

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**“Efectos del Ayuno Intermitente en el manejo
del paciente obeso sano y su beneficio en
el síndrome metabólico”**

Autor: Laura Moya Ochoa

Tutor: Dr. José Ramón Domínguez

Cotutota: Dra. Eva Perelló

Departamento y Área: Medicina Clínica, Área de
Endocrinología. Curso académico 2021-2022 .Convocatoria de
Mayo.

Contenido

RESUMEN	4
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29
ÍNDICE DE TABLAS O ILUSTRACIONES	
Tabla 1. Criterios diagnósticos para Síndrome Metabólico	8
Tabla 2. Algunos artículos seleccionados	14
Figura 1. Consecuencias de la obesidad en el organismo	7
Figura 2. Clasificación Ayuno Intermitente	10
Figura 3. Beneficios del Ayuno intermitente	22
Figura 4. El metabolismo de lipoproteínas que contiene apoA-IVeínas y posibles mecanismos antiaterogénicos relacionado con apoA-IV.....	24
Figura 5. La regulación de la ingesta de alimentos por ApoA-IV	26

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a:

Mi pareja, por acompañarme durante el final de este largo viaje,
Gracias por haberme ayudado y poder contar con la tranquilidad de tu
respaldo y apoyo cuando lo he necesitado.

A mi madre, por confiar en mí y por inculcarme el valor del sacrificio
y brindarme la oportunidad de un futuro sin limitaciones.

A mi hermana, por esas tardes en las que únicamente me
escuchabas para sentirme acompañada.

A todos los que estuvieron y no están.

Gracias

ACRÓNIMOS

AI:	Ayuno Intermitente
IMC:	Índice de Masa Corporal
ECV:	Enfermedades cardiovasculares
TNFa:	Factor necrótico tumoral alfa
TGC:	Triglicéridos
SM:	Síndrome metabólico
HDL:	Lipoproteína de alta densidad
LDL:	Lipoproteína de baja densidad
RFCV:	Riesgos de Factores Cardiovasculares
DLP:	Dislipemias
FC:	Frecuencia cardíaca
OMS:	Organización mundial de la salud
ApoA-IV:	Apolipoproteína A-IV
BHB:	Cetona beta-hidroxibutirato
TCA:	Trastornos de la conducta alimentaria
AMPK:	Protein Quinasa Activada por Monofosfato de Adenina
ATP:	Adenosín Trifosfato
PGC1-alfa:	Proteína peroxisoma
HTA:	Hipertensión arterial
DM:	Diabetes Mellitus
FRCV:	Factores de riesgo cardiovascular

RESUMEN

El AI, consiste en intercalar períodos de ingesta de alimentos con períodos de ayuno. Es una de las técnicas para mejorar el peso y los resultados metabólicos, al desencadenar ocasionalmente la conversión de ácidos grasos en cetonas. Estos esquemas que plantea el AI de distribución horaria en la alimentación tienen efectos metabólicos beneficiosos, en consecuencia; el propósito principal de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica que permita esclarecer los posibles beneficios en obesos y SM mediante incorporación del AI como parte de su tratamiento.

En la literatura revisada, se identificó un aspecto positivo sobre el papel del AI en la reducción de FRCV en personas obesas, regulación de los diferentes niveles de distintas proteínas del metabolismo lipídico, incremento del HDL con su consecuente disminución de TG, mejora de los resultados antropométricos, DLP, TA y SM. No obstante, no existe un consenso generalizado en su utilización ni estudios suficientes que demuestren de forma fehaciente su impacto positivo con claros resultados.

El AI, debería considerarse un método eficaz para las personas que tienen una secuencia de aumento de peso poco saludable utilizando patrones de alimentación convencionales, aunque se necesita mayor investigación sobre los resultados a largo plazo.

Palabras Claves: Ayuno Intermitente, obesidad , resultados Metabólicos, factores de riesgo cardiovascular, dislipemias, diabetes, resistencia insulina, hipertensión arterial, síndrome metabólico.

ABSTRACT

Intermittent fasting, consists of interspersing periods of food intake with periods of fasting. It is one of the techniques to improve weight and metabolic results, by occasionally triggering the conversion of fatty acids into ketones. The main purpose of this work is to carry out a literature review to clarify the possible benefits in obese and MS by incorporating AI as part of their treatment.

In the literature reviewed, a positive aspect was identified regarding the role of UA in the reduction of CVRF in obese individuals, regulation of the different levels of different proteins of lipid metabolism, increase in HDL with its consequent decrease in TG, improvement of anthropometric results, DLP, AT and MS. However, there is no generalized consensus on its use, nor are there sufficient studies that reliably demonstrate its positive impact with clear results.

IF should be considered an effective method for individuals who have an unhealthy weight gain sequence using conventional eating patterns, although further research on long-term outcomes is needed.

Key words: Intermittent Fasting, obesity, metabolic outcomes, cardiovascular risk factors, dyslipidemia, diabetes, insulin resistance, hypertension, metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es la segunda causa de mortalidad evitable después del tabaco, determina el desarrollo de enfermedades asociadas o constituye un factor de riesgo para éstas; incluidas neoplasias como el cáncer de colon.

Se ha estimado una reducción de 7 años en la esperanza de vida para un obeso de 40 años comparado con otro de peso normal, con un IMC dentro del rango de valores recomendados según la OMS [1].

Asimismo, es uno de los problemas de salud pública más relevantes por el gasto que genera; según la OMS aproximadamente el 3% de la población en el mundo sufre obesidad, desarrollándose ésta desde la infancia por patrones nutricionales incorrectos y abundancia de ultra procesados. En este sentido, se debe incidir en que el sobrepeso y la obesidad en la infancia son fuertes predictores de obesidad y de riesgo de enfermedad coronaria en adultos [2].

Una de las consecuencias de la obesidad es el SM, alteraciones metabólicas y no metabólicas como la HTA, DM2, obesidad visceral y DLP, donde la resistencia a la insulina es frecuentemente el factor promotor de la cascada de estas alteraciones (véase figura 1). Teniendo en cuenta que la cantidad de glucosa en el torrente sanguíneo del paciente obeso se muestra

elevada (>110 mg/dL), se produce un aumento del requerimiento de insulina por el organismo y las células B del páncreas no generan la cantidad suficiente, provocando su resistencia.

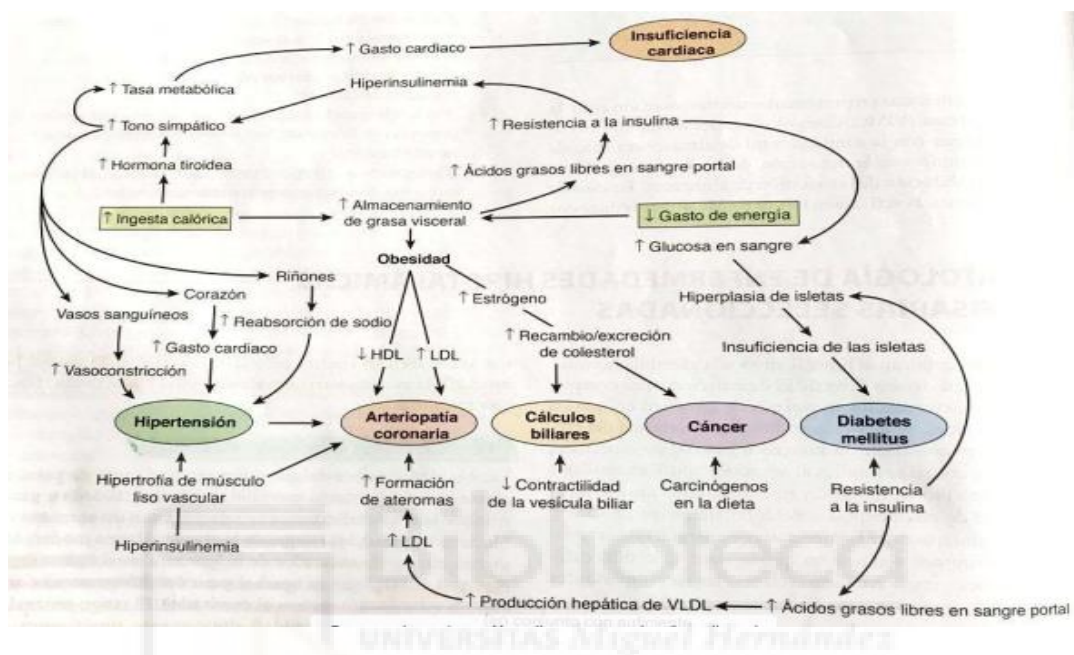


Figura 1. Consecuencias de la Obesidad en el organismo

En búsqueda de soluciones para la obesidad se han desarrollado múltiples patrones dietéticos [1] pero su falta de eficacia ha llevado a realizar diversos estudios de diferentes esquemas dietéticos, entre ellos: el “AI”.

La práctica de los distintos protocolos de AI ha generado efectos positivos en la salud cardiometabólica mejorando parámetros como: la glucemia en ayunas, resistencia a la insulina, TG, colesterol total, colesterol HDL y presión arterial, por lo que puede mejorar los efectos del SM.

En la siguiente tabla (Tabla 1), se muestra la clasificación de las características que conforman el SM.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para síndrome metabólico

Medida clínica	OMS	EGIR	NCEP ATP III	IDF
Resistencia a la insulina	DMT2, GAA, IGO o disminución de sensibilidad a la insulina más 2 de los siguientes	Insulina plasmática >p75 más dos de los siguientes	Ninguno, pero al menos 3 de los 5 siguientes	Ninguno
Obesidad central	Razón cintura/cadera Hombres: >0,9 Mujeres: >0,85 o IMC >30	CA ≥94 cm en hombres ≥80 cm en mujeres	CA ≥102 cm en hombres ≥88 cm en mujeres	CA ≥90 cm en hombres ≥80 cm en mujeres más 2 de los siguientes criterios
Lípidos (mg/dl)	TG ≥150 o C-HDL <35 en hombres o <39 en mujeres	TG ≥150 o C-HDL <39 en hombres y mujeres	TG ≥150 o C-HDL <40 en hombres o <50 en mujeres	TG ≥150 o C-HDL <40 en hombres o <50 en mujeres
Presión arterial (mmHg)	≥140/90	≥140/90	≥130/85	≥130/85
Glucosa	DMT2, GAA, IGO	GAA, IGO, pero no DMT2	>110 mg/dl (incluida DMT2)*	Glicemia en ayunas >100 mg/dl o DMT2 previamente diagnosticada

DMT2 indica diabetes mellitus tipo 2; GAA, glicemia de ayuno alterada; IGO, intolerancia a la glucosa oral; IMC, índice de masa corporal; TG, triglicéridos; CA, circunferencia abdominal

*Modificado posteriormente por AHA/NHLBI a >100 mg/dl

Nomenclatura clasificaciones:

OMS: Organización Mundial de la Salud

EGIR: Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina

ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

IDF: Federación Internacional de Diabetes

El AI, es uno de los métodos que ha sido recomendado por los profesionales de la salud para la mejora en la disminución del IMC, la salud cardiovascular como la reducción del estrés oxidativo [2]. Muchas formas de regímenes de ayuno intermitente ofrecen opciones terapéuticas integradas para abordar problemas de salud [3].

Este protocolo de alimentación consiste en un periodo de tiempo en el que se realizan alternancias de alimentación y ciclos regulares de ayuno, aplazando de forma voluntaria la ingesta de comida donde los tipos más utilizados son los de restricción por periodos de 12, 16, 24 y 48 h.

En la actualidad existe una preferencia por la pauta 16:8, la cual consta de un intervalo de 16 horas sin comer y una ventana de 8 horas para realizar la ingesta (véase figura 2).

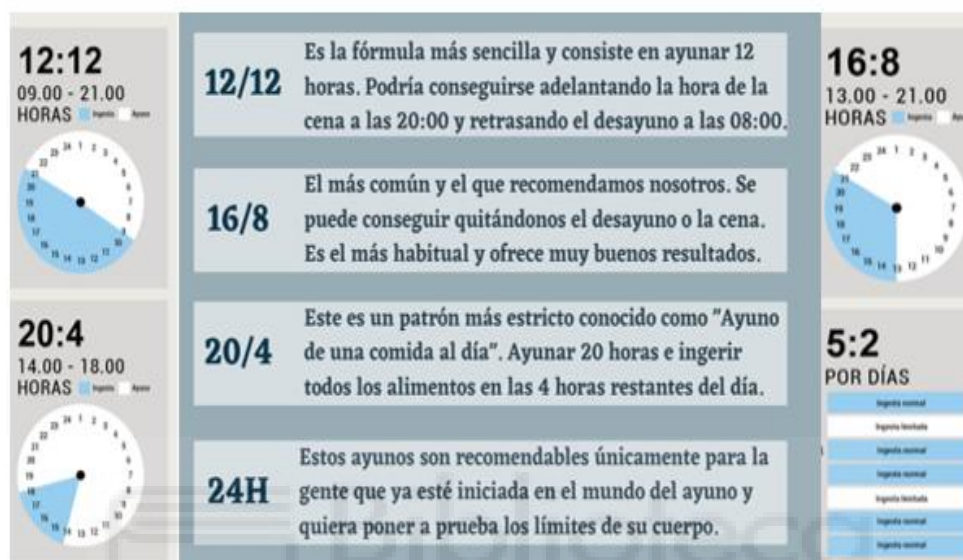


Figura 2. Clasificación Ayuno Intermitente.

En los periodos de ayuno no se ingiere ningún alimento o bebida con aporte calórico, pero sí la ingesta de líquidos hidratantes y estimulantes sin aporte calórico como: agua, té, infusiones. Además, se puede realizar actividad física adaptada al periodo de ayuno.

El AI no es el único tipo de patrón alimenticio con restricción de tiempo. Otras, como la 5:2 (en la que las personas que hacen la dieta comen una cantidad normal de alimentos durante cinco días antes de dos días en los que sólo comen el 25% de su ingesta habitual de calorías), se centran más en la cantidad de alimentos consumidos que en el tiempo entre comidas.

En la actualidad, con el aumento de la prevalencia de la DM 2 y la obesidad a nivel global, el AI ha demostrado ser una terapia dietética factible para la pérdida de peso en pacientes con estas enfermedades o en riesgo de padecerlas [9], a pesar de su discutida eficacia manifestada en algunos ensayos.

El presente estudio realiza un análisis de la literatura sobre el AI y sus efectos en individuos obesos sanos, donde estos planes dietéticos se han relacionado con mejoras en el SM: en la disminución de la DLP, de la presión arterial y de los índices glucémicos entre otros casos [7].



2. OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es realizar una revisión bibliográfica que permita reconocer la eficacia y seguridad del AI en el manejo del paciente obeso sano y sus beneficios en el SM.

Los objetivos específicos son los siguientes:

2.1 Reconocer los beneficios de la práctica del AI sobre SM y pérdida de peso en pacientes obesos sanos.

2.2 Analizar la importancia del efecto de la lipoproteína ApoA-IV en el AI.

2.3 Estudiar la seguridad y fiabilidad del AI como método terapéutico.

3. METODOLOGÍA

Criterios de inclusión:

- Artículos en español e inglés.
- Artículos de bases de datos bibliográficas científicas y académicas (PubMed, Elsevier, Medigraphic).
- Artículos con una antigüedad máxima de 7 años desde su publicación.

Criterios de exclusión:

- Todos aquellos artículos que no cumplan con los criterios de inclusión previamente descritos.
- El desarrollo metodológico de este trabajo se basa en una revisión bibliográfica de las bases de datos previamente descritas, en función de una estrategia de búsqueda realizada mediante las siguientes palabras claves: "ayuno intermitente", "régimen dietético" "obesidad", "intermittent fasting", "dietary regimen" "obesity". Posteriormente con dicha búsqueda se obtuvo una cantidad de 218 artículos, de los cuales se seleccionaron 30 después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 2. Algunos de los artículos seleccionados

Autor, año	Objetivo	Resultados
<p>Jospe, M. R., Roy, M., Brown, R. C., Haszard, J. J., Meredith-Jones, K., Fangupo, L. J., Osborne, H., Fleming, E. A., & Taylor, R. W. (2020).</p>	<p>Este análisis exploratorio y observacional examinó la adherencia, la ingesta dietética, la pérdida de peso y los resultados metabólicos en adultos con sobrepeso que podían elegir seguir dietas mediterráneas, ayuno intermitente o Paleo, y programas de ejercicio estándar o de entrenamiento en intervalos de alta intensidad (HIIT).</p>	<p>Se observaron pequeñas diferencias en los resultados metabólicos de los participantes que siguieron dietas auto-seleccionadas sin apoyo dietético intensivo continuo, aunque la adherencia a la dieta disminuyó rápidamente. Sin embargo, los resultados deben interpretarse con cautela dado el carácter exploratorio de los análisis.</p>
<p>Harney, D. J., Hutchison, A. T., Hatchwell, L., Humphrey, S. J., James, D. E., Hocking, S., Heilbronn, L. K., & Larance, M. (2019).</p>	<p>Describir el análisis proteómico de plasma humano durante el ayuno intermitente</p>	<p>El ayuno intermitente (AI) aumenta la esperanza de vida y disminuye los fenotipos de enfermedades metabólicas y el riesgo de cáncer en organismos modelo, pero los beneficios para la salud del IF en humanos son menos claros. Es posible la detección consistente de péptidos clínicamente relevantes derivados de ambos alelos de muchas proteínas, incluidas algunas que están asociadas con fenotipos metabólicos humanos.</p>
<p>Kim, C., Pinto, A. M., Bordoli, C., Buckner, L. P., Kaplan, P. C., Del Arenal, I. M., Jeffcock, E. J., Hall, W. L., & Thuret, S. (2020).</p>	<p>Investigar los efectos de la restricción energética intermitente y continua en la cognición relacionada con la neurogénesis del hipocampo humano</p>	<p>Ambos grupos mejoraron significativamente la separación de patrones ($P = 0,0005$), pero solo el grupo de restricción energética intermitente tuvo un deterioro significativo en la memoria de reconocimiento.</p>
<p>Fitzgerald, K. C., Vizthum, D., Henry-Barron, B., Schweitzer, A., Cassard, S. D., Kossoff, E., Hartman, A. L., Kapogiannis, D., Sullivan, P., Baer, D. J., Mattson, M. P., Appel, L. J., & Mowry, E. M. (2018).</p>	<p>Evaluar los efectos de la restricción calórica intermitente frente a la diaria en los cambios de peso y los resultados informados por los pacientes en personas con esclerosis múltiple</p>	<p>De los 36 pacientes inscritos, 31 (86%) completaron el ensayo; no se produjeron eventos adversos significativos. Los participantes asignados al azar a las dietas CR perdieron una mediana de 3,4 kg (rango intercuartílico [IQR]: -2,4, -4,0). Los cambios en el peso no difirieron significativamente según el tipo de dieta CR, aunque los participantes asignados al azar a CR diario tendieron a tener una mayor</p>

		pérdida de peso (RC diario: -3,6 kg [IQR: -3,0, -4,1] frente a CR intermitente: -3,0 kg [RIC: -1,95, -4,1]; P = 0,15).
Harris, L., Hamilton, S., Azevedo, L. B., Olajide, J., De Brún, C., Waller, G., Whittaker, V., Sharp, T., Lean, M., Hankey, C., & Ells, L. (2018).	Examinar la efectividad de la restricción energética intermitente en el tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos, en comparación con el tratamiento de atención habitual o ningún tratamiento.	Se demostró que la restricción energética intermitente es más efectiva que ningún tratamiento; sin embargo, esto debe interpretarse con cautela debido al pequeño número de estudios y se justifica la investigación futura para confirmar los hallazgos de esta revisión.
Zubrzycki, A., Cierpka-Kmiec, K., Kmiec, Z., & Wronska, A. (2018).	Describir el papel de las dietas hipocalóricas y el ayuno intermitente en el tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2	La obesidad es una condición asociada con un mayor riesgo de trastornos metabólicos y, en particular, de diabetes tipo 2 (T2D). El tratamiento y la prevención de la obesidad y los trastornos metabólicos asociados presentan grandes desafíos médicos.
Correia, J. M., Santos, I., Pezarat-Correia, P., Minderico, C., & Mendonca, G. V. (2020).	Efectos del ayuno intermitente en los resultados específicos del rendimiento del ejercicio: una revisión sistemática que incluye un metanálisis	Los resultados indicaron que el consumo máximo de oxígeno mejora significativamente con los protocolos TRF (SMD = 1,32, p = 0,001), pero se redujo con el ayuno intermitente de Ramadán (Ramadan IF; SMD = -2,20, p < 0,001). Se pueden observar efectos adicionales de IF en la composición corporal (masa corporal y masa grasa). Se observaron efectos no significativos para la fuerza muscular y la capacidad anaeróbica. Si bien Ramadan ayuno intermitente puede provocar deficiencias en la capacidad aeróbica, TRF puede ser eficaz para mejorarla.
Vitale, R. y Kim, Y. (2020).	Los efectos del ayuno intermitente sobre el control glucémico y la composición corporal en adultos con obesidad y diabetes tipo 2	Todos los regímenes de ayuno revelaron evidencia sólida para respaldar el ayuno intermitente como una dieta factible para mejorar la glucemia y las medidas de composición corporal dentro de las 12 a 24 semanas. El seguimiento de 12 a 18 meses después del ayuno intermitente no mostró resultados prometedores para la pérdida de peso continua y la mejora del control glucémico.

<p>Hawley, J. A., Sassone-Corsi, P., & Zierath, J. R. (2020).</p>	<p>Crononutrición para la prevención y tratamiento de la obesidad y la diabetes tipo 2: de ratones a hombres</p>	<p>La crononutrición funciona para optimizar el metabolismo sincronizando la ingesta de nutrientes con las acrofases de los ritmos metabólicos para mejorar la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo y el control glucémico y, por lo tanto, impactar positivamente en la salud metabólica.</p>
<p>Liu, B., Hutchison, A. T., Thompson, C. H., Lange, K., & Heilbronn, L. K. (2019).</p>	<p>Este estudio comparó los efectos de la restricción calórica diaria (RD) versus el ayuno intermitente (IF) sobre los marcadores de inflamación y el depósito de matriz extracelular en el tejido adiposo y el músculo esquelético en un ensayo de alimentación controlado en mujeres con sobrepeso u obesidad.</p>	<p>IF70 resultó en mayores pérdidas de peso y grasa y reducciones en suero NEFA versus DR70 e IF100 ($P < 0.05$) después de los días de alimentación. Los marcadores de inflamación en suero ($TNF\alpha$, IL6 e IL10), tejido adiposo subcutáneo y músculo esquelético (CD68, CD40 y CD163) no cambiaron por DR o IF después de los días de alimentación. Después del ayuno, NEFA, los macrófagos M1 (CD40 +) en el tejido adiposo y los macrófagos M2 (CD163 +) en el músculo aumentaron en IF70 e IF100 (todos $P < 0.05$) y los cambios en NEFA y ARNm del marcador pan-macrófago CD68 en tejido adiposo se correlacionó positivamente ($r = 0,56$, $P = 0,002$).</p>
<p>Borgundvaag, E., Mak, J., & Kramer, C. K. (2021).</p>	<p>Revisión sistemática y un metanálisis para evaluar el impacto metabólico del ayuno intermitente en comparación con la dieta estándar en pacientes con DM2.</p>	<p>La evidencia actual sugiere que el ayuno intermitente se asocia con una mayor pérdida de peso en pacientes con DM2 en comparación con una dieta estándar, con un impacto similar en el control glucémico.</p>
<p>Washburn, R. L., Cox, J. E., Muhlestein, J. B., May, H. T., Carlquist, J. F., Le, V. T., Anderson, J. L., & Horne, B. D. (2019).</p>	<p>Estudio piloto de los nuevos efectos del ayuno intermitente en los cambios metabólicos y del N-óxido de trimetilamina durante el ayuno de 24 horas solo con agua en el ensayo FEELGOOD</p>	<p>Las mediciones se realizaron al inicio, al final del día de ayuno y al final del día de alimentación. Se encontró una media en ayunas de 14,3 ng en TMAO frente a la media inicial de 27,1 ng con $p = 0,019$, aunque los niveles de TMAO volvieron a la línea base con la realimentación. Además, se observaron alteraciones agudas en los niveles plasmáticos de prolina, tirosina, galactitol y urea junto con cambios en otros 24 metabolitos durante el período de ayuno.</p>

<p>Stekovic, S., Hofer, S. J., Tripolt, N., Aon, M. A., Royer, P., Pein, L., Stadler, J. T., Pendl, T., Prietl, B., Url, J., Schroeder, S., Tadic, J., Eisenberg, T., Magnes, C., Stumpe, M., Zuegner, E., Bordag, N., Riedl, R., Schmidt, A., Kolesnik, E., ... Madeo, F. (2019).</p>	<p>Distinguir como el ayuno en días alternos mejora los marcadores fisiológicos y moleculares del envejecimiento en humanos sanos no obesos</p>	<p>En los días de ayuno, el aminoácido pro-envejecimiento metionina, entre otros, se agotaba periódicamente, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados se elevaban. Encontramos niveles reducidos de sICAM-1 (un marcador inflamatorio asociado con la edad), lipoproteínas de baja densidad y el regulador metabólico triyodotironina después de ADF a largo plazo. Estos resultados arrojan luz sobre el impacto fisiológico de ADF y respaldan su seguridad.</p>
<p>McAllister, M. J., Pigg, B. L., Renteria, L. I., & Waldman, H. S. (2020).</p>	<p>Evaluar como la alimentación restringida en el tiempo mejora los marcadores de salud cardiometabólica en hombres universitarios físicamente activos.</p>	<p>La alimentación restringida en el tiempo en ambos grupos se asoció con reducciones significativas ($P < 0,05$) en la grasa corporal, la presión arterial y aumentos significativos en la adiponectina y HDL-c. No se detectaron cambios en la ingesta calórica. En resumen, los resultados de este estudio piloto en hombres jóvenes metabólicamente sanos y activos sugieren que la TRF puede mejorar los marcadores de salud cardiometabólica.</p>
<p>Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2018).</p>	<p>Ensayo de alimentación controlado supervisado para evaluar si el IF tiene beneficios independientes de la pérdida de peso al alimentar a los participantes con suficientes alimentos para mantener su peso.</p>	<p>El eTRF mejoró la sensibilidad a la insulina, la capacidad de respuesta de las células β, la presión arterial, el estrés oxidativo y el apetito.</p>
<p>Sundfør, T. M., Svendsen, M., & Tonstad, S. (2018).</p>	<p>Comparar los efectos de la restricción energética intermitente (AI) versus continua sobre la pérdida de peso, el mantenimiento y los factores de riesgo cardiometabólico en adultos con obesidad abdominal y ≥ 1 componente adicional del síndrome metabólico.</p>	<p>Según los registros dietéticos, ambos grupos redujeron la ingesta de energía en $\sim 26-28\%$. La pérdida de peso fue similar entre los participantes en los grupos de restricción energética intermitente y continua (8,0 kg [DE 6,5] versus 9,0 kg [DE 7,1]; $p = 0,6$). Hubo mejoras favorables en la circunferencia de la cintura, la presión arterial, los triglicéridos y el colesterol HDL sin diferencias entre los grupos. La recuperación de peso fue mínima y similar entre los grupos de restricción energética intermitente y continua (1,1 kg [SD 3. 8] frente a</p>

		0,4 kg [DE 4,0]; p = 0,6). Tanto la restricción energética intermitente como la continua dieron como resultado una pérdida de peso similar, mantenimiento y mejoras en los factores de riesgo cardiovascular después de un año. Sin embargo, la sensación de hambre puede ser más pronunciada durante la restricción energética intermitente.
Morales-Suarez-Varela, M., Collado Sánchez, E., Peraita-Costa, I., Llopis-Morales, A., & Soriano, J. M. (2021).	Evaluar el ayuno intermitente y los posibles beneficios en la obesidad, la diabetes y la esclerosis múltiple: una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios	El ayuno intermitente tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, y se asocia con la pérdida de peso y una modificación de la distribución de la grasa abdominal en personas con obesidad y diabetes tipo 2, así como con una mejora en el control de los niveles glucémicos. En pacientes con esclerosis múltiple, los datos disponibles son demasiado escasos para sacar conclusiones firmes, pero parece que el ayuno intermitente puede ser una intervención segura y factible.
Wang, X., Yang, Q., Liao, Q., Li, M., Zhang, P., Santos, H. O., Kord-Varkaneh, H., & Abshirini, M. (2020).	Efectos de las dietas de ayuno intermitente sobre las concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios	Este metanálisis demostró que los regímenes de IF y los ERD pueden reducir las concentraciones de CRP, particularmente en personas con sobrepeso y obesas y a través de una intervención de duración considerable (≥ 2 meses). Sin embargo, ningún modelo dietético afectó las concentraciones de factor de necrosis tumoral- α o interleucina-6.
Meng, H., Zhu, L., Kord-Varkaneh, H., O Santos, H., Tinsley, G. M., & Fu, P. (2020).	Efectos del ayuno intermitente y las dietas restringidas en energía sobre el perfil de lípidos: una revisión sistemática y un metanálisis	En relación con un control sin dieta, IF y ERD son efectivos para mejorar las concentraciones circulantes de TC, LDL-C y TG, pero no tienen efectos significativos en la concentración de HDL-C. Estos efectos están influenciados por varios factores que pueden informar la práctica clínica y la investigación futura. Los presentes resultados sugieren que estas prácticas dietéticas son un medio para mejorar el perfil de lípidos en humanos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El AI ha ganado rápidamente popularidad como un enfoque dietético para ser investigado. Se ha vuelto más versátil gracias a las distintas versiones que permiten a los usuarios adaptar las opciones a sus preferencias y necesidades [8].

Actualmente, algunos profesionales lo utilizan como una herramienta dietética multifacética que permite controlar problemas cardiometabólicos como la DLP, los niveles elevados de glucosa en sangre, la HTA y la enfermedad del hígado graso no alcohólico [4].

4.1 Reconocer los beneficios de regímenes de pérdida de peso en personas obesas sanas mediante la práctica del ayuno intermitente.

Para entender los beneficios del AI es importante conocer la fisiología del ayuno intermitente que se va a describir a continuación [14].

Después de 12 a 36 horas de ayuno, el cuerpo humano entra en un estado fisiológico de cetosis caracterizado por niveles bajos de glucosa en sangre, disminución del depósito de glucógeno (hepático y muscular) y la producción hepática de cuerpos cetónicos derivados de la grasa (cetogénesis hepática), que sirven como combustible para músculos y cerebro. Sin embargo, estas cetonas son más que una fuente de energía para las neuronas: la cetona beta-hidroxibutirato (BHB) es un regulador neuronal que estimula las neuronas y aumenta su resistencia a lesiones y enfermedades neurodegenerativas.

Estas cetonas reducen los niveles de factores proinflamatorios como la proteína C reactiva, IL-6 y la homocisteína por lo que inhiben la formación de placas ateroscleróticas.

Además de la cetona BHB, el AI induce la producción de un regulador mitocondrial: la proteína peroxisoma activado por el receptor coactivador 1 alfa (PGC1-alfa), el cual juega un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos y de los ácidos grasos [14]. En concreto, mejora el perfil lipídico ya que aumenta la oxidación de grasa en el hígado y la producción de la apolipoproteína A, la cual, también es objetivo de estudio en este trabajo (ver resultados 4.2).

En este último caso, el AI altera las actividades hormonales de la leptina (disminuye), y la adiponectina y ghrelina (aumentan). La leptina se asocia a un estado proinflamatorio, la adiponectina se asocia a una mayor sensibilidad a la insulina y la ghrelina estimula la neurogénesis.

Otro beneficio del AI es que después de unas horas de ayuno, aumenta la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) produciendo ATP, aumentando la biogénesis mitocondrial, lo que limita el consumo de nutrientes y favorece la autofagia permitiendo mejorar la salud y aumentar la longevidad.

En la siguiente figura se recoge de forma esquematizada los beneficios que aporta el ayuno intermitente.

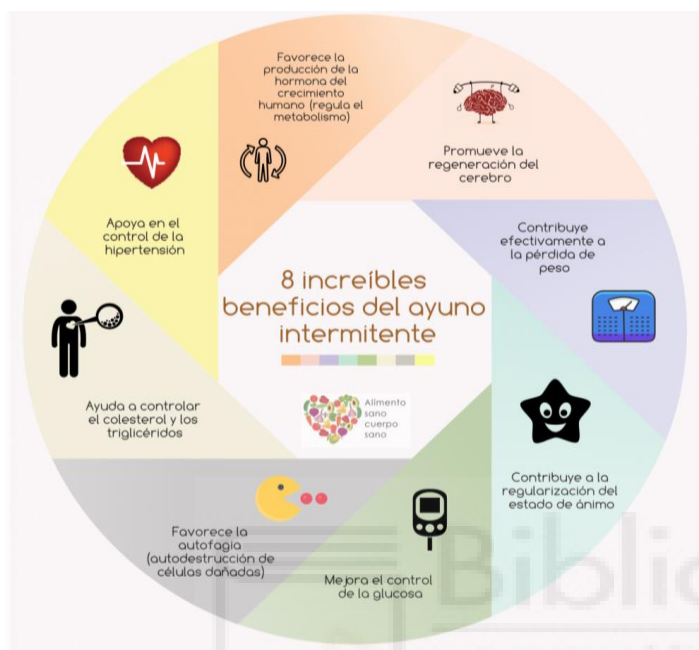


Figura 3. Beneficios del ayuno intermitente

ser la enfermedad cardiovascular y la inflamación de bajo grado que lleva asociada [6].

Además, en los individuos con DM 2 que tienen sobrepeso u obesidad, los protocolos dietéticos diseñados para lograr y mantener una pérdida de peso del 5% pueden mejorar el control glucémico y reducir con ello la necesidad de medicamentos para reducir la glucosa, disminuyendo el coste económico que genera y aumentando la calidad de vida. [7,10].

Se debe destacar que uno de los principales beneficios que provoca el AI y el cual atrae a la mayoría de la población es la reducción de peso que se produce en los pacientes. Este hecho ayuda a corregir múltiples efectos del síndrome metabólico como puede

El AI parece ser una estrategia prometedora para mejorar la eficacia y la tolerabilidad de la quimioterapia en el cáncer. Por un lado, los bajos niveles de glucosa durante el ayuno provocan un estrés en las células tumorales ya que sus necesidades energéticas se satisfacen principalmente por la glucólisis. Por otra parte, el control de la autofagia a través del ayuno puede proteger a las células normales de los agentes anticancerígenos reduciendo los efectos secundarios en los pacientes.

Otro beneficio del AI es que modifica la composición de la microbiota intestinal, enriqueciendo las familias *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Este crecimiento bacteriano benéfico provocado por el AI tiene efectos positivos, como la disminución de las respuestas inmunitarias inflamatorias.



4.2 Importancia del efecto de la lipoproteína ApoA-IV en el ayuno intermitente.

El AI tiene un papel importante en la regulación de los niveles de diferentes proteínas, como la apolipoproteína A4 (ApoA-IV).

La apolipoproteína A-IV (ApoA-IV) es una proteína de unión a lípidos, que se sintetiza principalmente en el intestino delgado, se empaqueta en quilomicrones y se secreta en la linfa intestinal durante la absorción de grasas.

En la circulación, la ApoA-IV está presente en restos de quilomicrones, lipoproteínas de alta densidad y también en forma libre de lípidos (véase figura 4).

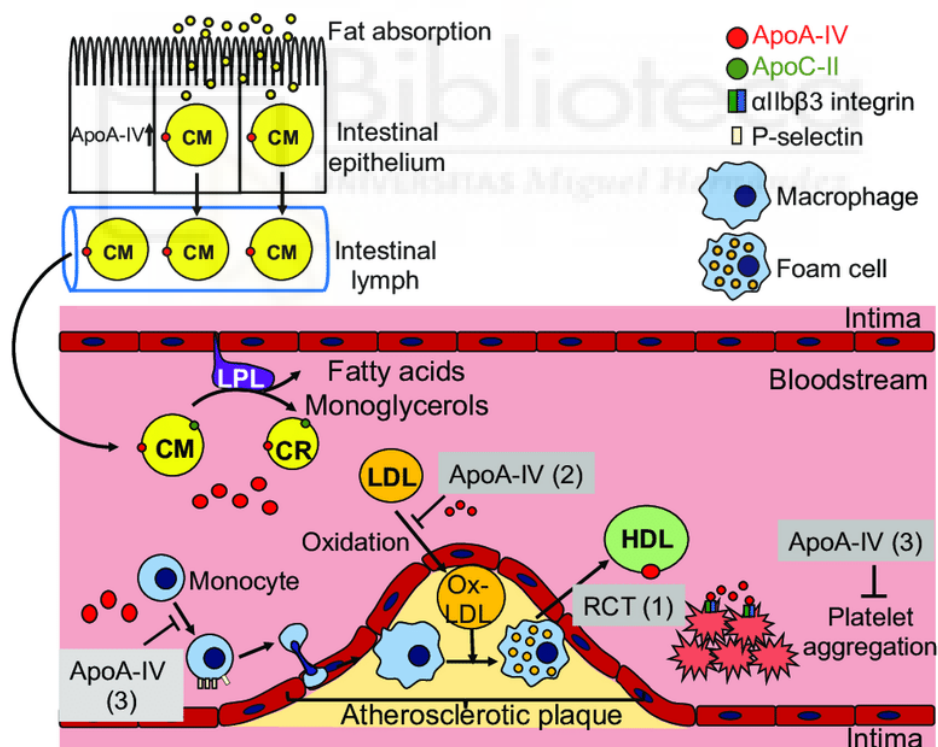


Figura 4. El metabolismo de lipoproteínas que contiene ApoA-IV y posibles mecanismos antiaterogénicos relacionado con ApoA-IV.

El mecanismo de su funcionalidad es el siguiente: tras la absorción de grasas, se sintetiza ApoA-IV, secretada junto con quilomicrones (CM) y transportado a través del sistema linfático al torrente sanguíneo. En la circulación, la ApoA-IV promueve la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en presencia de ApoC-II. La mayor parte de la ApoA-IV se disocia de remanentes de quilomicrones (RC) y el 25% de ellos se transfieren a lipoproteínas de alta densidad proteínas (HDL), mientras que el resto circula en estado libre de lípidos.

(1)

ApoA -IV participa en el transporte inverso de colesterol, probablemente active la actividad de LCAT y facilitando el transporte del colesterol desde las células espumosas u otras periféricas a HDL. ApoA-IV puede reducir la producción de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (Ox-LDL), que es absorbido constantemente por los macrófagos para formar células espumosas

(3)

La ApoA-IV está involucrada en una miríada de procesos fisiológicos, como la absorción y el metabolismo de los lípidos, la anti aterosclerosis, la agregación plaquetaria y la trombosis, la homeostasis de la glucosa y la ingesta de alimentos. La deficiencia de ApoA-IV está asociada con la aterosclerosis y la diabetes, lo que la convierte en un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de estas enfermedades.

Así mismo, niveles elevados de ApoA-IV se han asociado a muchos fenotipos beneficiosos, como la promoción del transporte inverso del colesterol, el aumento de la saciedad y la disminución de la oxidación de las partículas de colesterol LDL.

En este sentido, el AI también tiene un efecto regulador combinado que incrementa la lipólisis de triglicéridos en los quilomicrones y aumenta la producción de colesterol-HDL, produciendo así una disminución significativa de los niveles totales de triglicéridos en plasma tras un periodo de ayuno.

Otro papel de la proteína ApoA-IV es su función en el sistema nervioso central suprimiendo la ingesta de alimentos a través de la vía PI3K / Akt en las neuronas hipotalámicas (véase figura 5). La señal provocada por la apoA-IV periférica se transmite al cerebro a través del nervio vago para inhibir la ingesta de alimentos.

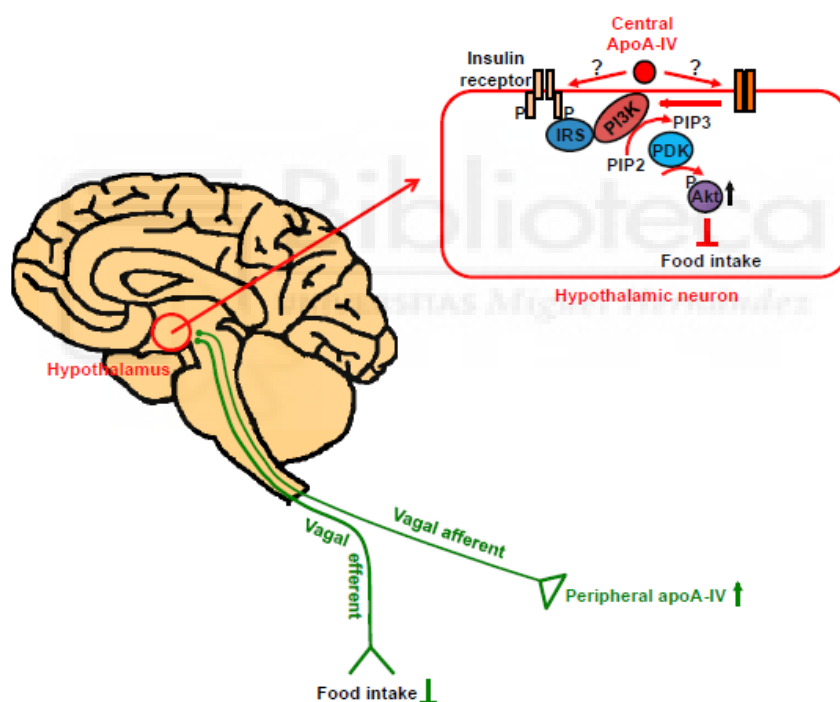


Figura 5. La regulación de la ingesta de alimentos por ApoA-IV.

Por ello, la implicación de la ApoA-IV aportaría otro beneficio en la regulación del mecanismo del ayuno intermitente controlando la cantidad de alimentos ingeridos.

4.3 El efecto del ayuno intermitente como método terapéutico: ¿es seguro y fiable? Recomendaciones y posibles perjuicios.

El AI es un tema de actualidad y aunque para muchos es aún desconocido, a veces se aplica sin el conocimiento suficiente pudiéndose convertir en una práctica antiproducente. Por esta razón, existe la necesidad de estudiar si es recomendable o no según las evidencias científicas y cuáles son sus posibles perjuicios.

A pesar de que los datos disponibles en la literatura sobre la consistencia, la tolerabilidad y la seguridad del ayuno intermitente entre la población general son limitados, se van a recoger algunas recomendaciones basadas en la evidencia científica.

Se debe indicar que algunos datos publicados no se consideran clínicamente significativos lo que provoca que la comunidad científica esté dividida y haya discrepancias sobre si los beneficios obtenidos en la salud del paciente se deben a la pérdida de peso o al protocolo de AI aplicado.

Para implementar el ayuno intermitente es necesario evaluar la tolerancia a los intervalos del protocolo teniendo en cuenta la capacidad del paciente para soportar el intervalo sin ingesta y advirtiéndolo de los síntomas físicos que conlleva la etapa de adaptación.

Es importante advertir al paciente de que puede sufrir algunos efectos físicos durante la etapa de adaptación, como son: una falta de energía, cefalea, aturdimiento, halitosis, escalofríos, irritabilidad, estreñimiento y disminución de la concentración.

Estos síntomas pueden perdurar hasta pasados 6 meses del inicio del protocolo.

El desconocimiento de la aparición de estos síntomas lleva a una parte de la población a abandonar el AI en la fase inicial de adaptación.[8].

Se aconseja que el ayuno no sea implementado en personas que requieren grandes cantidades de alimentos como deportistas de resistencia o dietas excesivamente calóricas ya que las ventanas de tiempo para el consumo son reducidas y pueden sufrir molestias gastrointestinales como la distensión abdominal, náuseas, vómito, diarrea y estreñimiento.

No es recomendable este protocolo nutricional en personas que hayan sufrido en algún momento de su vida algún TCA, especialmente trastorno por atracón y bulimia nerviosa, ya que puede generar una inestabilidad emocional y desencadenar una recaída del trastorno.

La evidencia muestra que el seguimiento del programa de ayuno es seguro hasta los 12 meses, después de este periodo no se garantiza su seguridad por lo que es poco recomendada pasado este periodo. Se recomienda seguir un protocolo adaptado individualmente, siempre bajo la supervisión de un profesional.

Dado que el AI debe ser un protocolo evaluado por un profesional y adaptado a las condiciones del paciente, es una práctica que puede considerarse segura. Sin embargo, en gestantes, lactantes, niños y adultos mayores, deberían excluirse ya que no hay suficiente evidencia científica.

5. CONCLUSIONES

En esta revisión bibliográfica se sugiere que el AI puede dar un enfoque con expectativas no solo para la disminución de IMC, sino también para paliar las consecuencias del síndrome metabólico, siempre y cuando las personas toleren con seguridad el protocolo de intervalo del AI.

El AI presenta más beneficios que perjuicios, mejorando marcadores principalmente asociados con el SM y marcadores celulares como: reducción del colesterol plasmático y TG mejorando la respuesta a la insulina en tejidos donde la sensibilidad ha sido reducida.

El AI tiene un papel importante en la regulación de los niveles de diferentes proteínas del metabolismo lipídico, entre ellas, de la ApoA-IV. Esta proteína disminuye los triglicéridos totales en plasma, aumenta el colesterol HDL y afecta a las neuronas hipotalámicas aumentando la saciedad y disminuyendo la ingesta de alimentos.

El AI se considera un patrón nutricional seguro y es recomendado en casi todos los pacientes, excepto niños, gestantes, deportistas de resistencia y personas con TCA. El protocolo de AI indicado para cada paciente será decidido por el profesional después de estudiar y evaluar la condición física, metabólica y emocional del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jospe, M.R.; Roy, M.; Brown, R.C.; Haszard, J.J.; Meredith-Jones, K.; Fangupo, L.J.; Osborne, H.; Fleming, E.A.; Taylor, R.W. Intermittent fasting, paleolithic, or mediterranean diets in the real world: Exploratory secondary analyses of a weight-loss trial that included choice of diet and exercise. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020, 111, 503–514.
2. Harney, D.J.; Hutchison, A.T.; Hatchwell, L.; Humphrey, S.J.; James, D.E.; Hocking, S.; Heilbronn, L.K.; Larance, M. Proteomic analysis of human plasma during intermittent fasting. *J. Proteome Res.* 2019, 18, 2228–2240. [CrossRef]
3. Kim, C.; Pinto, A.M.; Bordoli, C.; Buckner, L.P.; Kaplan, P.C.; del Arenal, I.M.; Jeffcock, E.J.; Hall, W.L.; Thuret, S. Energy Restriction Enhances Adult Hippocampal Neurogenesis-Associated Memory after Four Weeks in an Adult Human Population with Central Obesity; a Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020, 12, 638. [CrossRef]
4. Fitzgerald, K.C.; Vizthum, D.; Henry-Barron, B.; Vizthum, D.; Henry-Barron, B.; Schweitzer, A.; Cassard, S.D.; Kossoff, E.; Hartman, A.L.; Kapogiannis, D.; et al. Effect of intermittent vs. daily calorie restriction on changes in weight and patient-reported outcomes in people with multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Dis.* 2018, 23, 33–39. [CrossRef]
5. Harris, L.; Hamilton, S.; Azevedo, L.B.; Olajide, J.; De Brún, C.; Waller, G.; Whittaker, V.; Sharp, T.; Lean, M.; Hankey, C.; et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: A systematic review and meta-analysis. *JBIC Database Syst. Rev. Implement. Rep.* 2018, 16, 507–547.

6. Zubrzycki, A.; Cierpka-Kmiec, K.; Kmiec, Z.; Wronska, A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018, 69, 663–683.
7. Correia, J.M.; Santos, I.; Pezarat-Correia, P.; Minderico, C.; Mendonca, G.V. Effects of intermittent fasting on specific exercise performance outcomes: A systematic review including meta-analysis. *Nutrients* 2020, 12, 1390.
8. 2. Welton, S.; Minty, R.; O'Driscoll, T.; Willms, H.; Poirier, D.; Madden, S.; Kelly, L. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can. Fam. Physician* 2020, 66, 117–125.
9. Wilhelmi de Toledo, F.; Grundler, F.; Sirtori, C.R.; Ruscica, M. Unravelling the health effects of fasting: A long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann. Med.* 2020, 52, 147–161.
10. Vitale, R.; Kim, Y. The effects of intermittent fasting on glycemic control and body composition in adults with obesity and type 2 diabetes: A systematic review. *Metab. Syndr. Relat. Disord* 2020, 18, 450–461.
11. Hawley, J.A.; Sassone-Corsi, P.; Zierath, J.R. Chrono-nutrition for the prevention and treatment of obesity and type 2 diabetes: From mice to men. *Diabetologia* 2020, 63, 2253–2259.
12. Liu, B.; Hutchison, A.T.; Thompson, C.H.; Lange, K.; Heilbronn, L.K. Markers of adipose tissue inflammation are transiently elevated during intermittent fasting in women who are overweight or obese. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2019, 13, 408–415.
13. Borgundvaag, E.; Mak, J.; Kramer, C.K. Metabolic impact of intermittent fasting in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and

- meta-analysis of interventional studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021, 106, 902–911.
14. Canicoba M. Clinical applications of intermittent fasting. *Rev. Nutr. Clin. Metab.* 2020, 3, 87–94.
15. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* 2009, 151, 264–269.
16. Moher, D.; Shamseer, L.; Clarke, M.; Ghersi, D.; Liberati, A.; Petticrew, M.; Shekelle, P.; Stewart, L.A.; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* 2015, 4, 1–9.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook; Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Edinburgh, UK, 2015.
18. Washburn, R.L.; Cox, J.E.; Muhlestein, J.B.; May, H.T.; Carlquist, J.F.; Le, V.T.; Anderson, J.L.; Horne, B.D. Pilot study of novel intermittent fasting effects on metabolomic and trimethylamine N-oxide changes during 24-hour water-only fasting in the FEELGOOD Trial. *Nutrients* 2019, 11, 246.
19. Stekovic, S.; Hofer, S.J.; Tripolt, N.; Aon, M.A.; Royer, P.; Pein, L.; Madeo, F. Alternate day fasting improves physiological and molecular markers of aging in healthy, non-obese humans. *Cell Metab.* 2019, 30, 462–476.
20. McAllister, M.J.; Pigg, B.L.; Renteria, L.I.; Waldman, H.S. Time-restricted feeding improves markers of cardiometabolic health in physically active college-age men: A 4-week randomized pre-post pilot study. *Nutr. Res.*

2020, 75, 32–43.

21. Sutton, E.F.; Beyl, R.; Early, K.S.; Cefalu, W.T.; Ravussin, E.; Peterson, C.M. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab.* 2018, 27, 1212–1221.
22. Li, C.; Sadraie, B.; Steckhan, N.; Kessler, C.; Stange, R.; Jeitler, M.; Michalsen, A. Effects of a one-week fasting therapy in patients with type-2 diabetes mellitus and metabolic syndrome—A randomized controlled explorative study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 2017, 125, 618–624.
23. Antoni, R.; Johnston, K.L.; Collins, A.L.; Robertson, M.D. Investigation into the acute effects of total and partial energy restriction on postprandial metabolism among overweight/obese participants. *Br. J. Nutr.* 2016, 115, 951–959.
24. Sundfør, T.; 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, 698–706.
25. Morales-Suarez-Varela, M., Collado Sánchez, E., Peraita-Costa, I., Llopis-Morales, A., & Soriano, J. M. (2021). Intermittent Fasting and the Possible Benefits in Obesity, Diabetes, and Multiple Sclerosis:
26. Waldman, H.S.; Renteria, L.I.; McAllister, M.J. Time-restricted feeding for the prevention of cardiometabolic diseases in high-stress occupations: A mechanistic review. *Nutr. Rev.* 2020, 78, 459–464.

27. Wang, X.; Yan, Q.; Liao, Q.; Li, M.; Zhang, P.; Santos, H.O.; Kord-Varkaneh, H.; Abshirini, M. Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Fasting and inflammation. *Nutrition* 2020, 79–80, 110974.
28. Meng, H.; Zhu, L.; Kord-Varkaneh, H.; Santos, H.O.; Tinsley, G.M.; Fu, P. Effects of intermittent fasting and energy-restricted diets on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2020, 77, 110801.
29. Pureza, I.R.O.M.; Macena, M.L.; da Silva Junior, A.E.; Praxedes, D.R.S.; Vasconcelos, L.G.L.; Bueno, N.B. Effect of early timerestricted feeding on the metabolic profile of adults with excess weight: A systematic review with meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2021, 40, 1788–1799.
30. Adaffer, R.; Messaadi, W.; Meddahi, M.; Patey, A.; Haderbache, A.; Bayen, S.; Messaadi, N. Food timing, circadian rhythm and chrononutrition: A systematic review of time-restricted eating's effects on human health. *Nutrients* 2020, 12, 3770.