



## **MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER**

# **EFEECTO DEL AYUNO INTERMITENTE SOBRE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

*MÁSTER INTERUNIVERSITARIO DE NUTRICIÓN Y METABOLISMO*

*CURSO 2022-2023*

**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**AUTOR/A:** CLARA EGEA JIMÉNEZ

**TUTOR/A:** DRA. DAIANA IBARRETXE GEREDIAGA

SRA. ERICA CUNILLERA ROSET

## ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción
3. Objetivos
  - 3.1 Objetivos generales
  - 3.2 Objetivos específicos
4. Metodología
5. Resultados
  - Resultados principales
  - 5.1 Antropometría
  - 5.2 Perfil lipídico
  - 5.3 Metabolismo glucídico
  - 5.4 Presión arterial
  - 5.5 Marcadores inflamatorios
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Bibliografía

## 1. RESUMEN

El ayuno intermitente (AI) es un tipo de dieta novedosa con diferentes beneficios sobre la salud de las personas. Así pues, a través de la pérdida de peso y mejoras en el perfil lipídico, presión arterial (PA) y metabolismo glucídico, se ha relacionado con beneficios sobre las enfermedades cardiovasculares (CV). Esta revisión se ha centrado en la búsqueda de metaanálisis y revisiones sistemáticas recientes a través de la base de datos PubMed, se han seleccionado 8 estudios de los 1329 existentes. El AI se ha asociado con una pérdida de peso mayor a corto plazo en comparación al conseguido con dietas hipocalóricas (DHC), sin embargo, a largo plazo el efecto es similar. En cuanto al metabolismo lipídico, glucídico, PA e inflamación, los resultados no son concluyentes, debido a la gran heterogeneidad de los estudios, y también de su adherencia a la dieta, así como debido a la reducida muestra de participantes. Definitivamente, se requieren más estudios que determinen el papel del AI en las enfermedades CV.

**Palabras clave:** ayuno intermitente, enfermedades cardiovasculares, peso corporal, antropometría, dislipemia, colesterol, triglicéridos, metabolismo glucídico, presión arterial, inflamación.

Intermittent fasting (AI) is a novel type of diet with various health benefits. Through weight loss and improvements in lipid profile, blood pressure (PA), and glycemic metabolism, it has been linked to benefits on cardiovascular disease (CV). This review has focused on searching for recent meta-analyses and systematic reviews through the PubMed database, 8 studies have been selected from the 1329 existing studies. AI has been associated with greater weight loss in the short term compared to that achieved with low-calorie diets (DHC), however, in the long term the effect is similar. Regarding lipid metabolism, glycaemia, BP and inflammation, the results are inconclusive, due to the large heterogeneity of the studies, and of their adherence to the diet, as well as the small sample of participants. More studies are needed to determine the role of AI in CV.

**Keywords:** intermittent fasting, cardiovascular disease, body weight, anthropometry, dyslipidemia, cholesterol, triglycerides, blood pressure, inflammation.

## 2. INTRODUCCIÓN

La alimentación es un tema que cada vez genera más interés en la población y en el ámbito sanitario debido a lo cual aparecen con frecuencia nuevas tendencias alimenticias o dietas. El ayuno intermitente (AI) es una de las que ha alcanzado gran popularidad en los últimos años, aunque en realidad, ya existía desde hace mucho, formando parte de los rituales de muchos grupos religiosos, como por ejemplo el islam, que realiza un ayuno en el mes de Ramadán. También lo llevan a cabo otros grupos religiosos como los cristianos en la celebración de la Pascua o los judíos, budistas, hindús, entre otros muchos más (1).

Actualmente el AI no se realiza solo por ritos o costumbres religiosas, sino por sus posibles efectos beneficiosos para la salud. Se empezaron a realizar estudios hacia el final de la década de los 40, siendo los primeros realizados en ratas en el año 1946. No fue hasta el año 1966 que se realizó el primer estudio de AI en humanos. En los años 60 ya se empleaba el AI como estrategia para combatir la obesidad y sus comorbilidades. Ha sido en la última década que ha surgido un gran auge en la investigación sobre el AI relacionado con sus diferentes beneficios en distintas enfermedades, ya sean cardiovasculares (CV), cáncer o enfermedades neurodegenerativas, entre otras (2,3,4).

El AI es un término genérico que engloba diferentes métodos de alimentación, incluyendo el ayuno voluntario de forma regular en diferentes periodos, tanto si son horas como si son días. Generalmente el ayuno es de entre 16-24h en días alternos, o un ayuno no consecutivo de 2 días a la semana. Durante el AI no hay una limitación del tipo ni cantidad de comida, solo se limita cuándo se puede comer. Existe la posibilidad de realizar una ingesta si el ayuno dura 24h o más, esta ingesta varía entre 0-25% de las calorías diarias necesarias (500-700kcal) (1,4,5,6).

Se ha observado que el AI disminuye la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca en reposo, el colesterol total (CT) y los triglicéridos (TG), la glucosa en ayunas (GA) y la insulina. Además, disminuye los marcadores inflamatorios en sangre, como la proteína C reactiva (PCR). Aunque estas mejoras en algunos ensayos se suelen comenzar a observar a las 2-4 semanas de comenzar el AI y se disipan al cabo de varias semanas de reanudar una dieta normal (7,8,9,10).

Tras un periodo de ayuno de 8 a 12 horas, el hígado empieza a metabolizar los ácidos grasos para producir cuerpos cetónicos. El cuerpo humano utiliza los cuerpos cetónicos como fuente alternativa de combustible para mantener los órganos y tejidos vitales cuando la principal fuente de combustible no está disponible, la glucosa (7).

Mediante este mecanismo de adaptación metabólica producido con el AI, se pueden atribuir beneficios como la prevención de la diabetes, enfermedades CV, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y también como tratamiento en la pérdida de peso en personas con sobrepeso u obesidad (6,7).

La principal causa de la obesidad es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las gastadas; sin embargo, también existen otros factores complejos biológicos, genéticos y psicosociales. La evidencia actual ha demostrado que una pérdida de peso de entre el 5 y 10% en 6 meses es necesaria para reducir los factores de riesgo y producir mejoras clínicas o comorbilidades relevantes. Actualmente las enfermedades CV son la principal causa de muerte; según la OMS al año fallecen 17,9 millones de personas a causa de estas. Es por este motivo que en la última década ha habido un auge en la investigación de nuevas terapias o técnicas para prevenir y/o tratar las enfermedades CV, incluyendo sus comorbilidades (como la obesidad), siendo el AI una posible vía de prevención y tratamiento (11,12, 13,14,15).

Además, la inflamación es un proceso que está muy involucrado en las enfermedades CV, favoreciendo procesos como la arteriosclerosis. Es por esto que se estudia el efecto del AI sobre parámetros inflamatorios. La inflamación, en un grado bajo pero crónico también está presente en personas con obesidad favoreciendo la activación de los macrófagos y la inestabilidad de las placas aterogénicas, por tanto, favoreciendo la aparición de enfermedades coronarias (5,16).

Existen diferentes tipos de AI los cuales se hayan expuestos en la Figura 1. Los más comunes son el ayuno de días alternos (ADA), el ayuno 5:2 (A5:2) y el ayuno con tiempos restringidos (ATR).

(a)  
**AYUNO DE DÍAS ALTERNOS**

	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
00:00							
04:00							
08:00							
12:00							
16:00							
20:00							
24:00							

(b)  
**AYUNO 5:2**

	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
00:00							
04:00							
08:00							
12:00							
16:00							
20:00							
24:00							

(c)  
**AYUNO CON TIEMPOS RESTRINGIDOS**

	LUNES	MARTES	MIERCOLES	JUEVES	VIERNES	SÁBADO	DOMINGO
00:00							
04:00							
08:00							
12:00							
16:00							
20:00							
24:00							

Figura 1. Tipos de AI; ADA (a), A5:2 (b) y ATR (c) (adaptado de 17)

El ADA se caracteriza por realizar ingestas de forma intermitente, es decir, se realiza una comida un día de la semana y al siguiente se realiza ayuno. El A5:2 es parecido al anterior, hay 5 días de ingesta y 2 de ayuno, sin importar en qué orden se realicen los días de ingesta y ayuno. Estas formas de ayuno están representadas en la Figura 1a y 1b respectivamente (10,13,17,18).

Tanto en ADA como en A5:2 generalmente se produce un ayuno completo en los periodos de no ingesta, aunque existe la posibilidad de realizar una comida que corresponda al 25% de los requerimientos energéticos (500-700kcal), a pesar de que no es lo habitual. Durante el periodo de ayuno se permite agua y bebidas acalóricas (como infusiones sin edulcorar, café solo, etc.). Además, no existe ningún tipo de restricción en cuanto al tipo de comida y las cantidades en los periodos de ingesta (10,13,17,18).

Por último, existe el ATR, representado en la Figura 1c. En este caso el ayuno es diario. Se determinan unas franjas horarias de ingestas y otras de ayuno. La franja de ingestas puede ser de 4h a 10h y durante estas horas tampoco hay una restricción calórica ni una monitorización de los alimentos. En las franjas de ayuno (mínimo 14h) se puede beber agua o bebidas acalóricas (10,13,17,18).

La mayoría de los estudios realizados con AI engloban todos los tipos de ayunos existentes, ya sean por motivos religiosos, personales o con alguna finalidad beneficiosa para la salud (ADA, A5:2 o ATR).

El AI es un tipo de alimentación que, si está bien planteada y organizada, puede ser igual de completa que cualquier alimentación saludable, es por ello que está indicado en cualquier adulto sano. No obstante, mayoritariamente se indica en adultos con sobrepeso u obesidad que quieran perder peso.

Es importante destacar que el AI no está recomendado para toda la población. Está contraindicado en niños, embarazadas, mujeres en periodo de lactancia y ancianos frágiles. Tampoco está indicado en personas con inmunodeficiencia, que tengan algún trastorno alimentario o que corran el riesgo de padecerlo. Además, se han establecido algunos efectos adversos gastrointestinales y neurológicos, como; debilidad, hambre, deshidratación, dolores de cabeza, dificultad de concentración o desmayos (7,19,20).

El AI puede ser peligroso para pacientes diabéticos debido a la mayor probabilidad de hipoglucemia. Es por ello que los pacientes diabéticos requieren supervisión de su médico y/o nutricionista antes y durante la dieta (7).

Respecto a la bibliografía consultada sobre la importancia de nuevas terapias alimenticias o dietas en la prevención y tratamiento de enfermedades CV, esta revisión tratará de estudiar la relación del AI con diferentes parámetros CV como son el perfil lipídico, el metabolismo glucídico, antropometría, PA y marcadores inflamatorios.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos generales**

El principal objetivo consiste en realizar una revisión sobre la evidencia científica actual del efecto de una dieta basada en AI, incluyendo tanto aspectos relacionados con su mecanismo de acción e impacto metabólico como indicaciones sobre las enfermedades CV.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Evaluar el efecto del AI sobre el peso corporal.
- Analizar la relación entre el AI y el perfil lipídico (CT, colesterol HDL (cHDL), colesterol (cLDL), TG, apolipoproteína B 100 (Apo-B) y lipoproteína (a) (Lp(a)).
- Estudiar el impacto del AI sobre GA, hemoglobina glicosilada (Hb1ac) e insulina en ayunas.
- Evaluar si existe relación entre el AI y la PA.
- Estudiar la relación entre el AI y marcadores de inflamación.

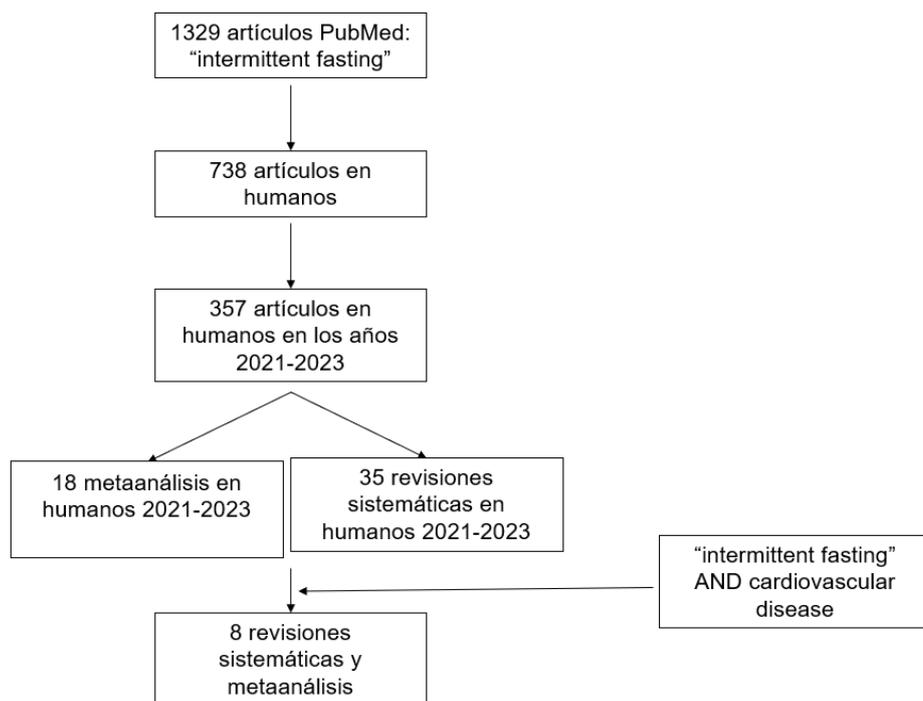
### **4. METODOLOGÍA**

Esta revisión se ha realizado a través de la base de datos PubMed. Al realizar la búsqueda "*intermittent fasting*" en PubMed se encuentran 1329 estudios, de los cuales 738 son realizados en humanos. El interés por el AI creció a partir de 2012, realizándose 687 centrados en humanos. Pero sobre todo a partir del 2021 hubo un

incremento exponencial en la publicación de estudios sobre el AI (del 2021 al 2023 se publicaron 650 estudios, siendo 357 en humanos).

Como se ha mencionado anteriormente, a causa de la gran cantidad de estudios con relación al AI se ha decidido acotar la búsqueda en esta revisión, centrándola en los años 2021-2023 y además se han escogido estudios de gran evidencia científica, como metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Así pues, se ha realizado la búsqueda “*intermittent fasting*” en humanos en los años 2021-2023, encontrándose 18 metaanálisis y 35 revisiones sistemáticas. Para que ésta sea aún más focalizada se ha añadido: “*intermittent fasting*” AND *cardiovascular disease*, de esta manera se han encontrado 8 estudios que cumplen los criterios de inclusión. Además, se han seleccionado las revistas con un factor de impacto mayor.



**Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de estudios**

Se han utilizado algunos estudios de los años 2014-2023, como reviews y ensayos controlados randomizados, que no cumplían con los criterios de inclusión de esta revisión sistemática para realizar el apartado de introducción. También se han incluido estudios que no cumplen los criterios de inclusión para hablar en subapartados de los resultados con escasos estudios realizados actualmente, como es el caso de Apo-B y Lp(a) o marcadores inflamatorios.

Los criterios de inclusión y exclusión están expuestos en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Criterios de inclusión y exclusión para la selección de estudios en los que se basa esta revisión.

<b>Criterios</b>	<b>Inclusión</b>	<b>Exclusión</b>
Tipos de estudio	Revisiones sistemáticas y metaanálisis	Los demás
Año de publicación	Posterior al 2021	Anterior al 2021
Sujetos de los estudios	Estudios en humanos	Estudios en animales

## **5. RESULTADOS**

### **Resultados principales**

Se ha descrito mayor disminución en el peso corporal, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura (PC), CT y presión arterial sistólica (PAS) en las personas que realizaron AI en comparación con personas que no realizaron restricciones calóricas; pero estos resultados no fueron clínicamente significativos por la gran heterogeneidad de los estudios y la insuficiente evidencia científica. En cuanto a la comparación entre realizar AI y una dieta hipocalórica (DHC) se observó una mayor disminución del peso corporal e IMC en aquellas personas que realizaron AI. Además, se determinó que las dos dietas tenían un impacto similar en otros parámetros cardio metabólicos, disminuyendo los valores de CT, cLDL, cHDL, TG, PAS, presión arterial diastólica (PAD), GA, HbA1c y proteína C reactiva (PCR), pero una vez más, ninguno de los resultados fue clínicamente significativo (5).

Actualmente ninguno de los estudios existentes investiga sobre el papel de AI en mortalidad CV, ictus, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca (5).

Es importante resaltar que con el AI se requiere una adherencia estricta de los sujetos. Sin embargo, todos los metaanálisis que incluían un apartado sobre la adherencia a la dieta de sus participantes encontraron resultados heterogéneos (5,21,22,23,24).

El metaanálisis de Enríquez et al. indicó que algunos estudios obtuvieron una excelente adherencia por parte de los pacientes, pero en otros los pacientes dejaron de realizar el ayuno. Se sugiere que el AI podría tener una baja adherencia a largo plazo. Wei et al. concluyó que era más fácil adherirse al AI que a una DHC, en cambio Zhang et al. determinó que el AI no tiene una adherencia superior a una dieta con restricción calórica y que además en algunos estudios previos el abandono de los sujetos que realizaron AI llegó hasta el 40% (21,22).

Borgundvaag et al. indicó que la adherencia era una limitación considerable ya que la mayoría de los estudios tenía una duración de 1-24 semanas por lo que la determinación de la adherencia a largo plazo era incierta (23).

Por último, Elortegui et al. precisó que a corto plazo (<3 meses) los porcentajes de adherencia para ADA eran 71,7-98%, para A5:2 73,5-98% y para ATR 83-89%. A largo plazo (>3 meses) la adherencia generalmente era menor, siendo entre el rango de 8 y 73%. En resumen, la evidencia actual sugiere que el AI puede tener una baja adherencia a largo plazo, pero similar a la de una DHC a corto plazo (5,24).

## **5.1 Antropometría**

En diversos metaanálisis se observó que mediante el AI se produjo una reducción del peso corporal en comparación con personas que no realizaron ninguna restricción.

También se detectó mayor pérdida de peso en comparación con DHC. Los estudios de Liu et al. y de Borgundvaag et al. detectaron mayores pérdidas de peso que con una DHC, en concreto una pérdida de 1,91Kg y 1,89Kg respectivamente mayor, tanto a corto como largo plazo. Sin embargo, otros estudios determinaron que la pérdida de peso a largo plazo fue la misma (23,25).

El metaanálisis de Wei et al. comparó el AI con las anteriores dietas y además incorporando el ejercicio. La pérdida de peso de AI en comparación con el ejercicio fue la misma. No existen muchos estudios que analicen esta comparación, por lo que se requiere más investigación para poder llegar a una conclusión determinante (26).

Por otro lado, Elortegui et al. estudió los diferentes tipos de ayuno y su efecto en la disminución del peso corporal, señalando que las diferencias en el peso

utilizando diferentes tipos de ayuno no eran clínicamente significativas, por tanto, cualquier tipo de ayuno era válido para conseguir una pérdida de peso. Además, este metaanálisis y el de Zheng et al. determinaron que con el AI se consigue la misma disminución de peso que con una DHC (24,27).

El estudio de Cochrane incluyó 7 estudios con una muestra de 224 pacientes para estudiar el impacto del AI sobre el peso corporal. Este también señaló una mayor reducción del peso corporal a corto plazo en individuos que llevaron a cabo el AI en comparación tanto a los que hicieron una dieta no restrictiva como a los que realizaron una DHC, pero sin observar efectos cuando el seguimiento era de medio plazo. Cabe destacar que la clasificación GRADE determinó una evidencia científica baja (5).

Por otro lado, se analizó el efecto del AI sobre el PC y IMC, aunque se encontraron resultados heterogéneos.

La gran mayoría de metaanálisis no observaron mejorías en el IMC de los pacientes que realizaron AI. El estudio de Cochrane incluyó 4 estudios con una muestra de 115 pacientes en los que se observaron pequeñas diferencias en la comparación de AI con dieta no restrictiva y DHC, pero estos resultados no fueron clínicamente relevantes, a causa también de la gran heterogeneidad de los estudios (5).

En cuanto al PC, algunos estudios determinaron que con el AI se producían mayores disminuciones que con una DHC como en los estudios de Enríquez et al. y Zhang et al. pero otros como el de Wei et al. observaron los mismos cambios. El estudio de Cochrane concluyó que no había diferencias significativas sobre el efecto de AI en el PC, debiéndose una vez más a la gran heterogeneidad de los estudios (5,21,22).

Algunos metaanálisis estudiaron la relación de AI con la pérdida de masa magra y grasa. Enríquez et al. y Liu et al. observaron mayores pérdidas de masa grasa con el AI, con una media de pérdida de 1.40Kg en comparación con una dieta sin restricción alimentaria. El estudio de Zeng et al. determinó una disminución de los porcentajes tanto de masa grasa como de masa magra. En cambio, Wei et al. determinó que la pérdida de masa grasa y magra era la misma que una DHC o que realizar ejercicio. El estudio de Cochrane no realizó ningún apunte sobre el porcentaje de pérdida de masa magra o grasa con el AI (5,21,22,25,26,27).

## 5.2 Perfil lipídico

El análisis de la relación del AI sobre la mejoría del perfil lipídico en humanos mostró, una vez más, resultados no homogéneos.

Así pues, algunos metaanálisis observaron que el CT disminuye en el grupo de pacientes que realizó AI, pero no fue una reducción clínicamente significativa; otros como el estudio de Borgundvaag et al. y Wei et al. no observaron cambios en ningún parámetro del perfil lipídico en comparación con una dieta sin restricciones, ni con DHC, ni con ejercicio. No obstante, Zhang et al. sí determinó que había diferencias en los niveles de CT; los pacientes con AI conseguían una reducción significativa de los niveles de CT en comparación con DHC (21,22,23,25,26).

El estudio de Cochrane consideró que el AI reducía de forma favorable el CT en comparación con personas que no realizaban restricciones. Cuando se comparó con DHC a corto plazo hubo diferencia en los niveles de CT, pero cuando la comparación fue a medio plazo no se observaron diferencias entre los grupos (5).

Respecto al cLDL, la gran mayoría de metaanálisis llegaron a la misma conclusión que el informe de Cochrane, no se observaron cambios en la comparación de AI respecto a personas que no hiciesen restricciones, o a personas realizando DHC. Enríquez et al. hizo referencia al estudio de Catenacci et al, el cual fue el único en observar mayor disminución en los niveles de cLDL en la 8ª semana post intervención; de todas formas, estos resultados no fueron considerados clínicamente significativos (5,21,28).

Los resultados sobre los niveles de cHDL fueron parecidos a los del cLDL. No se percibieron cambios entre las personas que realizaron AI y las personas que no hacían restricciones o que realizaban una DHC. Sin embargo, Enríquez et al. sí describió una reducción significativa de los niveles de cHDL en comparación con una dieta hipocalórica en 6 meses, con una diferencia de media estandarizada de  $-0.12$ . Pero añadió que estos resultados no se observaban en intervenciones de 12 meses (5,21).

En cuanto a los TG, Cochrane determinó que no hay diferencia en la comparativa de AI con dieta no restrictiva o DHC. Solo el metaanálisis de Zhang et al.

determinó reducciones significativas en los niveles de TG en comparación con DHC (5,22).

Finalmente, en la actualidad hay pocos ensayos que incluyan el estudio del AI sobre los niveles de Apo-B y Lp(a). Un estudio realizado en el año 2013 en practicantes del ayuno en Ramadán determinó que tanto Apo-B como Lp(a) mostraron reducciones en reposo y durante la práctica de ejercicio. A causa de la falta de evidencia científica sobre el impacto del AI en estos parámetros, los resultados no son considerados clínicamente significativos (29).

### **5.3 Metabolismo glucídico**

Otros parámetros a tener en cuenta en las enfermedades CV son el metabolismo glucídico de los pacientes. La evidencia científica del AI sobre el metabolismo glucídico es también limitada. El estudio de Wei et al. no determinó que hubiera diferencias en la GA, insulina en ayunas o HbA1c entre las personas que realizaron AI en comparación con personas que no realizaron dieta, las que realizaron DHC o incluso ejercicio. Cochrane también determinó que no hay diferencias entre estos grupos sobre los valores de GA o HbA1c en comparación con DHC. No hizo referencia al impacto de AI en la insulina en ayunas (5,26).

El estudio de Borgunvaad et al. determinó diferencias en la HbA1c con una reducción media de 0.11%, pero esta diferencia no fue declarada como clínicamente significativa. En cambio, el estudio de Liu no observó diferencias en la HbA1c, pero sí reducciones en los niveles de GA en comparación con personas que no realizaron ayuno, con una diferencia media ponderada de  $-4.08$  mg/dL (23,25).

El metaanálisis de Zeng et al. concluyó que con el uso de AI no se producían diferencias sobre el metabolismo glucídico (27).

### **5.4 Presión arterial**

Actualmente la evidencia sobre el impacto del AI en la PA también es limitada.

Cochrane incluyó 5 estudios con una muestra de 201 pacientes y determinó que solo se observaron reducciones favorables para las personas que realizaron AI

en los niveles de PAS en comparación con personas que no realizaron dieta restrictiva, con una diferencia media de -4.47 mmHg. Pero, no se observaron diferencias significativas en PAS cuando la comparación fue con DHC y tampoco hubo diferencias significativas en ninguna de las comparativas sobre la PAD. Además, hubo cierta heterogeneidad por la variedad de los diseños de los estudios (5).

El metaanálisis de Wei et al. no observó diferencias entre los grupos de AI con dieta no restrictiva, DHC o con ejercicio. Además, los estudios de Zeng et al., Liu et al. y Borgundvaag et al. determinaron directamente que no había cambios en la PA de los pacientes que realizaron AI (23,25,26,27).

## **5.5 Marcadores inflamatorios**

Algunos estudios como el de Wei et al. estudiaron el impacto del AI sobre algunos marcadores inflamatorios que pueden afectar sobre las enfermedades CV. Este metaanálisis concluyó que el AI provocaba reducciones en los niveles de PCR en suero comparado con una DHC a corto plazo, con una diferencia media de -2.06mg/L. Pero en cuanto a los niveles de interleucina 6 (IL-6), interleucina 8, interleucina 10, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa (TNF - $\alpha$ ) no se encontraron diferencias entre el AI y una DHC a corto y largo plazo (26).

La evidencia actual sobre el efecto de AI en marcadores inflamatorios es muy limitada, es por esto que se ha decidido buscar otros artículos que no cumplen los criterios de inclusión. A modo de ejemplo, el estudio de cohortes de Negm et al. estudió a 80 pacientes que realizaban Ramadán, pero no se observaron cambios significativos en la PCR respecto a cuando dejaron de ayunar (30).

Sin embargo, en el estudio de cohortes de Abdullah et al. sí que se observaron diferencias en los niveles de PCR, produciéndose un aumento significativo en el grupo control en comparación con los sujetos que realizaban ayuno por Ramadán, pero añadió que estos cambios probablemente eran a consecuencia de alteraciones en el sueño, patrones alimentarios, la restricción calórica generada al haber franjas de alimentación y a la realización de ejercicio. También, el estudio de Aksungar et al. encontró niveles significativamente más bajos de PCR, IL-6 y homocisteína (31,32).

Un ensayo aleatorizado controlado de 28 sujetos en el año 2020 realizado por Zouhal et al. también observó cambios significativos en parámetros inflamatorios. Este ensayo observó descensos de PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$  que se produjeron a mediados de Ramadán y se mantuvieron sin cambios hasta el final del Ramadán, y 21 días después (33).

## 6. DISCUSIÓN

Actualmente la evidencia disponible sugiere que el AI puede ser un método útil para perder peso, pero sin tener ventajas sobre una dieta hipocalórica.

Las enfermedades CV están asociadas a múltiples factores de riesgo, como el sobrepeso y obesidad, la resistencia a la insulina, niveles elevados de glucosa en sangre, dislipemias e hipertensión arterial. Esta revisión sistemática sugiere que el AI podría ser una estrategia para la pérdida de peso a corto plazo. Y en un futuro, para mejorar parámetros cardio metabólicos, como el: CT, cLDL, cHDL, TG, PAS, PAD, GA, HbA1c y PCR y, por tanto, tener un efecto positivo sobre las enfermedades CV, pero sin obtener mayores beneficios que con una DHC. Aun y así la significancia clínica de estos resultados debe ser más estudiada (5).

El parámetro más estudiado es el peso corporal, viéndose una pérdida de peso mayor en comparación con DHC de hasta 1,91Kg. En general se observa a corto plazo una mayor reducción del peso corporal con el AI, aunque otros estudios determinaron que con AI se observa la misma pérdida de peso que con una DHC a largo plazo (5,23,25,27).

También se ha estudiado si el AI puede superar los beneficios del ejercicio sobre el peso corporal, observándose una pérdida de peso igual en los sujetos que realizaron AI en comparación con los que realizaron ejercicio sin dieta o ejercicio con AI. Otro metaanálisis que quiso observar si existían mayores beneficios con un tipo de ayuno o con otro, acabó concluyendo que las reducciones de peso en cada tipo de ayuno eran similares por lo que no habría diferencias en los beneficios que pueden aportar cada uno de ellos. Es importante destacar que existe poca evidencia científica que investigue sobre este aspecto, por lo que se requieren más estudios (24,26).

Es probable que el principal mecanismo fisiopatológico del AI para conseguir una pérdida de peso sea la reducción del total de calorías consumidas (aproximadamente una reducción del 25-30% de las calorías totales) a causa de las limitaciones en las franjas horarias de ingesta (21).

Otro parámetro en el cual existe poca evidencia científica fue el impacto de AI sobre el porcentaje de masa magra y grasa. Enríquez et al. y Liu et al. observaron mayores pérdidas de masa grasa con AI, con una media de pérdida superior de 1,40Kg en comparación con una dieta no restrictiva. Enríquez et al. añadió que hay estudios que muestran que, con una DHC, el 25% de la reducción de peso es de tejido magro, pero con AI se consigue conservar esta masa magra. Por otro lado, un estudio determinó que las pérdidas de masa grasa y magra eran las mismas que con una DHC o con la realización de ejercicio. Se observaron también pequeñas diferencias sobre el IMC y PC entre el AI y dietas no restrictivas o DHC. Pero los resultados sobre masa magra, masa grasa, IMC y PC no son concluyentes debido a la gran heterogeneidad de los estudios y la falta de evidencia científica (5,21,25,27).

La misma observación puede hacerse en cuanto al impacto de AI sobre el perfil lipídico. Algunos metaanálisis observaron diferencias en los niveles de CT, pero otros consideraron que esas diferencias no eran significativas o simplemente no observaron cambios. Cochrane sí consideró que el AI reducía los niveles de CT en comparación con dietas no restrictivas o con DHC a corto plazo, pero cuando se comparaba con DHC a medio-largo plazo esas diferencias dejaban de observarse (5,21,22,23,25,26).

Tampoco hubieron cambios en los niveles de cLDL y cHDL en la mayoría de los metaanálisis y en los niveles de TG los resultados una vez más fueron heterogéneos. Generalmente no se observaron cambios sobre los TG, a excepción del estudio de Zhang et al. que sí observó reducciones significativas cuando se comparaba con una DHC (5,21,22,28).

Los resultados obtenidos anteriormente sobre la mejoría de la concentración de lípidos plasmáticos, principalmente CT, y también la pérdida de peso podrían explicarse a través de los procesos metabólicos que ocurren durante el ayuno. En período de ayuno, la concentración de glucosa disminuye, de forma que se utilizan las reservas de glucógeno del hígado, activando la gluconeogénesis. Cuando se agotan las reservas de glucosa y glucógeno, el organismo busca otra vía de combustible, los

ácidos grasos. La oxidación de los ácidos grasos o lipólisis comienza en el tejido adiposo después de 12 h de ayuno. Posteriormente se cambia la oxidación de estos ácidos grasos por la movilización de grasa en forma de cetonas derivadas de ácidos grasos, siendo las cetonas el principal sustituto de la glucosa para el organismo. Este proceso favorece la mejora de la resistencia a la insulina y la reducción de la cantidad de masa grasa, factores que podrían estar implicados en la mejora de parámetros lipídicos y antropométricos. (21).

Algunos estudios se han centrado en el efecto del AI sobre el metabolismo glucídico y la PA. Actualmente no se dispone de mucha evidencia que estudie esta relación. En cuanto al metabolismo glucídico, una vez más, y por la heterogeneidad de los estudios no se han determinado resultados concluyentes, ya que algunos metaanálisis observaron mayores disminuciones de GA y HbA1c, pero otros no determinaron diferencias en GA, HbA1c e insulina en ayunas en comparación con DHC o dietas sin restricciones. Los resultados tampoco fueron concluyentes en cuanto a PA, ya que algunos estudios observaron mejorías principalmente en PAS, pero, en cambio, otros determinaron que no existían diferencias en comparación con DHC o dietas sin restricciones (5,23,25,26,27).

Por último, se estudió si el AI afectaba a marcadores de inflamación. La cantidad de ensayos que investigan esta relación es, de nuevo, limitada, por lo que se ha decidido incluir estudios que no cumplen los criterios de inclusión. El AI en algunos estudios disminuyó los niveles de PCR en suero comparándolos con los obtenidos con DHC a corto plazo o durante el mes de Ramadán. Así por ejemplo el estudio de Wei et al. acabó determinando que no existían diferencias significativas en los marcadores inflamatorios estudiados. Otros estudios también realizados en Ramadán observaron que los niveles de IL-6 y TNF- $\alpha$  también disminuyeron a los 15 días de realizar el rito y se mantuvieron sin cambios 21 días después del mes. En concreto el estudio de Zouhal et al. concluyó que existía una correlación positiva entre la pérdida de peso, el IMC y las concentraciones de TNF- $\alpha$  tras el Ramadán. Algunos mecanismos potenciales que podrían explicar estas disminuciones de algunos marcadores inflamatorios son las disminuciones de peso e IMC a través de una restricción calórica. La evidencia actual sugiere que las restricciones calóricas que causan pérdida de peso están relacionadas con la mejora de las concentraciones de

TNF- $\alpha$  y la expresión génica la cual puede estar mediada por la señalización de NF-kB (26,30,31,32,33).

Es necesario destacar que el AI tiene importantes contraindicaciones en niños, embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, ancianos frágiles, personas con inmunodeficiencia, y sobre todo en personas que tengan riesgo o sufran un trastorno alimentario (7).

El uso de AI como nueva forma de alimentación ha incrementado su popularidad durante los últimos años, ya sea por sus beneficios como estrategia para perder peso recomendada por un especialista, como por recomendación de los medios de comunicación, famosos o entrenadores deportivos. Existen algunos estudios que indican que el AI favorece conductas inapropiadas como vómitos autoinducidos, episodios de atracones y uso de laxantes en personas con trastornos alimentarios que utilizan AI. Por tanto, es importante no recomendar el AI en estos pacientes y buscar alternativas de estrategias alimentarias (7,19,20,38).

Durante la realización de esta revisión sistemática se han encontrado varias limitaciones que son importantes destacar a la hora de poder desarrollar unas conclusiones. En primer lugar, los estudios sobre el AI son relativamente recientes y ello conlleva que la cantidad de estos con un buen nivel de evidencia científica sean insuficientes. Por otro lado, la muestra de los ensayos controlados que existen en la actualidad es muy limitada, por ello se seleccionaron metaanálisis y revisiones sistemáticas que englobasen múltiples estudios y de esta manera utilizar una muestra de sujetos significativa. De hecho, algunos metaanálisis incluyeron en sus discusiones que la muestra era pequeña y limitada, como son los estudios de Zheng et al. Y Zhang et al., que disponían de 6 estudios con un total de 351 participantes y 11 estudios con un total de 705 participantes respectivamente. Además, los ensayos controlados incluidos en los diferentes metaanálisis utilizados disponían de muestras muy variables. También, es importante destacar que el tiempo de ayuno que realizaban los sujetos en la mayoría de los casos fue insuficiente. En los estudios enfocados en el Ramadán solo se analizaba el mes en el se realizaba el ritual. En algunos metaanálisis la intervención duró de 3 a 6 meses considerándose de largo plazo, tan solo los estudios de Enríquez et al. y Zhang et al llegaron a 12 meses de seguimiento. Los estudios inferiores a 3 meses, siendo la mayoría, se consideraban de corto plazo, en algunos casos se llegó a incluir AI de mínimo 2 semanas (21,22,27).

Aun escogiendo tipos de estudios con una alta evidencia científica, la mayoría de los resultados eran estadísticamente no significativos a causa de la no homogeneidad de algunas variables en la etapa basal de los participantes: género, peso inicial, estado diabético, entre otras. También hubo heterogeneidad en los criterios de inclusión sobre los diferentes tipos de ayuno, en la gran mayoría de estudios se incluían todos sin diferenciar ADA, A5:2 o ATR ni el plan dietético en ninguno de los grupos de las intervenciones. Como consecuencia se determinó que la evidencia científica era baja.

Otra limitación considerable es que actualmente no existen estudios que investiguen el papel del AI sobre eventos CV como ictus, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca, o en general mortalidad CV (5).

Actualmente en las guías disponibles de diferentes organismos, como OMS, SEEDO o AACE/ACE no se recomienda el AI como estrategia para la pérdida de peso o para la mejora de parámetros CV. En general se habla de los beneficios que puede aportar una restricción calórica y una mejora en la calidad de los alimentos consumidos (menos azúcares libres, más fibra y cereales integrales, menos grasa trans y saturadas y más mono y poliinsaturadas, etc.) (34,35,36,37).

Finalmente, la adherencia es un parámetro muy importante en el estudio de dietas ya que puede ser crucial para obtener resultados y/o atribuir los beneficios encontrados a la dieta. Los metaanálisis que contemplaban la adherencia de los sujetos al AI determinaron que esta fue heterogénea. Algunos estudios observaron que la adherencia era muy buena y otros observaron múltiples bajas en los grupos que realizaron AI. En general se determinó que a largo plazo la adherencia disminuía, sin poder ser valorada de forma objetiva ya que la mayoría de los estudios no superaban las 24 semanas de intervención. A corto plazo se determinó que la adherencia podía ser en torno al 71,7-98% de los sujetos (5,21,22,23,24).

En definitiva, se requieren más estudios que clarifiquen los efectos del AI sobre las enfermedades y parámetros cardio metabólicos para poder realizar unas recomendaciones a la población.

## 7. CONCLUSIONES

En conclusión, la evidencia actual sugiere que el AI es una técnica eficaz más principalmente para perder peso a corto plazo. Pero no se ha observado mayor disminución sobre CT, cLDL, cHDL, TG, PAS, PAD, GA, HbA1c y PCR en comparación con una DHC. Así mismo, con la evidencia actual no se puede afirmar que con el AI haya cambios significativos sobre PC, IMC, Apo-B, Lp(a), insulina en ayunas, IL6 y TNF- $\alpha$ . Considerando las limitaciones, la gran heterogeneidad y que las muestras de pacientes no eran significativas en algunos ensayos, se requieren de más estudios aleatorizados y homogeneizados de mayor longevidad para poder generar nueva evidencia sobre la dieta AI.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- 1- Morales M, Collado E, Peraita I, Llopis A, Soriano JM. Intermittent Fasting and the Possible Benefits in Obesity, Diabetes, and Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2021;13(9):3179.
- 2- Carlson AJ, Hoelzel F. Apparent prolongation of the life span of rats by intermittent fasting. *J Nutr*. 1946;31:363-75.
- 3- Stewart WK, Fleming LW, Robertson PC. Massive obesity treated by intermittent fasting. A metabolic and clinical study. *Am J Med*. 1966;40(6):967-86.
- 4- Marjolein P, Elske L, Petra G, Hildo J, Mattijs E, Hanno P. Intermittent fasting. Visceral and ectopic fat. *Elsevier*. 2023;21:307-319.
- 5- 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;1(1):CD013496.
- 6- Choi JH, Cho YJ, Kim HJ, Ko SH, Chon S, Kang JH, et al. Effect of Carbohydrate-Restricted Diets and Intermittent Fasting on Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension Management: Consensus Statement of the Korean Society for the Study of Obesity, Korean Diabetes Association, and Korean Society of Hypertension. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31(2):100-122.
- 7- Li Z, Heber D. Intermittent Fasting. *JAMA*. 2021;326(13):1338.

- 8- Wang X, Yang Q, Liao Q, Li M, Zhang P, Santos HO, et al. Effects of intermittent fasting diets on plasma concentrations of inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2020;79-80:110974.
- 9- Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. 2019;11(10):2442.
- 10- Zhu S, Surampudi P, Rosharavan B, Chondronikola M. Intermittent fasting as a nutrition approach against obesity and metabolic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23(6):387-394.
- 11- World Health Organization (20 febrero 2023). Cardiovascular diseases. Disponible: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- 12- Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022;14(3):631.
- 13- Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, et al. Intermittent Fasting in Cardiovascular Disorders-An Overview. *Nutrients*. 2019;11(3):673.
- 14- Freire R. Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*. 2020;69:110549.
- 15- Crupi AN, Haase J, Brandhorst S, Longo VD. Periodic and Intermittent Fasting in Diabetes and Cardiovascular Disease. *Curr Diab Rep*. 2020;20(12):83.
- 16- Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(9):435.
- 17- Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2021;41:333-361.
- 18- Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. 2015;73(10):661-74.
- 19- Cuccolo K, Kramer R, Petros T, Thoennes M. Intermittent fasting implementation and association with eating disorder symptomatology. *Eat Disord*. 2022;30(5):471-491.
- 20- Ganson KT, Cuccolo K, Hallward L, Nagata JM. Intermittent fasting: Describing engagement and associations with eating disorder behaviors and

psychopathology among Canadian adolescents and young adults. *Eat Behav.* 2022;47:101681.

- 21- Enríquez A, San Mauro I, Garicano E, Camina MA. Effectiveness of an intermittent fasting diet versus continuous energy restriction on anthropometric measurements, body composition and lipid profile in overweight and obese adults: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(7):1024-1039.
- 22- Zhang Q, Zhang C, Wang H, Ma Z, Liu D, Guan X, et al. Intermittent Fasting versus Continuous Calorie Restriction: Which Is Better for Weight Loss? *Nutrients.* 2022; 14(9):1781.
- 23- Borgundvaag E, Mak J, Kramer CK. 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(3):902-911.
- 24- Elortegui P, Rolands MR, Eldridge AL, Kassis A, Mainardi F, Lê KA, et al. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restricted eating for weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2023;31 Suppl 1:9-21.
- 25- Liu L, Chen W, Wu D, Hu F. Metabolic Efficacy of Time-Restricted Eating in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(12):3428-3441.
- 26- Wei X, Cooper A, Lee I, Cernoch CA, Huntoon G, Hodek B, et al. Intermittent Energy Restriction for Weight Loss: A Systematic Review of Cardiometabolic, Inflammatory and Appetite Outcomes. *Biol Res Nurs.* 2022;24(3):410-428.
- 27- Zeng L, Li HR, Liu MW, Rao WM, He QQ. Effects of intermittent fasting on cardiometabolic risk factors in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2022;31(4):642-659.
- 28- Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(9):1874-83.
- 29- Hammouda O, Chtourou H, Aloui A, Chahed H, Kallel C, Miled A, et al. Concomitant effects of Ramadan fasting and time-of-day on apolipoprotein AI, B, Lp-a and homocysteine responses during aerobic exercise in Tunisian soccer players. *PLoS One.* 2013;8(11):e79873.

- 30- Negm M, Bahaa A, Farrag A, Lithy RM, Badary HA, Essam M, et al. Effect of Ramadan intermittent fasting on inflammatory markers, disease severity, depression, and quality of life in patients with inflammatory bowel diseases: A prospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):203.
- 31- Abdullah K, Al-Habori M, Al-Eryani E. Ramadan Intermittent Fasting Affects Adipokines and Leptin/Adiponectin Ratio in Type 2 Diabetes Mellitus and Their First-Degree Relatives. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1281792.
- 32- Aksungar FB, Topkaya AE, Akyildiz M. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(1):88-95.
- 33- Zouhal H, Bagheri R, Ashtary-Larky D, Wong A, Triki R, Hackney AC, et al. Effects of Ramadan intermittent fasting on inflammatory and biochemical biomarkers in males with obesity. *Physiol Behav.* 2020;225:113090.
- 34- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract.* 2016;22 Suppl 3:1-203.
- 35- World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022. World Health Organization. Regional Office for Europe.
- 36- Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24.
- 37- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25):S102-38.
- 38- Cuccolo K, Kramer R, Petros T, Thoennes M. Intermittent fasting implementation and association with eating disorder symptomatology. *Eat Disord.* 2022;30(5):471-491.