciones en la ingesta de macronutrientes en el día de ayuno pueden afectar la pérdida de peso y los resultados cardíacos.

7. APLICABILIDAD Y NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

A partir de los resultados expuestos por los diferentes estudios; propongo una posible intervención para dar respuesta a los interrogantes derivados de la búsqueda bibliográfica:

TIPO DE ESTUDIO

El tipo de estudio será experimental, aleatorizado, controlado y con una duración de al menos 2 años con el fin de analizar el efecto del ayuno intermitente en los parámetros metabólicos y en la pérdida de peso.

POBLACIÓN DIANA

El estudio irá dirigido a una población de hombres y mujeres, adultos, obesos, diabéticos o prediabéticos incluidos en uno o varios hospitales y/o centros de salud específicos.

La muestra tendrá que ser lo suficientemente amplia, en la que aproximadamente el 50% sean hombres y el 50% mujeres.

VARIABLES DE ESTUDIO

- Variables dependientes:
 - Pérdida de peso y composición de la pérdida de peso (masa magra, masa grasa).
 - Variables cardiometabólicas: insulina, glucemia, Hb1Ac, resistencia a la insulina, colesterol, tensión arterial.
 - Hormonas: hormona liberadora de gonadotropina y hormonas reproductoras femeninas (hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante).

- Variables independientes, cada participante se asignará al azar a uno de los siguientes grupos durante al menos 2 años:
 - Grupo ayuno intermitente en el que los participantes eligen sus comidas.
 - Grupo ayuno intermitente con calorías prefijadas.
 - Grupo ayuno intermitente con calorías prefijadas + ejercicio.
 - Grupo restricción diaria de calorías prefijadas

Las calorías serán las mismas en los tres últimos grupos.

SISTEMA DE RECOGIDA DE DATOS

El cambio en el peso corporal se medirá mensualmente mediante escala digital.

La masa grasa y la masa magra se medirán cada 3 meses en ayunas mediante absorciometría de rayos X de energía dual. También se calculará el porcentaje medio de restricción de energía.

La ingesta dietética y la adherencia a las dietas se evaluarán cada 3 meses con un registro de alimentos de 7 días.

Las muestras de sangre se obtendrán después de un ayuno de 12 horas cada 6 meses.

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de datos se realizará con el programa SPSS (Statistical Product and Service Solutions). Con este análisis compararemos los diferentes resultados según el grupo al que ha sido asignado aleatoriamente cada participante.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La recogida de datos se realizará utilizando claves numéricas. Todos los participantes firmarán un consentimiento informado. En todo momento se asegurará la confidencialidad de los participantes.

8. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos al realizar esta revisión podemos establecer las siguientes conclusiones:

- El ayuno intermitente produce una pérdida significativa de peso en pacientes obesos, similar a la que se produce con la restricción de energía continua, por lo que puede ser considerado como una estrategia dietética alternativa para el tratamiento de la obesidad. Existe cierta tendencia a pensar que los cambios en la composición corporal son más favorables en el ayuno intermitente que en la restricción de energía continua; aunque se necesitan más estudios para demostrarlo.
- Los parámetros de salud cardiometabólica mejoran con la pérdida de peso. En los estudios que lograron una mayor pérdida de peso en el ayuno intermitente se produjeron mejoras mayores en los parámetros cardiometabólicos. Sin embargo los estudios con una pérdida de peso similar entre ambos grupos, no encontraron diferencias significativas en los parámetros de salud entre los grupos.
- Las tasas de abandono fueron similares en ambos grupos, lo que sugiere que la adherencia a largo plazo del ayuno intermitente puede ser similar a la restricción de energía continua, y por lo tanto representa una alternativa exitosa para las personas que consideran que la restricción continua de energía es demasiado restrictiva en las elecciones dietéticas durante la pérdida de peso. Se ha visto que la adherencia va disminuyendo en ambos grupos con el tiempo. Aunque a raíz de los resultados parece que el ayuno intermitente es seguro y tolerable, es necesario realizar más estudios al respecto.
- Las intervenciones de ayuno intermitente y restricción continua de energía no tienen efectos adversos importantes, aunque sí tuvieron lugar algunos efectos adversos menores relacionados con la restricción calórica.
- En relación a las diferencias entre hombres y mujeres en los efectos del ayuno intermitente, los estudios no han analizado ningún parámetro al respecto; por lo que es necesario seguir investigando para comprobar si existen o no diferencias.
- Varios estudios informaron mayores reducciones en la ingesta diaria promedio de energía en el grupo de ayuno intermitente, por lo que esto podría explicar las diferencias estadísticamente significativas que alguno de los estudios encontraron entre el ayuno intermitente y la restricción calórica continua.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Jane L, Atkinson G, Jaime V, Hamilton S, Waller G, Harrison S. Intermittent fasting interventions for the treatment of overweight and obesity in adults aged 18 years and over: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2015; 13(10):60-8.
- 2) Organización Mundial de la Salud (OMS). Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>
- 3) Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li I, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 2017; 26(4):672-685.e4.
- 4) Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Froeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Healthy Aging.* 2018; 4(4):345-353.
- 5) Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(7):930-938.
- 6) Templeman I, Thompson D, Gonzalez J, Walhin JP, Reeves S, Rogers PJ, et al. Intermittent fasting, energy balance and associated health outcomes in adults: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2018; 19(1):86.
- 7) Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev.* 2015; 73 (10): 661-74
- 8) Zuo L, He F, Tinsley GM, Pannell BK, Ward E, Arciero PJ. Comparison of High-Protein, Intermittent Fasting Low-Calorie Diet and Heart Healthy Diet for Vascular Health of the Obese. *Front Physiol.* 2016; 7:350.
- 9) Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent Fasting: The Choice for a Healthier Lifestyle. *Cureus.* 2018; 10(7):e2947.
- 10) Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. *Proc Nutri Soc.* 2017; 76 (3): 361-368
- 11) Longo VD, Panda S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan. *Cell Metab.* 2016; 23: 1048-59
- 12) Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017; 177(7), 930–938.
- 13) Byrne NM, Sainsbury A, King NA, Hills AP, Wood RE. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study. *Int J Obes.* 2018; 42 (2): 129-138

- 14) Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 122: 106-112
- 15) Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozanski WS, Mattson MP et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity.* 2016; 24 (9): 1874-83
- 16) Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr.* 2013; 110 (8): 1534-47
- 17) Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 119
- 18) Sundfor TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (7): 698-706
- 19) Keogh JB, Pedersen E, Petersen KS, Clifton PM. Effects of intermittent compared to continuous energy restriction on short-term weight loss and long-term weight loss maintenance. *Clin Obes.* 2014; 4 (3): 150-6
- 20) Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes.* 2011;35(5):714-27
- 21) Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Intermittent v. continuous restriction: differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following marched weight loss in overweight/obese participants. *Br J Nutr.* 2018; 119 (5): 507-516
- 22) Conley M, Le Fevre L, Haywood C, Proietto J. Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomized pilot study. *Nutr Diet.* 2018; 75 (1): 65-72
- 23) Coutinho SR, Halset EH, Gasbakk S, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H et al. Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: a randomized control trial. *Clin Nutr.* 2018; 37 (3): 815-823
- 24) Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med.* 2018; 16 (1): 371
- 25) Davis CS, Clarke RE, Coulter SN, Rounsefell KN, Walker RE et al. Intermittent energy restriction and weight loss: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70 (3): 292-9

- 26) Bhutani S, Klempel MC, Berfer RA, Varady KA. Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate-day fasting involve adipose tissue modulations. *Obesity*. 2010; 18 (11): 2152-9
- 27) Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. Función endocrina en la obesidad. *Endocrinol Nutri*. 2011; 58 (8): 422-432
- 28) Headland M, Clifton PM, Carter S, Keogh JB. Weight- Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients*. 2016; 8 (6); E354
- 29) St-Onge MP, Ard K, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM et al. Meal timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (9): e96-e121.
- 30) Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2010; 21 (4): 305-11
- 31) Asztalos BF, Cupples LA, Demissie S, Horvath KV, Cox CE et al. High- density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24 (11): 2181-7
- 32) Arguin H, Dionne IJ, Sénéchal M, Bouchard DR, Carpentier AC et al. Short- and long-term effects of continuous versus intermittent restrictive diet approaches on body composition and the metabolic profile in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2012; 19(8):870-6
- 33) Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2005;81 (1):69-73
- 34) Harris L, McGarty A, Hutchison L, Ells L, Hankey C. Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2018; 19 (1): 1-13
- 35) Heilbronn LK, Civitarese AE, Bogacka I, Smith ST, Hulver M et al. Glucose tolerance and skeletal muscle gene expression in response to alternate day fasting. *Obes Res*. 2005; 13 (3): 574-81