



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

Trabajo de Fin de Grado
Grado en Nutrición Humana y Dietética

EFFECTOS CARDIOMETABÓLICOS DE LA PRÁCTICA DEL AYUNO INTERMITENTE

Facultad de Farmacia UPV/EHU

Curso académico: 2020/2021

AUTOR: Ignacio Gómez Berbén

DIRECTORA: Saioa Gómez Zorita

ÍNDICE

Resumen	3
1. Introducción	1
2. Objetivos.....	4
3. Desarrollo	5
3.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	5
3.2 Principales resultados de los estudios seleccionados	5
3.3 Metabolismo de la glucosa	10
3.3.1 Glucemia en ayunas	10
3.3.1 Hemoglobina glicosilada	11
3.3.3 Niveles de insulina en ayunas.....	12
3.3.4 Resistencia a la insulina.....	13
3.4 Perfil lipídico en sangre	14
3.4.1 Triglicéridos totales en sangre	14
3.4.2 Colesterol total.....	15
3.4.3 Colesterol LDL.....	16
3.4.4 Colesterol HDL	17
3.5 Presión arterial	17
4. Conclusiones	19
5. Bibliografía.....	21

Resumen

Las patologías cardiovasculares supusieron en 2019 un 27% de las defunciones mundiales. Ante este escenario, la nutrición se presenta como elemento fundamental para solucionar, o al menos, reducir este problema. El ayuno intermitente, practicado desde hace siglos de manera consciente o inconsciente, ha ido adquiriendo mucha fama y gente que lo practica a lo largo de la última década. La práctica de los distintos protocolos de ayuno intermitente ha generado efectos positivos en la salud cardiometabólica mejorando parámetros como: glucemia en ayunas, insulina en ayunas, resistencia a la insulina, triglicéridos totales, colesterol total, colesterol HDL y presión arterial. Estos cambios se han producido posiblemente gracias a una mejora de composición corporal y/o que al alinearse con los ritmos circadianos se producen efectos cardiometabólicos beneficiosos. Por otro lado, también se han observado efectos adversos en resistencia a la insulina, triglicéridos en sangre, colesterol total, colesterol LDL, HDL y presión sanguínea. Aun así, el ayuno intermitente, no parece ser ni mejor ni peor que la restricción calórica continua a la hora de solventar estos problemas, aunque ciertos estudios declaran que algunos protocolos de ayuno intermitente presentan una adherencia mayor en comparación con la restricción calórica continua.

Abreviaturas: ADF, Alternate Day Fasting (Ayuno en Días Alternos); AHA, American Heart Association (Asociación Americana del corazón); AI, Ayuno Intermitente; CI, Confidence Interval (Intervalo de Confianza); DMT2, Diabetes Mellitus Tipo 2; ESC, European Society of Cardiology (Asociación Europea de Cardiología); GPA, Glucosa Plasmática en Ayunas; HDL, High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta densidad); HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment – Estimated Insuline Resistance (Modelo de Evaluación de la Homeostasis - Resistencia a la insulina Estimada); IMC, Índice de Masa Corporal; IPA, Insulina Plasmática en Ayunas; LDL, Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baja Densidad); MD, Mean Difference (Diferencia de Medias); OMS, Organización Mundial de la Salud; PD, Presión Diastólica; PF, Periodic Fasting (Ayuno Periódico); PS, Presión Sistólica; RCC, Restricción Calórica Continua; TRF, Time Restricted Fasting (Ayuno Restringido en el Tiempo); WMD, Weighted Mean Difference (Diferencia de Medias Ponderadas).

Palabras clave: Ayuno intermitente, salud cardiovascular, salud cardiometabólica, restricción calórica continua.

1. Introducción

A partir del año 2000, la Organización Mundial de la Salud (OMS) impulsó un nuevo proyecto que analiza datos demográficos relacionados con la salud pública, más concretamente acerca de las defunciones. Se han encontrado algunos datos positivos como que la esperanza de vida haya aumentado en 6 años, de los 67 a los 73, desde el año 2000 hasta 2019, ambos inclusive. No obstante, la mayoría de las conclusiones que se extraen son alarmantes. Entre las 10 patologías que más fallecimientos causan, en 2019, se encontraban siete enfermedades de carácter no transmisible. Sin embargo, en el 2000 eran solo cuatro. Estas patologías, no solo provocan la muerte de los sujetos que las padecen, sino que, además, debido a las complicaciones que conllevan, el número de años saludables vividos se ve reducido. Tras la recopilación, el análisis y la presentación de los datos, el Director General de la OMS, el Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró lo siguiente «Estas nuevas estimaciones son otro recordatorio de que necesitamos intensificar rápidamente la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades no transmisibles» (1).

Para entrar un poco más en detalle, a continuación, se presentan de manera gráfica los datos recogidos por la OMS (Figura 1).

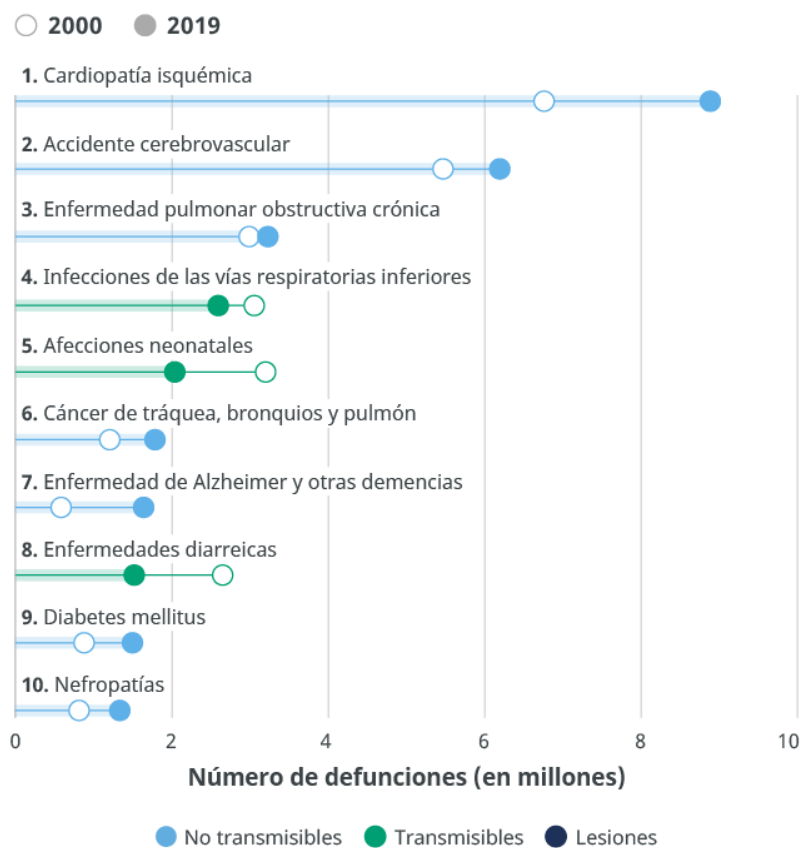


Figura 1. Principales causas de defunción en el mundo en el año 2019 (Fuente: Organización Mundial de la Salud)

Como se muestra en Figura 1, las enfermedades que lideran la clasificación son de naturaleza cardiovascular. Entre las siguientes dos patologías, cardiopatía isquémica y accidente cardiovascular, supusieron un 27% de las muertes totales mundiales en 2019. Además, la diabetes, tras un aumento del 70% en número de fallecidos, desde el año 2000, se ha colocado novena en la lista (2).

Es por ello, que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades cardiometabólicas se ha vuelto tan importante y no solo desde la perspectiva de la salud. En el año 2009, la Unión Europea, movilizó un 9% del presupuesto de sanidad en terapias relacionadas con las enfermedades cardiovasculares (3). Se estima, que el 80% de las defunciones prematuras por enfermedades cardiovasculares se pueden prevenir (4), por lo que una buena prevención y tratamiento de las enfermedades cardiometabólicas, aumentaría la esperanza de vida, la calidad de los años vividos y reduciría el gasto en sanidad.

Las guías sobre la prevención y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares de distintas asociaciones de reconocido prestigio mundial, como la American Heart Association (AHA) y la European Society of Cardiology (ESC) concuerdan en que unos patrones dietéticos desequilibrados, se relacionan con una mayor mortalidad por accidente cardiovascular. Del mismo modo, la práctica de distintos patrones dietéticos, como la dieta mediterránea, suponen una reducción de la incidencia y mortalidad (5–7).

De este modo, la nutrición se presenta como un factor modificable imprescindible en la prevención primaria y terciaria de enfermedades cardiometabólicas. Pero la tarea más complicada que tiene la nutrición es la de desarrollar protocolos efectivos que consigan cambiar los hábitos dietéticos, siendo sostenibles a largo plazo, con el fin de mejorar y/o preservar la salud.

Hasta la fecha, los protocolos dietéticos a pacientes con riesgo de padecer enfermedades cardiometabólicas o que ya las padecían, se basan en un cambio cualitativo y/o cuantitativo de los hábitos nutricionales. Es decir, se cambia el tipo de alimento que se consume, la proporción de los mismos y en situaciones de sobrepeso u obesidad, se disminuye el consumo energético (restricción calórica continua). Se trata de protocolos que asignan 4-5 comidas diarias, dando lugar a periodos de ayuno cortos.

El principal problema de estas estrategias nutricionales es que a largo plazo tienden a fracasar en un alto porcentaje de la población, en gran parte por un problema de adherencia a la dieta (8). Por lo tanto, se están estudiando alternativas a la dieta convencional, en la que como hemos comentado anteriormente se suelen asignar 4-5 comidas al día. Entre estas alternativas, destaca el ayuno intermitente.

El ayuno intermitente está muy de moda últimamente, de hecho, solo en octubre de 2018, el término “diet fasting intermittent alternate day” tuvo 210000 búsquedas en Google (9). Sin embargo, la práctica del ayuno ya sea de manera consciente (adrede) o inconsciente (por falta de disponibilidad de alimento), es algo con lo que los animales han coexistido siempre. En el medio salvaje, los organismos vivos no disponen de alimento a su antojo, como si lo hacen gran parte de los seres humanos en la actualidad, alimentándose, al menos, tres veces al día. Es por ello que, todos los organismos que existen actualmente, a lo largo del tiempo, han ido sufriendo adaptaciones de todo tipo para poder sobrevivir largos periodos de ayuno. Por ejemplo, algunos osos, en época de invierno, ante la falta de comida hibernan, las levaduras pueden entrar en fase estacionaria y los mamíferos disponen de órganos como el tejido adiposo y el hígado que actúan como depósitos de energía para poder subsistir largos periodos de ayuno (10).

Por otro lado, en la actualidad, de manera impuesta o voluntaria, existen los “ayunos religiosos”. El más conocido es el Ramadán. Se basa en que, durante un mes, el mes sagrado, desde el amanecer hasta la puesta de sol no está permitido beber, comer y fumar. Los estudios que han investigado los efectos del Ramadán en la salud no han obtenido resultados claros en cuanto a sus efectos, aunque se han observado mejoras a nivel de composición corporal, reducciones de circunferencia de cintura y mejoras mínimas en los niveles de glucosa en ayunas. Sin embargo, los resultados no son concluyentes debido a factores como: brevedad de tiempo de práctica de ayuno y la necesidad de usar técnicas más actualizadas en la elaboración de los estudios (11).

El ayuno intermitente, que se practica de forma consciente hoy en día, se puede definir como un conjunto de patrones de alimentación, en los cuales, el consumo de calorías es nulo o casi nulo por periodos de tiempo que suelen variar desde 12 horas hasta varios días (12).

Como dice la definición, el ayuno intermitente es un conjunto de patrones, por lo que no existen unas pautas específicas para realizarlo, sino que existen distintas estrategias. Cada autor, en su investigación, agrupa a su manera las distintas estrategias en distintos grupos. A continuación, se presentan los 3 protocolos de ayuno intermitente más comunes y analizados:

- Alternate Day Fasting (ADF) o Ayuno en Días Alternos: se basa en alternar días de ayuno seguidos con días de consumo calórico normal, *ad libitum*. Los días de ayuno, la restricción calórica es del 100%. Dentro del ADF, existe el Alternate Day Modified fasting (ADMF) o Ayuno Modificado en Días Alternos que permite,

en los días de ayuno, un consumo del 25% de la energía total necesaria. Al parecer, esta variante aumenta la adherencia y la aceptabilidad por parte de los sujetos que la practican (9,11,13).

- Periodic Fasting (PF) o Ayuno Periódico: se practica realizando 1 o 2 días de ayuno por semana. La más conocida, es la dieta 5:2 que consiste en que, durante la semana, se escogen 2 días separados para realizar ayuno y los otros 5 se realiza una ingesta *ad libitum*. De este modo, en el computo semanal, la restricción calórica es más o menos del 20-25% (9,11,13).
- Time Restricted Feeding (TRF) o Alimentación Restringida en el Tiempo: se trata de llevar una rutina que conlleva periodos de ayuno y periodos de ingesta, todos los días. Dentro de este grupo se encuentran los conocidos protocolos 16/8, donde se ayuna 16 horas y se come dentro de las otras 8 horas restantes, denominadas “ventanas de alimentación”. Al contrario que los dos protocolos anteriores, este protocolo no suele producir una restricción calórica (9,11,13).

Su creciente popularidad, anteriormente mencionada, ha ido acompañada de un aumento en el número de estudios que se realizan a cerca del ayuno intermitente. Muchos de estos estudios mostraron que el ayuno intermitente mejoraba varios indicadores de salud, tanto en sujetos sanos como en aquellos con patologías crónicas (10).

Ante este escenario, y con el interés que el ayuno intermitente despierta a nivel científico y social, es de gran interés recoger, analizar y resumir los efectos del ayuno intermitente a nivel cardiometabólico.

2. Objetivos

El objetivo principal del presente trabajo de fin de grado consiste en conocer los efectos de la práctica del ayuno intermitente a nivel cardiometabólico.

Los objetivos específicos son los siguientes:

- Determinar el mecanismo de acción, por el cual el ayuno intermitente podría mejorar la salud cardiometabólica.
- Identificar qué protocolo podría resultar más eficaz y/o que más adherencia presenta por parte de los pacientes.
- Identificar potenciales efectos negativos de la práctica del ayuno intermitente, si es que los hubiese.
- Comparar su eficacia con la Restricción Calórica en el tratamiento de las patologías cardiometabólicas.

3. Desarrollo

3.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La presente memoria de trabajo de fin de grado se trata de una revisión bibliográfica. Para poder llevarla a cabo, ha sido necesario realizar una búsqueda de estudios que analicen los efectos de la práctica del ayuno intermitente en la salud cardiometabólica.

PubMed ha sido la base de datos utilizada para realizar la búsqueda. Ante la gran cantidad de estudios que facilita dicha base de datos, ha sido necesario realizar una estrategia de búsqueda con distintos criterios de inclusión y exclusión, para finalmente acotar la selección a 7 estudios. A continuación, se muestra la estrategia de búsqueda que se ha seguido (Figura 2).

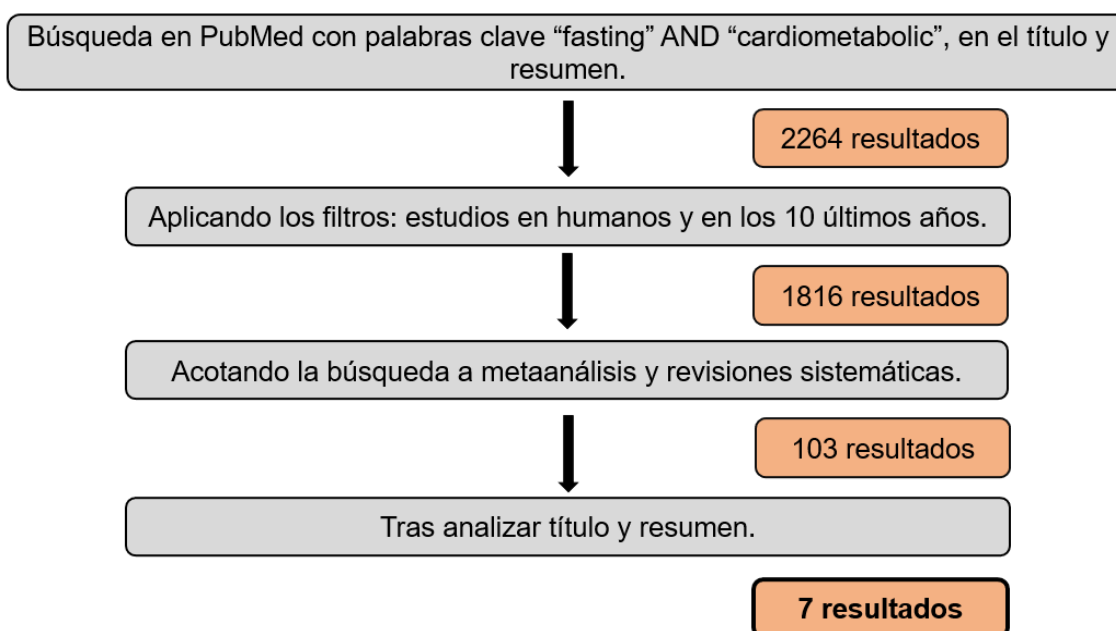


Figura 2. Estrategia de búsqueda.

3.2 Principales resultados de los estudios seleccionados

En la siguiente tabla (Tabla 1), se presenta un resumen de los 7 estudios seleccionados desglosados en función de las siguientes características: objetivos, diseño del estudio, perfil de los participantes, resultados cardiometabólicos y limitaciones del estudio.

Tabla 1. Resumen de los artículos analizados en el presente trabajo fin de grado

Autor y año	Objetivo(s)	Diseño	Perfil de participantes	Resultados cardiometabólicos	Limitaciones
Park J et al. (2020) (14)	Evaluar los efectos del ADF en factores relacionados con la obesidad y en factores de riesgo cardiometabólicos.	Esta revisión sistemática y metaanálisis, cuenta con 8 estudios. - Se limitó a ensayos controlados aleatorizados con una duración entre 4 y 32 semanas. - Los grupos de intervención practicaron ADF mientras que los grupos de control practicaron otra intervención nutricional: RCC o ninguna.	- 728 sujetos (terminaron 650), hombres y mujeres mayores de 18 años. - El IMC mínimo de los sujetos fueron los siguientes: 30 (2 estudios), 22 (1 estudio), 32 (1 estudio), 24 (1 estudio), 25 (2 estudios) y 27 (1 estudio).	- No se encontraron diferencias entre ayuno intermitente y restricción calórica continua en los niveles de glucemia en ayunas, insulina y HOMA-IR. - El ADF fue efectivo en la reducción de colesterol total en adultos menores de 40 años con sobrepeso. Además, la reducción es mejor en comparación a otros protocolos dietéticos. - No se encontró diferencias entre AI y RCC en los valores de presión sistólica y de presión diastólica.	- La heterogeneidad de la práctica del ADF entre los distintos estudios que se incluyen, es moderada. - Tamaños muestrales muy bajos por parte de algunos estudios. - Brevedad en la duración de los ensayos.
Cioffi I et al. (2018) (15)	Objetivo principal: Evaluar la eficacia del ayuno intermitente en la pérdida de peso. Objetivos secundarios: - Analizar los efectos del Ayuno Intermitente en otros parámetros: cardiometabólicos, IMC y perímetro de cintura. - Comparar la eficacia de cada estrategia de ayuno intermitente.	La presente revisión sistemática y metaanálisis cuenta con 11 estudios. - Todos ellos ensayos controlados aleatorizados con una duración de entre 8 y 24 semanas. - Los sujetos que practicaron ayuno, practicaron ADF o PF, mientras que el grupo control realizó RCC.	- 630 participantes (terminaron 528) hombres y mujeres mayores de 18 años. - Se trata de sujetos con sobrepeso u obesidad.	- En el metabolismo de la glucosa, se produjo una reducción significativa en los niveles de insulina en ayunas en el grupo experimental. Siendo la estrategia PF más efectiva. - No se han visto efectos significativos en niveles de triglicéridos ni colesterol total. - Tampoco existe diferencia significativa en los cambios de presión sistólica y diastólica.	- Alta variabilidad entre las estrategias de ayuno intermitente que recogen los estudios analizados. - Tamaños muestrales pequeños de inicio que se vieron reducidos debido a la alta tasa de abandono. - Periodos de seguimiento de los estudios cortos.

Tabla 1. Resumen de los artículos analizados en el presente trabajo fin de grado

Autor y año	Objetivo(s)	Diseño	Perfil de participantes	Resultados cardiometabólicos	Limitaciones
Bonnet JP et al. (2020) (16)	Evaluar los efectos de saltarse el desayuno en la composición corporal y en los factores de riesgo cardiometabólicos.	Esta revisión sistemática y metaanálisis presenta 7 estudios. - Ensayos controlados aleatorizados sin limitación por idiomas con una duración de 4 a 16 semanas.	- 425 participantes, hombres y mujeres entre 18 y 65 años. - En 5 estudios, los sujetos tenían sobrepeso u obesidad. En los otros 2, presentaban normopeso.	- LDL aumentó de manera significativa en el grupo que se saltó el desayuno. - No se vieron diferencias en parámetros como: presión arterial, HDL, triglicéridos, insulina, resistencia a la insulina y glucosa en ayunas.	- Solamente 2 o 3 estudios (dependiendo del parámetro) recogía parámetros cardiometabólicos. Sumando un total de 92 participantes. - No se registró la calidad de las demás comidas que se realizaban a lo largo del día.
Monzani A et al. (2018) (17)	Analizar en niños y adolescentes el impacto que pueda tener saltarse el desayuno en el peso corporal y parámetros cardiometabólicos.	La presente revisión sistemática cuenta con 6 estudios (observacionales) que analizan los efectos cardiometabólicos.	- 16130 sujetos, chicos y chicas, entre 6 y 18 años, de 6 países distintos.	- 3 estudios analizaron el metabolismo de la glucosa. En 2 de ellos, al omitir el desayuno, la resistencia a la insulina era mayor. - 4 estudios evaluaron el perfil lipídico. Los niveles de HDL disminuyeron al omitir el desayuno. Además, aumentaron las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y LDL. - La presión arterial solo se analizó en 3 estudios. En dos de ellos, al saltarse el desayuno, la presión arterial aumentó.	- Son estudios observacionales. Por lo que no se puede establecer causalidad. - No se conocía como eran el resto de las comidas.

Tabla 1. Resumen de los artículos analizados en el presente trabajo fin de grado

Autor y año	Objetivo(s)	Diseño	Perfil de participantes	Resultados cardiometabólicos	Limitaciones
Moon S <i>et al.</i> (2020) (18)	<p>Analizar los efectos del TRF en el peso corporal y parámetros metabólicos en comparación a una dieta regular.</p>	<p>Esta revisión sistemática y metaanálisis, recoge 19 estudios.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudios controlados aleatorizados o controlados no aleatorizados, con una duración de 4-12 semanas. - El grupo de intervención realizó TRF (12-20 horas de ayuno), mientras que el grupo control tuvo una ingesta regular. 	<ul style="list-style-type: none"> - 475 participantes, hombres y mujeres mayores de 20 años. - En 10 estudios los sujetos estaban sanos. Y en los otros 9, los sujetos tenían: sobrepeso/obesidad, prediabetes, síndrome metabólico o hígado graso no alcohólico. 	<ul style="list-style-type: none"> - En 10 estudios, el TRF redujo significativamente la glucemia en ayunas. - Los niveles de triglicéridos se vieron disminuidos en 14 estudios - En 6 estudios, la presión sistólica se vio reducida significativamente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los estudios tienen tamaños muestrales pequeños y varios presentan un alto riesgo de presentar sesgos. - La duración de los estudios es breve.
Pellegrini M <i>et al.</i> (2019) (19)	<p>Objetivo principal: Comparar los efectos, a nivel de peso corporal y metabólico, del TRF con otros patrones dietéticos que no impliquen restricción de tiempo para comer.</p> <p>Objetivo secundario: - Determinar los efectos del ayuno intermitente en la composición corporal y parámetros cardiometabólicos.</p>	<p>La presente revisión sistemática y metaanálisis cuenta con 11 estudios.</p> <ul style="list-style-type: none"> - De los 11 estudios, 5 son controlados aleatorizados (los grupos de intervención practicaron TRF) y 6 son observacionales (practicando el Ramadán). - El grupo control no tenía restricción de tiempo para comer. Y en el periodo de ingesta, en el grupo de intervención, esta se realizaba <i>ad libitum</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> -485 sujetos (terminaron 452), hombres y mujeres, mayores de edad. - Sujetos sanos (7 estudios), deportistas de resistencia (1 estudio), con sobrepeso/obesidad (1 estudio), con hígado graso no alcohólico (1 estudio) y con DMT2 (1 estudio). 	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción significativa de glucemia en ayunas. Pero sin diferencias en las concentraciones de insulina. - Sin diferencias en HDL, LDL, colesterol total, triglicéridos. - Sin diferencias en los niveles de presión sistólica y diastólica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los estudios son heterogéneos: distintos momentos de ingesta, distintas duraciones de ayuno y composición de la dieta. - La mayoría de los participantes eran hombres adultos musulmanes. - Los tamaños muestrales eran cortos.

Tabla 1. Resumen de los artículos analizados en el presente trabajo fin de grado

Autor y año	Objetivo(s)	Diseño	Perfil de participantes	Resultados cardiometabólicos	Limitaciones
Allaf M et al. (2021) (9)	Determinar el papel que juega el ayuno intermitente en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares.	<ul style="list-style-type: none"> - Este metaanálisis, cuenta con 18 estudios en total. - Los estudios son controlados aleatorizados con una duración entre 4 semanas y 12 meses. - El grupo de intervención realiza ayuno intermitente (ADF, PF y TRF) y el grupo control realizaba restricción continua de energía o se alimentaba <i>ad libitum</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> - 1125 participantes, hombres y mujeres, mayores de 18 años. - Con o sin patología cardiaca. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sin diferencias en la glucemia en ayunas. - Reducción de colesterol total en AI en comparación a ingesta <i>ad libitum</i> y restricción continua de energía. - Sin diferencias en concentraciones de LDL, HDL y triglicéridos. - Reducción de presión sistólica en AI en comparación a una ingesta <i>ad libitum</i>. Pero sin cambios en la presión diastólica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ninguno de los ensayos controlados aleatorizados se consideraron de bajo riesgo de sesgo. - Los estudios recogidos, son de corta o media duración. - No se tuvo en cuenta, el cambio de actividad física que podrían haber tenido los participantes.

Abreviaturas: ADF, Alternate Day Fasting (Ayuno en Días Alternos); AI, Ayuno Intermitente; DMT2, Diabetes Mellitus Tipo 2; HDL, High Density Lipoprotein (lipoproteína de Alta Densidad); HOMA-IR, Homeostasis Model Assesment – Estimated Insuline Resistance (Modelo de Evaluación de la Homeostasis - Resistencia a la Insulina Estimada); IMC, Índice de Masa Corporal; LDL, Low Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baja Densidad); PF, Periodic Fasting (Ayuno Periódico); RCC, Restricción Calórica Continua; TRF, Time Restricted Fasting (Ayuno Restringido en el Tiempo).

3.3 Metabolismo de la glucosa

3.3.1 Glucemia en ayunas

De los 7 estudios que se recogen, solo Monzani A *et al*, no tienen en cuenta el parámetro glucemia en ayunas para realizar su estudio (17). Todos los demás si lo determinaron, con distintos resultados.

En 4 estudios, se concluyó que la alimentación restringida en el tiempo no tenía efecto en este parámetro (9,14–16). En el estudio de Park J *et al*, los niveles de glucemia en ayunas (dónde los participantes realizaron ADF) no variaban al comparar el ayuno intermitente con restricción calórica o al compararlo con una ingesta *ad libitum* (14). En el artículo de Cioffi I *et al*, de nuevo, sin diferencias entre el ayuno intermitente y restricción calórica en los niveles de glucemia en ayunas (15). Bonnet JP *et al*, observaron que saltarse el desayuno no provocó ningún cambio en la glucemia en ayunas (16). Y en el estudio de Allaf M *et al*, donde se recogen 3 estudios (95 sujetos) que comparaban AI con *ad libitum*, no demostraron diferencias en la glucemia en ayunas. Del mismo modo, a la hora de comparar el AI con la RCC, en 9 estudios (582 participantes), tampoco se produjo una diferencia significativa entre ambos grupos, ni en los estudios de corta duración ni de media duración (9).

Por otro lado, destacan 2 estudios con resultados positivos en lo que concierne a dicho parámetro cardiometabólico. Ambos comparando el protocolo TRF con una ingesta regular (18,19). En el estudio de Moon S *et al*, de los 19 estudios que recoge, en 10 se analizó la glucemia en ayunas (238 participantes en total). El TRF redujo de manera significativa la glucemia en ayunas (MD: -2,96; 95% CI: -5,60 a -0,33; I²= 79,8%). Sin embargo, a la hora de desglosar el análisis entre sujetos sanos y con problemas metabólicos u obesidad, el TRF solo es efectivo en aquellos participantes con problemas metabólicos u obesidad (MD: -2,29; 95% CI: -4,29 a -0,19; I²= 2,2%). En sujetos sanos no se aprecia cambio (18). A su vez, en Pellegrini M *et al*, en los 7 estudios (3 observacionales y 4 ensayos controlados aleatorizados) que recogían este parámetro cardiometabólico, de nuevo el TRF reducía de manera significativa la glucemia en ayunas (WMD: -1,71 mg/dL; 95% CI: -3,20 a -0,21; p= 0,03; I²= 0%). La diferencia se consideró significativa, una reducción de más o menos 2 mg/dL, pero no relevante desde un punto de vista clínico (19).

A la vista de los resultados, el único protocolo de AI que parece tener efecto en la glucemia en ayunas es el TRF, en comparación a una ingesta regular, independientemente de si los sujetos estaban metabólicamente sanos o no. Estos

estudios que recogen diferencias significativas, recogen estudios de una duración máxima de 12 semanas en el caso de Moon S *et al* y de 8 semanas en Pellegrini M *et al* (18,19). En Moon S *et al*, donde se discrimina entre sujetos metabólicamente sanos e insanos, declaran que el AI no redujo la masa corporal total, pero si redujo la masa grasa. Debido a ello, se podría decir qué TRF mejora la disfunción metabólica en pacientes con sobrepeso u obesidad, debido a que la masa muscular es un factor importante en el control del peso y de la salud metabólica. (18). En cambio, en Pellegrini M *et al*, donde no se discrimina por la salud de los sujetos, se cree que un horario de TRF (ayuno por la noche y por la mañana) alineado con los ritmos circadianos provoca efectos metabólicos beneficiosos: una mayor mejora de la sensibilidad a la insulina y de la capacidad de respuesta de las células β del páncreas (19).

Los 4 estudios restantes, practicando distintos protocolos de AI en distintos perfiles de sujetos (sedentarios, deportistas, con normopeso, con sobrepeso...), al comparar el AI con una ingesta regular o RCC no encontraron diferencias en la glucemia en ayunas (9,14–16).

3.3.1 Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicosilada o HbA1c, es un marcador de control glucémico retrospectivo, de 2 a 3 meses, utilizado en la atención rutinaria de la diabetes mellitus. Las altas concentraciones de hemoglobina glicosilada se asocian con un aumento de riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares (20).

De los estudios seleccionados en la presente memoria, solo en dos estudios se recogen datos que relacionen los efectos del ayuno intermitente en las concentraciones de la hemoglobina glicosilada (9,15).

El estudio Cioffi I *et al*, al comparar los efectos del ADF o PF con la restricción calórica, no encuentra diferencias en los valores de hemoglobina glicosilada (WMD: $-0,02\%$, 95% CI: $-0,10$ a $0,06$; $p=0,62$) (15) y en el caso de Allaf M *et al*, con un tamaño muestral total de 310 participantes tampoco se vieron diferencias en comparación a la restricción calórica (MD: $0,01$ mmol/L; 95% CI: $-0,07$ a $0,08$) (9).

No se pueden sacar conclusiones férreas en torno a este parámetro con la bibliografía seleccionada. Ya que en Cioffi *et al*, a la hora de sacar los resultados, no incluyeron los 2 ensayos controlados aleatorizados que presentaban pacientes con DMT2. Por lo que, buscar un cambio en este valor en participantes sanos, desde el punto de vista del metabolismo de la glucosa, no es viable (15). Y en Allaf M *et al*, no se conoce la salud,

a nivel de metabolismo de la glucosa, de los participantes (9). Además, ambos estudios no recogen estudios con una duración más allá de 24 semanas y sus resultados se expresan en comparación a la RCC.

3.3.3 Niveles de insulina en ayunas.

Son 3 estudios, de los 7 seleccionados, los que no tienen en cuenta este parámetro cardiometabólico la hora de realizar sus metaanálisis y/o revisiones sistemáticas (9,17,18).

De los 4 estudios que si recogen los niveles de insulina en ayunas, en 3 de ellos no se encuentran diferencias significativas entre el grupo que realiza AI y el grupo control (14,16,19). En el estudio de Park J *et al*, no se encuentran diferencias al comparar sujetos que realizaban ADF con sujetos que practicaban RCC, otra intervención nutricional o ninguna (14). Bonnet JP *et al*, al comparar, en adultos, una ingesta regular con una que omite el desayuno no encontraron diferencias (16). Y en el artículo de Pellegrini M *et al*, tampoco se observó que el TRF redujese significativamente los niveles de insulina en ayunas en comparación a una ingesta regular (19).

No obstante, el estudio de Cioffi I *et al*, dónde los participantes tenían un IMC ≥ 24 , los niveles de insulina se vieron significativamente reducidos (WMD: $-0,89 \mu\text{U/mL}$; 95% CI: $-1,56$ a $-0,22$; $p=0,009$; $I^2=0\%$) pero no de manera relevante desde un punto de vista clínico, al realizar AI (ADF o PF). El PF (ayuno intermitente 5:2), fue el protocolo que mayores reducciones produjo (WMD: $-0,99 \mu\text{U/mL}$; 95% CI: $-1,67$ a $-0,30$; $p=0,005$; $I^2=0\%$) (15).

Ante la evidencia presentada, el AI no parece tener gran efecto en los niveles de insulina en ayunas. Sin embargo, los protocolos de AI ADF y, de manera más efectiva, PF parecen las mejores opciones para probablemente disminuir los niveles de insulina. Siendo Cioffi I *et al*, el único estudio que presenta cambios, no se nombran posibles causas responsables de la disminución de los niveles de insulina en ayunas. Pero hay que tener en cuenta que el estudio se realizó en pacientes con un IMC ≥ 24 y por lo tanto probables sujetos resistentes a la insulina. La duración de los ensayos recogidos oscila entre 8 y 24 semanas y a la hora de recopilar los datos, 2 estudios con pacientes con DMT2 fueron excluidos (15).

3.3.4 Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es comúnmente medida mediante el modelo de evaluación de la homeostasis - resistencia a la insulina estimada (HOMA-IR). Se calcula multiplicando insulina plasmática en ayunas (IPA) por la glucosa plasmática en ayunas (GPA), luego y dividiendo por la constante 22,5, es decir, $HOMA-IR = (IPA \times GPA) / 22,5$ (21).

De los 7 estudios recogidos en esta memoria, 2 no analizan la resistencia a la insulina (9,18).

De los 5 restantes, en 3 no se vieron diferencias en la resistencia a la insulina (14,16,19). En el estudio de Park J *et al*, al comparar el ADF con la RCC u otra estrategia nutricional, los niveles de HOMA-IR no se veían modificados (14). Bonnet JP *et al*, tampoco encontraron diferencias en HOMA-IR entre los sujetos que realizaban el desayuno y los que no (16). A su vez, Pellegrini M *et al*, no detectaron diferencias entre los sujetos que realizaron TRF y el grupo control que tenía una dieta regular (19).

En cambio, 2 estudios si vieron alteraciones en este parámetro (15,17). En el estudio de Cioffi I *et al*, con sujetos con sobrepeso, en el grupo que realizaba AI el valor de HOMA-IR mostró una tendencia a reducirse (WMD: $-0,15 \text{ mmol/L} \times \mu\text{U/mL}$; 95% CI: $-0,33$ a $0,02$; $p=0,09$) (15). Al contrario, en el artículo de Monzani I *et al*, de tres estudios que recogen parámetros del metabolismo de la glucosa 2 reportaron una mayor resistencia a la insulina en aquellos sujetos que omitieron el desayuno (17).

Con estos resultados, parece complicado sacar una conclusión. En Cioffi *et al*, aun sin incluir 2 estudios con pacientes que padecen DMT2, se describe una tendencia a reducirse la resistencia a la insulina, en pacientes con sobrepeso y probablemente resistencia a la insulina, pero no de forma significativa al compararlo con RCC. Del mismo modo que en los niveles de insulina en ayunas, este estudio no describe posibles mecanismos responsables de estos cambios (15). Aunque el estudio de Monzani *et al*, no se base en el ayuno intermitente, el hecho de saltarse el desayuno podría considerarse un protocolo de AI (más parecido a TRF). Aparentemente, al evaluar este parámetro en sujetos jóvenes, <18 años, y sanos que se saltan el desayuno, parece que el TRF aumenta la resistencia a la insulina en comparación a una dieta regular. Los autores de este estudio creen que esto se puede deber a lo siguiente: en aquellos sujetos que se omitía el desayuno, la calidad de la comida escogida a lo largo del resto del día era peor en comparación a aquellos que si desayunaban (17).

3.4 Perfil lipídico en sangre

3.4.1 Triglicéridos totales en sangre

El nivel de triglicéridos totales en sangre es un valor que 6 de los estudios seleccionados tienen en cuenta, solo 1 no lo recoge (14).

De esos 6 estudios, en 4 no se observaron diferencias (9,15,16,18). En el estudio de Cioffi I *et al*, al realizar ADF o PF, los valores de triglicéridos no se veían reducidos en comparación al grupo control (15). Bonnet JP *et al*, tampoco encuentran diferencias entre sujetos que realizan desayuno y los que no (16). Del mismo modo, en el estudio de Pellegrini *et al*, no se encontraban diferencias significativas al practicar TRF. Pero al realizar un análisis sensitivo, dejando fuera un estudio, los valores de triglicéridos en sangre disminuyeron significativamente (WMD: -7,98 mg/dL; 95% CI: -15,39 a -0,56; p= 0,035) (19). Y en el estudio de Allaf M *et al*, el AI no redujo dichos niveles al compararlo con una ingesta *ad libitum* o con RCC (9).

En los otros 2 que restan, si se encontraron diferencias significativas (17,18). El artículo de Monzani A *et al*, recoge 6 estudios, de los cuales, en 4 los niveles de triglicéridos aumentaron en los sujetos niños y adolescentes que se saltaron el desayuno (17). Sin embargo, en Moon S *et al*, con 14 estudios (343 participantes), se vio que el TRF reducía de forma significativa los niveles de triglicéridos en sangre (MD: -11,60; 95% CI: -23,30 A -0,27; p= 0,28; I²= 81,5%), en comparación a aquellos que llevaban a cabo una dieta regular, indiferentemente de si los sujetos estaban metabólicamente sanos o no (18).

Es complicado extraer conclusiones claras acerca de este parámetro ya que los resultados son contradictorios. Únicamente en un estudio de 6 artículos que analizan los triglicéridos totales encuentra una disminución de este parámetro. Esta disminución está protagonizada por el protocolo de AI TRF. En el estudio Moon S *et al*, el AI no redujo la masa corporal total, pero si redujo la masa grasa. Es por ello, que este resultado podría explicar por qué TRF mejora la disfunción metabólica en pacientes con sobrepeso u obesidad. Debido a que la masa muscular es un factor importante en el control del peso y de la salud metabólica (18). Pero de manera contradictoria, el estudio Pellegrini M *et al*, con un diseño de estudio muy similar a Moon S *et al*, no presenta diferencias (19). Para más controversia, en Monzani A *et al*, practicando como se ha explicado anteriormente TRF, los valores de triglicéridos en sangre se ven aumentados en comparación a una ingesta regular. Esto se puede deber a que los participantes que se saltaban el desayuno, a lo largo del día hacían una selección de alimentos más altos en grasas saturadas, azúcares simples y sal (17).

3.4.2 Colesterol total

El valor de colesterol total viene recogido en todos los estudios menos en 1 (18).

De los 6 restantes, 3 no hallaron diferencias en sus estudios (15,16,19). En el estudio de Cioffi I *et al*, al comparar el PF y ADF con la restricción calórica, no se encontraron diferencias (15). Bonnet JP *et al*, no hallaron diferencias entre aquellos participantes que omitían el desayuno y los que si hacían el desayuno (16). Y en el estudio de Pellegrini M *et al*, de nuevo, no se encontraron diferencias en el colesterol total entre el grupo que realizaba TRF y el grupo control que realizaba una dieta regular (19).

Por el contrario, 3 estudios sí que detallaron cambios en el colesterol total (9,14,17). En el artículo de Park J *et al*, al comparar el ADF con la RCC u otra estrategia nutricional, el ADF reducía el colesterol total (WMD: -8,14 mg/dL), en adultos con un IMC mayor de 24, mejor que otras estrategias nutricionales (14). Allaf M *et al*, recogen 4 ensayos, con 125 sujetos, comparando AI con ingesta *ad libitum*. Se produjo una reducción significativa en el colesterol total (MD: - 0,31 mmol/L; 95% CI: -0,51 a -0,12; I²=0%) sin detallar el protocolo de AI que realizaron. Esta reducción no fue relevante desde un punto de vista clínico. Sin embargo, al comparar AI con RCC, no vieron diferencias significativas ni a corto plazo ni a medio plazo (9). En cambio, tal y como ocurría con los valores de triglicéridos totales en sangre, en el estudio de Monzani A *et al*, en aquellos niños y adolescentes que no desayunaban, los niveles de colesterol total aumentaron en comparación a los que si desayunaban (17).

Los únicos estudios que observan reducciones en este parámetro son Park J *et al* y Allaf M *et al*, practicando ADF y los 3 protocolos descritos anteriormente respectivamente. En el caso del estudio de Park J *et al*, los resultados se observaron en un periodo no mayor a 6 meses y se declara que la reducción del colesterol total pudo deberse a que simultáneamente, el ADF reduce el IMC, el peso corporal y el tejido graso (14). En cambio, en Allaf M *et al*, no se detallan posibles causas del descenso de colesterol total (9). De igual modo, el estudio con resultados negativos es Monzani A *et al*. Dónde de nuevo una de las causas del aumento de este valor puede ser la mala alimentación que acompaña a saltarse el desayuno. Pero se añade otra posible causa: los altos niveles de insulina en ayunas pueden desencadenar una mayor expresión de la hidroximetilglutaril Co-A (HMG-CoA) reductasa, lo que desemboca en un aumento de las concentraciones circulantes de colesterol (17). Es por ello, por lo que la relación entre la práctica de AI y su efecto en colesterol total sigue siendo incierta.

3.4.3 Colesterol LDL

El colesterol LDL está presente en todos los estudios excepto 1 que no lo nombra en su recopilación de resultados (14).

De los 6 estudios restantes, en 4 no se hallaron diferencias (9,15,18,19). Cioffi I *et al*, no encontraron diferencias entre grupo control y los que practicaban ADF o PF (15). De igual modo, Moon S *et al*, al comparar a sujetos que hacían TRF con los que hacían una dieta regular no detectaron diferencias (18). El estudio de Pellegrini M *et al*, que tiene un diseño de estudio muy similar al de Moon S *et al*, evalúa este parámetro en 6 estudios (171 sujetos) comparando TRF y una dieta regular, pero no encuentra cambios significativos en los valores de LDL (19). Y Allaf M *et al*, tampoco presentan en su análisis diferencias al cotejar AI con RCC y AI con ingesta *ad libitum*, en este parámetro (9).

En los dos estudios que sí observaron diferencias hallaron que los sujetos que se saltaban el desayuno tenían unos niveles de LDL más elevados en comparación a aquellos que sí lo realizaban. Bonnet JP *et al*, lo analizó en sujetos adultos (WMD: 9,24 mg/dL; 95% CI: 2,18 a 16,30; $p= 0,01$; $I^2= 3,2\%$) y Monzani A *et al*, lo hizo en niños y adolescentes (16,17).

Al analizar los resultados, se puede concluir que el AI no es eficaz a la hora de disminuir los niveles de LDL. De hecho, a la vista de los resultados, puede resultar contraproducente, al menos el protocolo TRF. El LDL solo se ve modificado y aumentado en los dos estudios que, sin mencionar el ayuno intermitente, estudian los efectos de la omisión del desayuno (un protocolo TRF). Aunque en Moon S *et al* y Pellegrini M *et al*, con diseños similares entre ellos y con los dos estudios que reportan cambios, no observan cambios al realizar AI (TRF) en el colesterol LDL (18,19). El estudio de Bonnet JP *et al*, se basa en sujetos adultos y las explicaciones de estos cambios inducidos por el ayuno incluyen: un aumento de la extracción de lípidos de las reservas endógenas, una disminución de la captación de las lipoproteínas por parte del hígado, o una combinación de ambas. Además, se ha visto que en algunos de los estudios seleccionados, en el grupo que omitía el desayuno, la elección de alimentos era peor (16). Y en el estudio de Monzani A *et al*, las causas atribuibles a este aumento son las mismas que las mencionadas en el apartado de colesterol total (17).

3.4.4 Colesterol HDL

Al igual que con el valor LDL, el HDL es analizado en todos los estudios menos en 1 (14).

De los 6 estudios, en 4 no se observaron diferencias (9,16,18,19). Bonnet JP *et al*, no observaron diferencias significativas al comparar sujetos que hacían el desayuno y otros que no (16). El estudio de Moon S *et al*, y el estudio de Pellegrini M *et al*, no mostraron cambios significativos en HDL comparando la práctica de TRF con una ingesta normal (18,19). Igualmente, en el estudio de Allaf M *et al*, la comparativa del AI con RCC o ingesta *ad libitum*, no mostró diferencias significativas en los valores de HDL (9).

Los dos estudios restantes, llegaron a conclusiones dispares (15,17). En el estudio de Cioffi I *et al*, (con sujetos que presentaban sobrepeso u obesidad) se mostró una tendencia a aumentar los niveles de HDL en aquellos que realizaron AI (ADF o PF), pero no alcanzó significación estadística (WMD= 1,72 mg/dL; 95% CI: -0,20 a 3,63; p=0,07). Un análisis por subgrupos determinó que el HDL aumentaba de forma significativa al realizar una dieta equilibrada en los días de ingesta (WMD: 2,88 mg/dL; 95% CI: 0,66 a 5,09; p=0,011; I²=0%) (15). Por el contrario, Monzani A *et al*, vieron como resultado que los niños y adolescentes que se saltaron el desayuno presentaban unos niveles de HDL inferiores a los niños que si desayunaban (17).

En consonancia con los resultados del colesterol LDL, el HDL no parece mejorar con la práctica del AI. Aunque, al parecer, al realizar ADF o PF llevando una dieta equilibrada en los momentos de ingesta si es posible aumentar los niveles de HDL (en un periodo de 8-24 semanas) de manera significativa pero no relevante desde el punto de vista clínico. Esto es lo que se concluye en Cioffi I *et al*, dónde no se detallan las posibles causas de dicho aumento (15). Sistemáticamente, como ha ocurrido con el resto de los valores recopilados dentro del perfil lipídico en sangre, el estudio de Monzani A *et al*, presenta una relación negativa entre la práctica de TRF y los valores de HDL. De nuevo, posiblemente debido a una peor elección de los alimentos en los jóvenes que omitían el desayuno (17).

3.5 Presión arterial

La presión arterial es el único parámetro cardiometabólico recogido en esta memoria de trabajo de fin de grado que está presente en los 7 metaanálisis y/o revisiones sistemáticas seleccionadas.

De los 7 estudios, 4 no encontraron diferencias significativas (14–16,19). En el estudio de Park J *et al*, el ADF no tuvo efecto en la presión sistólica (PS) o diastólica (PD) en comparación a RCC o a una ingesta normal (14). Del mismo modo, el estudio de Cioffi I *et al*, no encontró diferencias significativas en PS y PD, pudiendo deberse a que la mayoría de los sujetos eran normotensos en el punto de partida de los ensayos recogidos (15). Bonnet JP *et al*, no observaron cambios significativos en los valores de la presión arterial entre aquellos adultos que hacían el desayuno y los que no lo hacían (16). A su vez, en el estudio de Pellegrini M *et al*, no se vieron diferencias significativas en la PS y PD entre los que hacían TRF y los que llevaban una dieta regular. Pero en el análisis por subgrupos, la diferencia fue significativa en la reducción de PS por parte del grupo de intervención (WMD: -5,31 mmHg; 95%CI: -8,44 a -2,18; p= 0,001; I²= 0%) (19).

En los 3 estudios que se verificaron los cambios en la presión arterial, los resultados difieren (9,17,18). En el estudio de Monzani A *et al*, solo 3 estudios estudiaban la relación entre AI y presión arterial. En 2 de ellos, la asociación fue negativa (17). Sin embargo, en el artículo de Moon S *et al*, se recogieron 6 estudios con 97 participantes en total. En ellos, el TRF redujo de forma significativa la PS. Al analizar por subgrupos, el subgrupo (4 estudios) con sujetos que padecían de anomalías metabólicas, redujo significativamente los valores de SP (MD: -5,42; 95% CI: -9,2 a -1,6; I²= 0%). En el subgrupo (2 estudios) con sujetos sanos no se produjeron diferencias significativas (18). De manera análoga, Allaf M *et al*, hallaron (en 5 estudios con 201 pacientes) una reducción significativa (MD: -4,47 mmHg; 95% CI: -6,94 a -2,01; I²= 0%) en la presión sanguínea al comparar el AI con una ingesta *ad libitum*. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en este parámetro al comparar el AI con RCC, tanto a corto como a medio plazo (9).

Al observar estos resultados, la tendencia señala que el AI puede reducir la presión arterial en comparación a una dieta regular. En ambos estudios que ven mejoras en la presión sanguínea, no se detallan las posibles causas (9,18). En la línea del apartado del perfil lipídico, en este apartado de presión sanguínea, el estudio de Monzani A *et al*, vuelve a presentar una relación negativa entre el AI (TRF) y un parámetro cardiometabólico. Este aumento de la presión sanguínea, es posible que esté vinculado a una mayor resistencia a la insulina por la mañana y/o a una peor selección de alimentos a lo largo del resto del día (17).

4. Conclusiones

A la vista del análisis de los resultados en relación con el ayuno intermitente y la salud cardiometabólica, es conveniente ser cautos a la hora de sacar unas conclusiones. A continuación, se presentan las conclusiones obtenidas a lo largo de esta memoria de trabajo de fin de grado.

1. Se ha observado que el ayuno intermitente ha sido capaz de modificar ciertos parámetros cardiometabólicos (glucemia en ayunas, insulina en ayunas, resistencia a la insulina, triglicéridos en sangre, colesterol total, colesterol HDL y presión arterial) hacia unos valores de normalidad.
2. La gran mayoría de los efectos positivos provocados por el AI se han observado en participantes con sobrepeso/obesidad y/o disfunciones metabólicas. El AI ha sido efectivo en la reducción de masa corporal y/o masa grasa. Ese proceso de mejora de composición corporal provoca a su vez una mejora a nivel de salud metabólica. Además, un horario de TRF (ayuno por la noche y por la mañana) alineado con los ritmos circadianos puede provocar una mayor mejora de la sensibilidad a la insulina y de la capacidad de respuesta de las células β del páncreas.
3. La práctica de AI (TRF mayoritariamente) ha producido cambios en algunos parámetros (resistencia a la insulina, triglicéridos en sangre, colesterol total, colesterol LDL, HDL y presión sanguínea) hacia niveles que aumentan el riesgo cardiometabólico.
4. Las causas por las que el AI producía efectos no deseados son las siguientes: una peor elección de alimentos durante el resto del día, una mayor expresión de la hidroximetilglutaril Co-A (HMG-CoA) reductasa, un aumento de la extracción de lípidos de las reservas endógenas y/o una disminución de la captación de lipoproteínas por parte del hígado.
5. Ningún protocolo de AI parece ser más efectivo que los demás. El TRF, ADF y PF han sido capaces de mejorar algún parámetro cardiometabólico, pero no existen grandes diferencias entre los 3. En términos de adherencia, la información es escasa para extraer conclusiones. Aunque un estudio que practicaba ADF y PF observó que estos protocolos generaban más desgaste en los participantes que la RCC. Y otro estudio que realizaba TRF determinó que este era más sostenible en el tiempo ya que no exige contar calorías ni reducir cantidades.

6. El AI no parece ser una alternativa mucho mejor que la RCC como tratamiento y/o estrategia de prevención de enfermedades cardiometabólicas. Dichas similitudes en los resultados pueden deberse a que el AI, dependiendo del protocolo, de mayor o menor manera, genera una restricción calórica. Para concluir que estrategia nutricional es más eficaz, habría que averiguar cuál de las dos estrategias genera más adherencia. Sin embargo, la evidencia en esta memoria a cerca de la adherencia a las estrategias nutricionales es escasa.
7. Finalmente, para descifrar las incógnitas que presenta la práctica del ayuno intermitente, será necesario seguir realizando más estudios, mejor organizados, más controlados y duraderos en el tiempo para poder obtener resultados fiables y extrapolables al resto de la población.

5. Bibliografía

1. OMS. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. <https://www.who.int/es/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>.
2. OMS. Las 10 principales causas de defunción. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Nichols M, Townsend N, Rayner M. European cardiovascular disease statistics. European Heart Network and European Society of Cardiology. 2012. 10–123 p.
4. WHO. The challenge of cardiovascular disease - quick statistics. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/data-and-statistics>.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
6. Ros E, Martínez-gonzález MA, Estruch R, Salas-salvadó J, Martínez JA, Corella D. PREDIMED Study. *Am Soc Nutr*. 2014;5:330–6.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 140, *Circulation*. 2019. 596–646 p.
8. Pertusa G, Mavrommatis Y. Intermittent Fasting vs Continuous Caloric Restriction for Weight and Body Composition Changes in Humans. *J Obes Nutr Disord* [Internet]. 2018;8(1):117. Available from: https://sciol.org/articles/genetic-science/fulltext.php?aid=sgs-2-012#ref-42%0Ahttps://gavinpublishers.com/admin/assets/articles_pdf/1550305235article_pdf1468311430.pdf
9. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, Fareen MFK, Zaman S, Salmasi AM, et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(1).
10. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2017;39:46–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>

11. Hoddy KK, Marlatt KL, Çetinkaya H, Ravussin E. Intermittent Fasting and Metabolic Health: From Religious Fast to Time-Restricted Feeding. *Obesity*. 2020;28(S1):S29–37.
12. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity*. 2018;26(2):254–68.
13. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2015;115(8):1203–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.018>
14. Park J, Seo YG, Paek YJ, Song HJ, Park KH, Noh HM. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* [Internet]. 2020;111:154336. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154336>
15. Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia 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* [Internet]. 2018;16(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1748-4>
16. Bonnet JP, Cardel MI, Cellini J, Hu FB, Guasch-Ferré M. Breakfast Skipping, Body Composition, and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Obesity*. 2020;28(6):1098–109.
17. Monzani A, Ricotti R, Caputo M, Solito A, Archero F, Bellone S, et al. A systematic review of the association of skipping breakfast with weight and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. What should we better investigate in the future? *Nutrients*. 2019;11(2):1–23.
18. Moon S, Kang J, Kim SH, Chung HS, Kim YJ, Yu JM, et al. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases : A Systemic Review. *Nutrients*. 2020;12(5):1267.
19. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Goitre I, Ciccone G, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):17–33.

20. Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V. Relationship between glycated hemoglobin and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11).
21. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for americans of mexican descent using machine learning. *PLoS One.* 2011;6(6):4–7.