



Universidad Pública de Navarra  
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Facultad de Ciencias de la Salud  
Osasun Zientzien Fakultatea

Trabajo Fin de Grado / Gradu Bukaerako Lana

Grado en Enfermería / Eizaintzan Gradua

# Efectos del ayuno intermitente en enfermedades distintas de la obesidad: revisión sistematizada

Andrea Olaverri Ojer

Director(a)/Zuzendaria:  
Francisco C. Ibañez Moya

Pamplona/Iruñea

mayo, 2022

## RESUMEN

**Antecedentes:** Desde el año 1960 el ayuno intermitente (AI) se ha considerado una estrategia potencialmente exitosa para el tratamiento de diferentes enfermedades como es la obesidad y sus comorbilidades. Sin embargo, poco se sabe sobre el efecto de esta intervención en otras enfermedades cuya prevalencia está incrementando.

**Objetivos:** Este trabajo pretende revisar la literatura científica existente acerca del efecto del AI sobre el impacto metabólico y fisiológico en patologías diferentes a la obesidad. **Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada en la base de datos de PudMed de estudios publicados hasta noviembre de 2021, subdividida en tres condiciones patológicas; diabetes tipo 2 (DM2); síndrome metabólico (SM) y enfermedades oncológicas (EO). **Resultados:** Se incluyeron 9 artículos, que fueron clasificados en las tres condiciones antes señaladas. Para la DM2 los resultados obtenidos fueron una mejora del peso, de los niveles de HbA1c y de la calidad de vida. Para el SM hubo una mejora de sus biomarcadores, cambios en la microbiota intestinal y una autofagia, y para las EO, una pérdida de peso, cetosis y autofagia, así como una menor expresión de genes promotores de tumores y mayor de genes supresores. **Conclusiones:** El principal hallazgo del presente estudio fue que el AI tiene efectos clínicos prometedores en relación con las tres enfermedades estudiadas. Sin embargo, algunos resultados fueron clínicamente insignificantes, dada la heterogeneidad entre estudios; la corta duración y el pequeño tamaño muestral, por lo que es necesario la realización de futuros ensayos clínicos para obtener resultados concluyentes.

*Palabras clave:* ayuno intermitente; diabetes tipo 2; síndrome metabólico; enfermedades oncológicas y efecto.

Número de palabras del documento: 11040

## ABSTRACT

**Background:** Since 1960, intermittent fasting (IF) has been considered a potential strategy for the treatment of different diseases such as obesity and its comorbidities. However, little is known about the impact of this intervention on other diseases that are increasing in prevalence. **Objectives:** This work aims to review the existing scientific literature on the effect of IF on the metabolic and physiological impact on pathologies other than obesity. **Methodology:** A systematized bibliographic search was carried out in the PudMed database of studies published up to November 2021, subdivided into 3 pathological conditions; type 2 diabetes (DM2); metabolic syndrome (MS) and oncological diseases (OD). **Results:** Nine articles were included, which were classified in the in the aforementioned diseases. For DM2, the results obtained were an improvement in weight, HbA1c levels and in quality of life. For MS, there was an improvement in its biomarkers, changes in the intestinal microbiota and autophagy, and for OD, weight loss, ketosis and autophagy, reduction of tumor-promoting genes and increase of suppressor genes. **Conclusions:** The main finding of the present study was that IF has promising clinical effects in relation to the three diseases considered. However, some results were clinically insignificant, due to the heterogeneity between studies; the short duration and the small sample size, so it is necessary to perform future clinical trials to obtain conclusive results.

*Keywords:* intermittent fasting; type 2 diabetes; metabolic syndrome; oncological diseases and effect.

## Índice

1.	Introducción/Antecedentes/Justificación .....	1
1.1	Ayuno intermitente .....	1
1.2	Bases metabólicas del ayuno intermitente .....	3
1.3	Efectos de la práctica del ayuno intermitente.....	6
1.4	Antecedentes.....	7
1.5	Justificación.....	8
1.6	Metabolismo de las enfermedades a estudio .....	9
1.6.1	Diabetes tipo 2 .....	9
1.6.2	Síndrome metabólico .....	10
1.6.3	Enfermedades oncológicas.....	10
2.	Objetivos.....	11
2.1	Objetivo general.....	11
2.2	Objetivos específicos.....	11
3.	Material y métodos .....	11
3.1	Estrategia de búsqueda .....	11
3.2	Criterios de inclusión .....	12
3.3	Criterios de exclusión .....	12
3.4	Selección de estudios .....	13
4.	Resultados y discusión.....	13
4.1	El ayuno en el tratamiento de la diabetes tipo 2.....	14
4.1.1	Características de los estudios.....	14
4.1.2	Análisis cualitativo.....	15
4.1.3	Efectos adversos .....	17
4.1.4	Discusión.....	18
4.2	El ayuno en el tratamiento del síndrome metabólicos .....	19
4.2.1	Características de los estudios.....	20
4.2.2	Análisis cualitativo.....	22
4.2.3	Efectos adversos .....	23
4.2.4	Discusión.....	24
4.3	El ayuno en el tratamiento de enfermedades oncológicas.....	25
4.3.1	Características de los estudios:.....	26
4.3.2	Análisis cualitativo.....	28
4.3.3	Efectos adversos .....	29
4.3.4	Discusión.....	30
5.	Conclusiones .....	31
6.	Bibliografía .....	32
7.	Anexos .....	36

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Ejemplos de programas de ingesta de alimentos según el protocolo de ayuno intermitente (Nowosad & Sujka, 2021).....	2
<b>Tabla 2.</b> Resumen de los efectos del AI en pacientes con diabetes tipo 2. (ADF: <i>alternate-day fasting</i> ).....	14
<b>Tabla 3.</b> Resumen de los efectos del AI en pacientes con síndrome metabólico. (ADF: <i>alternate-day fasting</i> ; TRF: alimentación con restricción de tiempo) .....	20
<b>Tabla 4.</b> Resumen de los efectos del AI en relación con enfermedades oncológicas. (AI + KD: Ayuno intermitente + Dieta cetogénica; TRF: alimentación con restricción de tiempo) .....	26
<b>Tabla S 1:</b> Estudios sobre los distintos tipos de AI en pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2 (AI: ayuno intermitente; CER; <i>continous energy restriction</i> ). .....	37
<b>Tabla S 2:</b> Estudios sobre los distintos tipos de AI en pacientes diagnosticados con síndrome metabólico. (AI: <i>ayuno intermitente</i> ; CER; <i>continous energy restriction</i> ; TRF: <i>alimentación con restricción de tiempo</i> ; GC: <i>grupo control</i> ). .....	40
<b>Tabla S 3:</b> Estudios sobre los distintos tipos de AI en pacientes diagnosticados con enfermedades oncológicas o con factores de riesgo para su desarrollo. (AI: <i>ayuno intermitente</i> ; KD: <i>ketosis diet</i> ; RM: <i>resonancia magnética</i> ).....	45

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Simulación de las respuestas dinámicas de hormonas y sustratos durante un periodo de ayuno de 24 horas. Los valores están relativizados en función de los valores máximos. (Xu et al., 2011).....	4
<b>Figura 2.</b> Genes y factores de transcripción que regulan el metabolismo durante el AI. (Bhoumik & Rizvi, 2021).....	5
<b>Figura S 1</b> Diagrama de flujo seguido para la búsqueda y selección de documentos relacionados con el AI y sus efectos en la diabetes tipo 2 (DM2), el síndrome metabólico (SM) y el cáncer. ....	36

## 1. INTRODUCCIÓN/ANTECEDENTES/JUSTIFICACIÓN

Actualmente el ayuno intermitente (AI) está considerada una práctica popular; sin embargo, esta intervención dietética no es nueva en la historia de la humanidad. Ha formado parte de diferentes culturas y religiones durante muchos años. Se ejercía en determinadas fechas para fortalecer el cuerpo y el alma, para purificar y liberar al ser humano del sufrimiento, de modo que se alcanzara el equilibrio entre lo físico y lo emocional. Desde el punto de vista científico se ha sugerido el AI como un complemento terapéutico, por los potenciales beneficios que tiene sobre la salud.

Conocer los efectos metabólicos y fisiológicos de este tipo de intervención dietética y su aplicación en humanos puede ser interesante en la práctica clínica, ya que el actual estilo de vida y la dieta en particular son factores determinantes para el desarrollo de diferentes tipos de enfermedades. (Nencioni et al., 2018)

### 1.1 Ayuno intermitente

El AI o "*intermittent fasting*" es un término que describe una estrategia dietética basada en alternar periodos de alimentación con periodos de ayuno en los que la ingesta calórica o bien está muy restringida o bien es nula durante intervalos de tiempo determinados. Es decir, con periodos de abstinencia voluntaria de los alimentos. Dicho de una forma simplificada, es un método de privación calórica que promueve el uso de la energía almacenada en el propio cuerpo sin llegar a la desnutrición. (Morales-Suarez-varela et al., 2021; Venegas-Borsellino et al., 2018)

El AI abarca una diversidad de regímenes (Tabla 1) que varían según la duración, la frecuencia y el momento en el que se lleve a cabo, ya que pueden tener diferentes efectos. Estos regímenes dietéticos normalmente consisten en periodos de ayuno diario inferiores a 24 horas o en un ayuno semanal de 2 días consecutivos o no consecutivos. Esta última modalidad se denomina **5:2**, ya que se asociada a la restricción

energética durante dos días interrumpidos a la semana, seguidos de una alimentación *ad libitum*<sup>1</sup> durante los 5 días restantes. (Horne, 2020; Morales-Suarez-varela et al., 2021; Nowosad & Sujka, 2021)

**Tabla 1.** Ejemplos de programas de ingesta de alimentos según el protocolo de ayuno intermitente (Nowosad & Sujka, 2021)

Tipo de protocolo	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Ayuno en días alternos (ADF)	<i>Ad libitum</i>	25% kcal	<i>Ad libitum</i>	25% kcal	<i>Ad libitum</i>	25% kcal	<i>Ad libitum</i>
Alimentación con restricción de tiempo (TRF)	16-20 h de ayuno, 4-8 h de alimentación	16-20 h de ayuno, 4-8 h de alimentación	16-20 h de ayuno, 4-8 h de alimentación	16-20 h de ayuno, 4-8 h de alimentación	16-20 h de ayuno, 4-8 h de alimentación	16-20 h de ayuno, 4-8 h de alimentación	16-20 h de ayuno, 4-8 h de alimentación
Ayuno completo en días alternos (CADF)	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i> / 24 h ayuno	<i>Ad libitum</i>	<i>Ad libitum</i>	24 horas de ayuno

El primer tipo de AI es el que se efectúa en días alternos (también llamado CADF o *complete alternate-day fasting*). En él se combinan días de ayuno, restringiendo totalmente la ingesta de alimentos para no aportar calorías, con días de alimentación, durante los cuales se come *ab libitum*. Dentro de este régimen existe una variante llamada ayuno en días alternos o ADF (*alternate-day fasting*) en la que permiten consumir entre un 20% - 25% de la demanda energética durante los días de ayuno, pudiéndose hacer tanto en días consecutivos, como en días no consecutivos. (Nowosad & Sujka, 2021; Patterson & Sears, 2017)

El segundo tipo de AI es la alimentación restringida en el tiempo (también llamada TRF o *time-restricted feeding*), en el que se permite consumir comidas con cierto valor energético durante un período entre 4 y 12 horas y que se denomina “ventana de alimentos”. Lo más habitual es comer dentro de un intervalo de 8 horas y realizar el ayuno durante las 16 horas siguientes. (Nowosad & Sujka, 2021)

Por último, el resto de los tipos de AI están relacionados con la cultura religiosa, ya que son restricciones dietéticas realizadas con fines espirituales, como son el ayuno del cristianismo ortodoxo (durante el periodo llamado *Cuaresma*) o del islamismo (en

<sup>1</sup> Expresión procedente del latín que significa “a placer” o “a voluntad”

una etapa denominada *Ramadán*). Este último consiste en una restricción dietética desde el amanecer hasta el atardecer, es decir, periodos de ayuno de 12 a 14 horas, durante el mes considerado sagrado. (Patterson & Sears, 2017)

El AI es una práctica dietética alternativa a la Restricción Calórica Continua (RCC) o *Continuous Energy Restriction* (CER), bien conocida por tener efecto sobre la reducción de peso corporal. Sin embargo, la pérdida ponderal de peso no es su único efecto, sino que se acompaña de otros potenciales beneficios para la salud, con independencia de la pérdida del peso. En general se está acumulando suficiente evidencia científica de que es un método relativamente eficaz y seguro, además de una posible herramienta para la prevención de enfermedades crónicas prevalentes en la actual sociedad occidental. (Horne, 2020)

Para conocer los beneficios que tiene el AI primero es necesario conocer las respuestas metabólicas, celulares y fisiológicas que acompañan a la restricción de energía durante un periodo de tiempo.

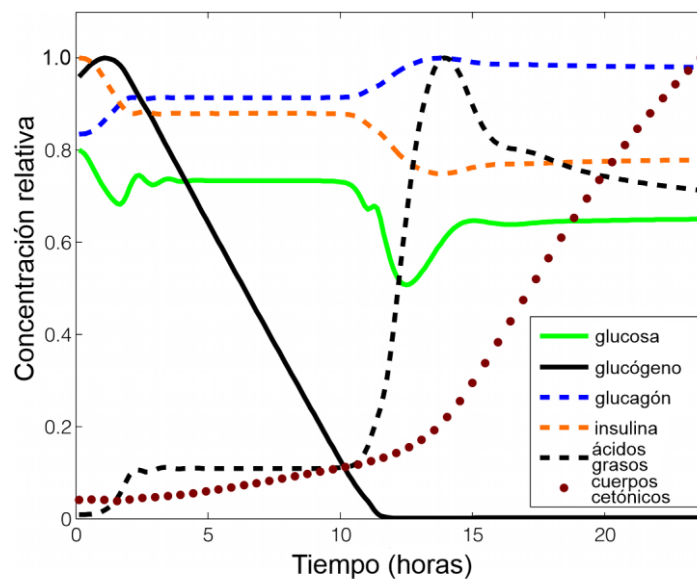
## **1.2 Bases metabólicas del ayuno intermitente**

El AI implica cambios metabólicos, como es la generación de energía y metabolitos. Cuando comienza la privación energética, se reducen los niveles de glucosa sanguínea, durante las 10-14 horas siguientes se produce un vaciamiento de los depósitos de glucógeno hepáticos para generar energía. A partir de las 10 horas se estimula el proceso catabólico de la grasa, degradando los triacilglicéridos (TG) en ácidos grasos y glicerol. Estos ácidos grasos son liberados a la circulación y transportados a los hepatocitos donde se da el proceso conocido como cetogénesis, la producción de cuerpos cetónicos ( $\beta$ -hidroxibutirato, con un papel anticatabólico, dado que contribuye a preservar la masa muscular, y el acetoacetato). Estos cuerpos cetónicos no solo son una fuente de energía para las neuronas, ya que atraviesan la barrera hematoencefálica, sino que también contribuyen a la regulación de la expresión de las proteínas que tienen efecto sobre el metabolismo. (de Cabo & Mattson, 2019)



Por otro lado, la glucemia sigue estable debido al aumento de glucagón, hormona con acción antagónica a la insulina. Esta hormona es la encargada de evitar las hipoglucemias, aumentando la glucosa sanguínea utilizando los niveles hepáticos de glucagón. También se produce el aumento de la glucosa por gluconeogénesis a partir de sustratos como el glicerol, el lactato o la alanina. (de Cabo & Mattson, 2019). La figura 1 resume todos estos cambios metabólicos durante un periodo de ayuno de 24 horas.

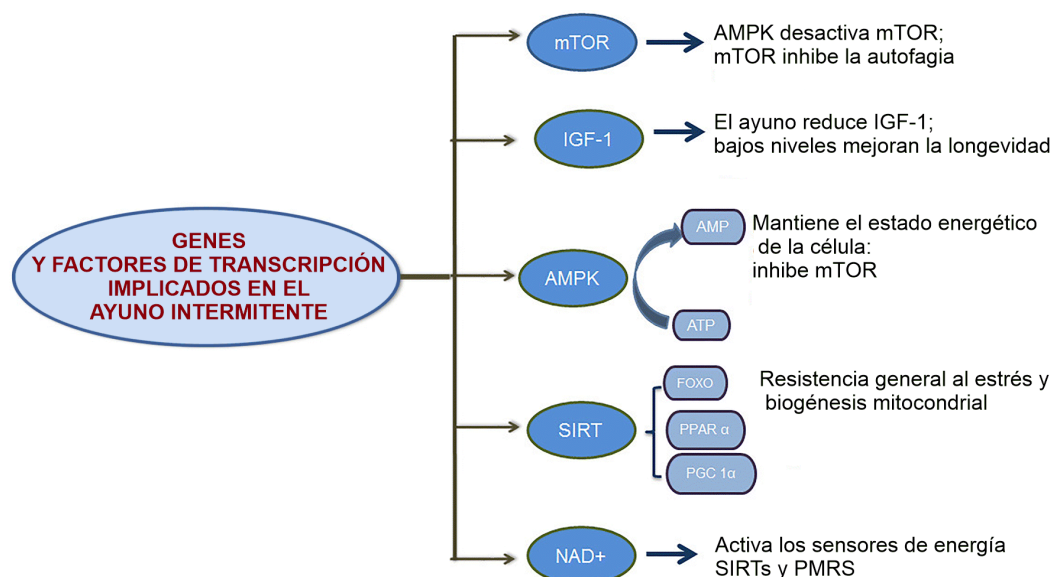
Todos estos procesos metabólicos dan lugar a una respuesta sistémica como es el descenso de los niveles de la insulina y de la glucosa, el aumento de los niveles de glucagón y cuerpos cetónicos, el descenso de los niveles de IGF-1 y leptina y el aumento de adiponectina. De forma concomitante se estimula la lipólisis, lo que produce una movilización y metabolización constante de grasas, y el aumento de la actividad de la somatotropina, captando proteínas para mantener la masa muscular y preservar la fuerza muscular. (Nencioni et al., 2018).



**Figura 1.** Simulación de las respuestas dinámicas de hormonas y sustratos durante un periodo de ayuno de 24 horas. Los valores están relativizados en función de los valores máximos. (Xu et al., 2011)

Los genes y los factores que están involucrados en los procesos metabólicos del AI (figura 2) son los siguientes (Bhoumik & Rizvi, 2021):

- El AMPK (*AMP activated protein kinase*) que se activa cuando la energía disminuye, se encarga de transformar el ATP en AMP manteniendo la energía en las células e inhibiendo el mTOR (*mammalian target of rapamycin*) que dificulta que se dé la autofagia.
- El IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) disminuye y esto mejora la longevidad, ya que es un factor de crecimiento.
- Las SIRT (sirtuinas) son unas proteínas que promueven la supervivencia celular, previene la apoptosis, cuando los niveles de estrés están moderadamente elevados, es decir, en situaciones que la concentración de O<sub>2</sub> en el cuerpo y nutrientes están baja, activa FOXO (*Forkhead box O*), PPAR $\alpha$  (*peroxisome proliferator activated Receptor  $\alpha$* ) y PGC1 $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1  $\alpha$* ), los factores que estimulan la cetogénesis, glucoagénesis, catabolismo proteico y la resistencia al estrés, respectivamente.
- Y, por último, está el NAD<sup>+</sup> que se encarga de activar los sensores de energía de bajada como son los SIRT y PMRS (*plasma membrane redox system*).



**Figura 2.** Genes y factores de transcripción que regulan el metabolismo durante el AI. (Bhoumik & Rizvi, 2021)

La respuesta del organismo al AI tiene que ver con los niveles circulantes de glucosa, insulina, glucagón, adrenalina y hormonas de crecimiento. Todos los factores citados anteriormente captan las modificaciones de los correspondientes niveles y activan la respuesta celular permitiendo al cuerpo hacer frente a la disminución de los niveles de glucosa durante el ayuno. Lo primero que sucede es la sensibilización del AMPK, que estimula la producción de ATP, a continuación, este se transforma en AMP y el NAD<sup>+</sup> a NADH, esto está relacionado con los bajos niveles de proteínas y ácidos grasos porque se encarga de la supresión del mTOR, dando así una inhibición de la síntesis de proteínas y estimulando la autofagia. Se mejora por lo tanto la longevidad estimulada por la resistencia al estrés y modulada por el balance energético.(Bhoumik & Rizvi, 2021) Por lo que se llega a una resistencia al estrés, una inhibición de la síntesis de proteínas, una activación del metabolismo de la glucosa y los lípidos, una biogénesis mitocondrial y por lo tanto a una supervivencia celular, previniendo enfermedades neurodegenerativas y evitando daños y toxicidad a las células sanas. (Bhoumik & Rizvi, 2021; de Cabo & Mattson, 2019)

### **1.3 Efectos de la práctica del ayuno intermitente**

La diabetes tipo 2 (DM2), la hipertensión arterial, determinadas enfermedades neurológicas, cardiovasculares y cancerosas, están relacionadas con el proceso de envejecimiento y la obesidad. El AI puede modular los procesos metabólicos de esas enfermedades y mejorar el resultado funcional. Desde el año 1960 el AI se ha considerado como una práctica exitosa para ser un posible tratamiento de las mencionadas enfermedades. (Bhoumik & Rizvi, 2021; Mattson et al., 2017; Morales-Suarez-varela et al., 2021) Dicho de otra forma, el consumo excesivo de alimentos modifica el metabolismo del organismo de forma que se desencadenen alteraciones como pueden ser la resistencia insulínica o la acumulación excesiva de grasa visceral.

Desde el punto de vista clínico algunos de los potenciales efectos beneficiosos del AI serían los siguientes (Horne et al., 2015):

1. Durante el periodo de ayuno se movilizan las reservas de grasa corporal para obtener energía mediante la lipólisis. La metabolización de la grasa se acompaña de una pérdida de tejido adiposo y de una reducción de los niveles plasmáticos de triacilglicéridos, mejorando así el perfil lipídico.
2. El estrés nutricional generado por el ayuno tiene efectos sobre la reparación celular, ya que se produce la biogénesis mitocondrial, que es la creación de mitocondrias, y su optimización funcional de la respuesta metabólica.
3. Tras 16-20 h de ayuno en una situación de DM2, disminuye la glucemia y se reduce la hiperinsulinemia.
4. Se promueve la liberación de noradrenalina y orexina aumentando el rendimiento cognitivo, reduciendo también concentraciones de factor neurotrófico derivado del cerebro.
5. Mejora la plasticidad neuronal y facilita la producción de cuerpos cetónicos, que son neuroprotectores por el aumento de la transmisión de las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina).
6. Disminuye la respuesta inflamatoria, ya que se reducen sus marcadores, facilitando además el descanso del tracto gastrointestinal por la menor motilidad.
7. Y, por último, y uno de los objetivos que se persigue con el AI, es la estimulación de la autofagia celular, que consiste en un proceso catabólico en el que los orgánulos defectuosos son secuestrados en vesículas, liberados dentro de los lisosomas para su descomposición, dando lugar a nuevos orgánulos. Por lo tanto, el AI sería un proceso de reciclaje y de aumento de la reparación celular.

#### **1.4 Antecedentes**

Desde el punto de vista científico se conocen los efectos del ayuno en la salud a raíz el denominado experimento de Minnesota (EE UU), estudio realizado entre el 27 de mayo de 1944 y el 20 de octubre de 1945, y publicados sus resultados en el 1950.

Este experimento consistió en someter a 36 hombres sanos<sup>2</sup> a una situación de restricción alimentaria severa (*semi-starvation*), en observar sus respuestas psicofisiológicas y posteriormente realimentarlos de nuevo. Fue la primera investigación científica que mostraba los efectos fisiológicos y psicológicos de la inanición y la realimentación en la especie humana. (Kalm & Semba, 2005) Con todo esto se demostró que hubo una adaptación por parte del cuerpo humano a esa nueva situación, llegando a destacar la mutabilidad del mismo. Fue útil entre otras cosas porque se llegó a la conclusión de que la dieta podría tener un gran efecto en las funciones vitales básicas.

Desde el año 1960 se ha considerado una estrategia exitosa para el tratamiento de algunas enfermedades como es la obesidad y sus comorbilidades, pero no solo tiene como consecuencia una regulación del peso, sino que también se han encontrado beneficios en otro tipo de enfermedades, como la esclerosis múltiple, dado que la dieta es uno de los factores protectores. Por otro lado, las principales causas de muerte en los países desarrollados están vinculadas a la obesidad. Esto conlleva a que la prevalencia de las comorbilidades y enfermedades crónicas, como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares, también aumenten. Por tanto, con el presente trabajo se pretende encontrar la evidencia científica que demuestren los beneficios del AI en otros procesos patológicos crónicos distintos de la obesidad. (Morales-Suarez-varela et al., 2021)

### **1.5 Justificación**

Dada la importancia que ha tomado estos últimos años la práctica del AI puede ser importante conocer este tipo de intervención y los beneficios terapéuticos que tiene sobre la salud de las personas, ya que, puede tener repercusiones sobre el aspecto clínico. Además, la actual sociedad humana consume alimentos al menos 3 veces al día y, en algunas culturas, existe una tendencia a la ingesta excesiva de comida, lo que incrementa el riesgo de morbilidades metabólicas cuando se asocia a un estilo de vida sedentario. Esta práctica dietética podría ser una solución en el tratamiento

---

<sup>2</sup> Objetores de conciencia de confesión adventista a los que se prometió redención de penas si se prestaban voluntariamente al experimento.

de algunas enfermedades o una práctica preventiva para mejorar la calidad de vida de ciertas personas. (Mattson et al., 2017)

Por todo lo antes expuesto, el presente trabajo de fin de grado se centrará en el análisis de los efectos de esta nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de enfermedades diferentes a la obesidad, ya que se ha constatado que en esta enfermedad sí que existen potenciales beneficios considerables. Las enfermedades que se van a estudiar van a ser la DM2, el cáncer y el síndrome metabólico, pues los resultados del AI sobre estas no son tan concluyentes.

## **1.6 Metabolismo de las enfermedades a estudio**

Para poder comprender los efectos del AI en las diferentes patologías elegidas para la presente revisión, se considera necesario comentarlas brevemente.

### **1.6.1 DIABETES TIPO 2**

Desde el punto de vista metabólico y fisiológico una ingesta excesiva de energía produce cambios importantes en el funcionamiento del cuerpo humano. Se aumentan los niveles de glucosa circulante y de ácidos grasos, lo que promueve el estrés oxidativo del musculo esquelético, oxidando sus células, afectando a sus funciones e incluso dañándolas. También se produce una lipólisis del tejido graso que contrarresta los efectos de la insulina por la modificación de la transducción de señales de sus receptores en los tejidos. Estos ácidos grasos libres en el plasma tienen que ser almacenados y se produce una hiperplasia de adipocitos, creando así un depósito de grasa ectópico en el hígado, pero también en el músculo esquelético y en el músculo cardíaco. Todo esto da lugar a que disminuya la captación celular de la glucosa y que, al no poder ser aprovechada por la falta de receptores insulínicos, se produzca un aumento de la glucogenólisis hepática.

Una vez instaurada la diabetes, la lipotoxicidad y el estrés oxidativo de las células limitan la función secretora de las células  $\beta$  y promueven la pérdida progresiva de su función, secretar insulina, y el aumento de la resistencia a la insulina en los tejidos

dando lugar, por lo tanto, a la consiguiente hiperglucemia. (Morales-Suarez-varela et al., 2021)

#### 1.6.2 SÍNDROME METABÓLICO

Fisiológicamente el SM actúa de la misma forma que el metabolismo de la DM2, ya que esta pertenece al conjunto de alteraciones metabólicas que engloba esta enfermedad. Es un diagnóstico clínico que identifica a una población con elevado riesgo cardiovascular. Se considera que una persona tiene este síndrome si presenta dos o más de los siguientes criterios:

- Obesidad central: circunferencia de la cintura mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres.
- Triglicéridos séricos en ayunas: mayor de 150 mg/dL
- Lipoproteínas de alta densidad: inferiores a 40 mg/dL en hombres y a 50 mg/dL en mujeres.
- Presión arterial: mayores a 130/85 mmHg
- Glucemia en ayunas: superior a 100 mg/dL

#### 1.6.3 ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS

El cáncer es una enfermedad que se presenta cuando las células cancerosas adquieren la capacidad de multiplicarse y diseminarse por todo el organismo sin control. El proceso de división de las células está regulado por una serie de mecanismos, para mantener un número celular equilibrado, si se produce un daño en las células, que no puede ser reparado, se da una autodestrucción celular, que impide que el daño sea heredado por las células siguientes. Entre estos mecanismos se encuentran los oncogenes, que son necesarios para la proliferación normal y, por otra parte, los oncosupresores que frenan la proliferación. Cuando estos mecanismos fallan y sufren mutaciones, se inicia una división descontrolada que da lugar a los tumores malignos. Así pues y de todo lo expuesto, la intervención dietética en las mencionadas enfermedades podría ser crucial tanto para reducir los efectos de las mismas como para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de las personas afectadas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general**

Revisar de forma sistematizada la evidencia científica sobre el impacto metabólico y fisiológico del ayuno intermitente en patologías diferentes a la obesidad.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Conocer el impacto de practicar el ayuno intermitente en pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2.
2. Conocer el impacto de practicar el ayuno intermitente en pacientes con riesgo de desarrollar o diagnosticados de síndrome metabólico.
3. Conocer el impacto de practicar el ayuno intermitente en pacientes con riesgo de padecer o diagnosticados de cáncer.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para alcanzar los objetivos del presente trabajo se ha llevado a cabo una amplia búsqueda bibliográfica siguiendo las recomendaciones propuestas por la declaración de PRISMA, según un artículo científico realizado por Page et al. (2021), sobre el impacto del AI en algunas enfermedades concretas, llevada a cabo durante octubre y noviembre de 2021. Esta bibliografía se ha clasificado en 3 situaciones, tratando grupos poblacionales diferentes, trabajando sobre el impacto en pacientes con DM2, síndrome metabólico y enfermedades oncológicas. La búsqueda se realizó en la base de datos PudMed® (National Library of Medicine, EE UU) por varios motivos: es una base de acceso libre, de manejo intuitivo, y por ser la base de datos específica de ciencias de la salud. Para ello se siguieron diferentes estrategias y combinaciones de palabras clave.

### **3.1 Estrategia de búsqueda**

Para facilitar la elaboración de la estrategia de búsqueda se ha elaborado la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el impacto de practicar el ayuno intermitente en pacientes con patologías distintas de la obesidad?



Esta pregunta permite delimitar y definir las necesidades de información, haciendo una búsqueda más eficiente, y con ella se han realizado 3 búsquedas.

La primera revisión sobre el AI se realizó para la búsqueda específica de documentos relacionados con la DM2 mediante los siguientes términos clave:

*“intermittent fasting”, diabetes, “type 2 diabetes”, effect*

En la segunda búsqueda se identificaron documentos relacionando el AI con el síndrome metabólico. Para ello se utilizaron estas palabras clave:

*“intermittent fasting”, metabolic, syndrome, “metabolic syndrome”*

Por último, la tercera revisión bibliográfica se centró en obtener documentos sobre el impacto del AI en tratamiento de cáncer y se efectuó con las siguientes palabras:

*“intermittent fasting”, oncology, radiotherapy, chemotherapy*

Por otro lado, para delimitar la búsqueda se han construido varias *“keyword strings”* combinando las palabras clave, con el uso de comillas y sin la utilización de operadores booleanos.

### **3.2 Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión tomados en cuenta para la consiguiente utilización de los estudios fueron los siguientes:

- Documentos escritos en inglés y publicados en los últimos 5 años
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis
- Ensayos clínicos y estudios observacionales basados en intervenciones con humanos
- Disponibilidad de texto completo

### **3.3 Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión tomados en cuenta para esta revisión fueron los siguientes:

- Libros, resúmenes de congresos y editoriales
- Documentos en otros idiomas

- Documentos escritos con más de 5 años de antigüedad
- Estudios en cultivos celulares y ensayos clínicos en modelos animales
- Estudios exclusivamente centrados en la obesidad o las enfermedades cardiovasculares

### **3.4 Selección de estudios**

Tras realizar las diferentes búsquedas, se siguió el mismo patrón para el cribado de los artículos. Primero se revisaron los documentos leyendo el título y el resumen para comprobar si cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente se leyó el texto completo de los artículos seleccionados por el primer cribado. Para esta tarea se utilizó la herramienta de Zotero, vers 5.0.96 (*Corporation for Digital Scholarship, 2021*), un gestor bibliográfico que facilitó el proceso de selección y manejo de los artículos seleccionados.

En la primera búsqueda, de los 7 artículos que se recuperan sobre la DM2, solo 3 cumplieron los criterios de inclusión. Con respecto a las siguientes búsquedas, de los 8 artículos recuperados en PubMed sobre el síndrome metabólico, solo 5 cumplieron los requisitos de inclusión y de los 6 artículos rescatados sobre el cáncer solo 1 cumplió los criterios, además de un artículo recuperado de la búsqueda del SM, que se utilizó tanto para el mismo, como para las enfermedades oncológicas, por recoger información interesante sobre la relación del SM y el cáncer. Por tanto, para la elaboración de este trabajo se utilizaron un total de 9 artículos, uno de ellos utilizado tanto para el SM como para el cáncer. Las estrategias de búsqueda completas se pueden encontrar en el apartado de Anexos.

## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En el anexo se tabulan la relación de estudios recopilados en la presente revisión sistematizada. La tabla S1 recoge los tres estudios seleccionados para el tratamiento de pacientes con DM2, la tabla S2 incluye los cinco estudios seleccionados para el tratamiento del síndrome metabólico y la tabla S3 recopila los dos estudios enfocados a las enfermedades oncológicas.

## 4.1 El ayuno en el tratamiento de la diabetes tipo 2

La principal causa de muerte en los países desarrollados es la obesidad, la cual se acompaña de otras enfermedades crónicas, como son las enfermedades cardiovasculares y la DM2. (de Cabo & Mattson, 2019). La ingesta excesiva de energía durante largos períodos de tiempo induce a la cronificación de la hiperglucemia y a la hiperlipemia, las cuales promueven la pérdida progresiva de las funciones hepática y pancreática características de la DM2. (Morales-Suarez-varela et al., 2021). Una de las posibles intervenciones para controlar clínicamente las complicaciones de la diabetes es el AI. En la presente revisión se han identificado 3 estudios de intervención en personas con DM2 (tabla S1). En la tabla 2 se resumen los efectos favorables y desfavorables de dichos estudios según el tipo de AI utilizado.

**Tabla 2.** Resumen de los efectos del AI en pacientes con diabetes tipo 2. (ADF: *alternate-day fasting*) (elaboración propia)

Tipo de AI	Efectos favorables	Efectos desfavorables
ADF en días consecutivos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reducción de peso, grasa y perímetro de la cintura</li><li>• Reducción de la HbA1c</li><li>• Disminución del apetito</li><li>• Mejora en la calidad de vida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riesgo incrementado de hipoglucemia</li><li>• Riesgo de hiperglucemias, si hay mal control de medicación</li></ul>
ADF en días no consecutivos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Reducción de peso, perímetro de la cintura y grasa</li><li>• Reducción de la HbA1c y los lípidos plasmáticos durante el ayuno</li><li>• Mejora la calidad de vida</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alteración de la HbA1c a los 24 meses del comienzo de la dieta</li><li>• Riesgo incrementado de hipoglucemia</li></ul>

### 4.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

De los 3 estudios seleccionados para conocer el impacto del AI en la DM2, todos son ensayos clínicos aleatorizados, controlados y no ciegos, a excepción del realizado por Carter et al. (2019), donde no se especificó si el personal de investigación y los participantes conocían el tipo de intervención al que estaban asignados.

La duración de los estudios fue variable. El que tuvo una mayor duración fue el realizado por Carter et al. (2019), en el que la intervención duró 12 meses y la evaluación

se realizó a los 24 meses. Por su parte, los estudios de Corley et al. (2018) y Carter et al. (2016) coinciden en su duración, ya que se efectuaron durante 12 semanas.

La edad media de los participantes en los 3 estudios fue de  $61.0 \pm 7.5$  años. Para la elección de los participantes todos los estudios coincidieron en que los voluntarios debían estar diagnosticados de DM2, tener obesidad o sobrepeso ( $IMC >25$ ) y, además, en los tres estudios se incluyeron pacientes que estuvieran en tratamiento antidiabético mediante agentes hipoglucemiantes como la metformina o la insulina (Corley et al. 2018; Carter et al., 2016 Carter et al. 2019).

Para efectuar las investigaciones se compararon diferentes tipos de ayuno. Carter et al. (2016) consideraron una dieta hipocalórica de 400-600 kcal diarias, administrada durante dos días a la semana, y una alimentación habitual en los siguientes 5 días. Similar fue la intervención de Carter et al. (2019), si bien con una pequeña diferencia en cuanto a la energía diaria y a los días en los que se siguió el AI. En la fase de ayuno se proporcionaron 500-600 kcal diarias y se especificó que el AI se debía llevar a cabo en días no consecutivos. Por su parte, Corley et al. (2018) compararon en el mismo estudio el AI, en días consecutivos y no consecutivos, con una dieta diaria de 500-600 kcal, para ambos grupos experimentales.

Las tasas de abandono de las intervenciones variaron según el estudio considerado. En todos ellos hubo voluntarios que no llegaron al final de los ensayos, tanto en los grupos de intervención como en los de control. La razón mayoritaria fue la pérdida durante el seguimiento. Es decir, nada relacionado con el incumplimiento de la dieta, ya que no se registran efectos adversos graves relacionados con el tipo de intervención.

#### 4.1.2 ANÁLISIS CUALITATIVO

De los estudios seleccionados para mostrar el impacto del AI en las personas con DM2, en el que se registró la mayor pérdida ponderal fue en el de Carter et al. (2016). Se apreció un descenso desde  $99 \pm 16$  kg hasta  $94 \pm 16$  kg ( $P = 0.6$ ) cuando los pacientes se sometieron a una dieta diaria de 500-600 kcal durante 12 semanas. El AI se

realizó durante dos días consecutivos, combinado con una alimentación habitual en los 5 días siguientes. Así mismo, y con respecto a la pérdida de peso, en los estudios restantes también se apreciaron una reducción, pero sin una gran diferencia entre las distintas intervenciones. En el estudio de Carter et al. (2019) se señaló una reducción de 3.9 kg ( $P < 0.001$ ) durante el periodo de la intervención. Por su parte, en el ensayo realizado por Corley et al. (2018), con pacientes que estaban sometidos a un AI siguiendo una dieta diaria de 500-600 kcal, tanto en el grupo con un ayuno prescrito en días no consecutivos como en el grupo con el ayuno en días consecutivos, hubo una pérdida de peso de unos 0.5 kg ( $P = 0.65$ ). En general, y con independencia del tipo de AI aplicado, todas las intervenciones propiciaron una reducción de peso y la consiguiente pérdida de grasa corporal y la mejora del perímetro de la cintura, ya que esa grasa visceral se estaría utilizando como fuente de energía.

Por otro lado, en el estudio de Carter et al. (2019) se mostró que el AI tiene una función importante en la regulación de los niveles de diferentes proteínas del metabolismo de los lípidos, aumentando así la lipólisis de los triacilglicéridos, lo que hace que disminuyan los niveles de estos en plasma ( $P < 0.001$ ). Esto es beneficioso para el control de la glucemia, ya que aumenta la productividad de las células  $\beta$  al incrementar la formación de cuerpos cetónicos y reducir el estrés oxidativo que se da para conservar la masa magra.

Otro de los resultados en que coinciden los tres estudios fue la reducción de los niveles de HbA1c. No obstante, los valores registraron pequeñas diferencias. Por ejemplo, en el estudio de Carter et al. (2019), donde la dieta diaria proporcionó 500-600 kcal durante dos días no consecutivos a la semana y en los 5 días restantes una dieta normal, se produjo una reducción de un  $0.5 \pm 0.1$  %. Este valor apenas difiere con el recogido por Corley et al. (2018) para el grupo sometido al AI en días no consecutivos, ya que el descenso fue de  $0.7 \pm 1.4$ %. Por otro lado, la reducción registrada en el estudio de Carter et al. (2016), basada en una intervención de 400-600 kcal/día durante dos días a la semana, fue de un  $0.7 \pm 0.9$  ( $P < 0.001$ ). Que fue prácticamente

similar a la obtenida por Corley et al. (2018) en el grupo con una dieta de 500-600 kcal/día en días consecutivos, donde se redujo un  $0.6 \pm 1.8$  %.

En este punto hay que recordar que la prueba de la HbA1c refleja el nivel medio de glucosa en la sangre durante los dos o tres últimos meses. Que disminuya significa que la glucosa se mantiene estable durante ese periodo, sin grandes picos de hiper o hipoglucemias. En el estudio de Carter et al. (2019), basado en un AI con aporte diario de 500-600 kcal durante dos días no consecutivos a la semana y una dieta normal durante los 5 días restantes, se evaluó el nivel de este marcador, al comienzo de la intervención, a los 3, a los 12 y a los 24 meses de la intervención. En esa última fecha se señaló un nivel de  $7.6 \pm 0.2$  %, el cual fue estadísticamente diferente ( $P < 0.001$ ) con respecto a los niveles basales ( $7.3 \pm 0.1$  %), a los recogidos a los 3 meses ( $6.7 \pm 0.1$  %) y a los 12 meses ( $6.9\% \pm 0.1$ ). Esto significa que la intervención dietética tendría que prolongarse en el tiempo para poder mantener el control de la HbA1c y, por tanto, el nivel de la glucosa plasmática.

Aún con todas estas modificaciones, únicamente en uno de los tres estudios se recogieron los cambios percibidos por los participantes sobre su calidad de vida. Fue en el estudio realizado por Corley et al. (2018), en el que se señaló una variación de 6.0 [0.66 (95% CI 0.48, 0.85);  $P = 0.020$

#### 4.1.3 EFFECTOS ADVERSOS

De acuerdo con los estudios incluidos en la presente revisión sistematizada, el AI no solo proporcionaría efectos potencialmente favorables para la salud, sino también se sufriría una serie de efectos adversos. Por ejemplo, en el estudio de Corley et al. (2018) se produjeron un total de 35 eventos hipoglucémicos en 7 de los 18 participantes asignados al AI en días consecutivos y unos 20 eventos en 8 participantes de los 19 que realizaron el AI en días no consecutivos. Es decir, que el riesgo de hipoglucemia durante la fase de ayuno fue de 1.54 (95% CI 0.35–6.11) con una  $P = 0.51$ . Por su parte, en el estudio de Carter et al. (2016), cuyos pacientes estaban con tratamiento hipoglucemiante, se exacerbaron los episodios de hipoglucemia. Ello obligó a realizar cambios en la medicación pautada.

#### 4.1.4 DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en la presente revisión, se observa que el AI parece tener un impacto favorable en la prevención y el control de la DM2. Así, por ejemplo, se apreció una reducción tanto en el peso corporal como en los niveles de HbAc1 y de los lípidos plasmáticos. No obstante, y en relación con estos dos últimos parámetros, los resultados no pueden considerarse concluyentes dada la heterogeneidad de los estudios realizados. Por ejemplo, el número de participantes varió de 41 a 137, se analizaron diferentes tipos de AI y la evaluación también distó de parecerse entre los estudios. No obstante, los que sí pueden aceptarse como concluyentes fueron la pérdida ponderal de peso y la mejora de la percepción de la calidad de vida, independientemente del tipo de ayuno prescrito. Ambas modificaciones están interrelacionadas, pues con una reducción en el peso los participantes se sienten mejor con ellos mismos y, por lo tanto, mejora su percepción de la calidad de vida.

En general los sujetos siguieron las dietas con un buen cumplimiento durante los periodos de intervención dietética y la incidencia de los efectos desfavorables de la dieta, como la hipoglucemia o hiperglucemia, fue mayoritariamente atribuida a un mal control de la medicación. Con un ajuste de tratamiento farmacológico los efectos disminuyeron y, además, no se registraron efectos adversos relacionados con la dieta. Esto se puede atribuir a que los participantes conocían la intervención prescrita, por ser todos los estudios de etiqueta abierta.

La presente revisión pone de manifiesto ciertas limitaciones en los estudios. Por ejemplo, se apreció cierta heterogeneidad en los diferentes ensayos en cuanto a la duración, al número de participantes y al tipo de intervención dietética. Al ser un tema que ha comenzado a suscitar interés recientemente, aún son insuficientes los ensayos sobre el AI. Es por ello que los estudios incluidos en la presente revisión se limitaron a comparar los efectos del AI con los de las dietas basadas en restricciones calóricas. Aún con todas estas limitaciones, el aspecto positivo es que los estudios son relativamente actuales. Estas comparaciones con el grupo CER, que se realizaron en los estudios, dieron como resultado que no existen diferencias significativas entre

los efectos del AI y los de la restricción de energía continua. Así se puso de manifiesto también en un estudio realizado por Li et al (2017), donde una restricción energética de 300 kcal diarias durante 7 días consecutivos resultó igual de eficaz que las intervenciones basadas en el AI consideradas en la presente revisión. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que el seguimiento de los voluntarios se efectuó hasta los 4 meses y, por tanto, se necesitan estudios que confirmen los efectos durante tiempos más prolongados. Por otro lado, en el mencionado estudio de Li et al (2017), sus autores instan a la realización de nuevos ensayos que combinen periodos iniciales de ayuno más prolongados con protocolos de AI, para lograr así efectos más pronunciados en la salud.

En este punto de la discusión, y en relación con estudios científicos relacionados con la salud, resulta oportuno destacar el papel del profesional de enfermería. Por ejemplo, estos profesionales tienen capacidad para supervisar al paciente durante la intervención de la dieta, atender sus dudas tanto de la dieta como del tratamiento farmacológico, evaluar su estado nutricional y emocional durante todo el estudio, tener en cuenta cómo poder prevenir las complicaciones y verificar la adherencia de los participantes no solo a la dieta, sino también al tratamiento farmacológico de la diabetes.

#### **4.2 El ayuno en el tratamiento del síndrome metabólico**

El síndrome metabólico (SM), según la OMS, se caracteriza por ser una enfermedad que recoge un conjunto de alteraciones metabólicas constituidas por una obesidad central, una resistencia a la insulina, una presión arterial elevada y una dislipemia. Además, es un factor de riesgo significativo para desarrollar varios cánceres comunes, como son de hígado, colorrectal, mama y páncreas.

Los tratamientos farmacológicos convencionales, utilizados tanto para el control del SM como de algunas enfermedades oncológicas, parecen ser insuficientes. Por eso, un enfoque dietético basado en el AI puede proporcionar una oportunidad complementaria para manejar las citadas enfermedades.



En la Tabla S2 de los anexos se pormenorizan las características de los 5 estudios sobre el impacto del AI en pacientes con SM. En la tabla 3 se puede encontrar un resumen de los efectos, tanto favorables como desfavorables, de esta nueva práctica dietética y según el tipo de ayuno utilizado.

**Tabla 3.** Resumen de los efectos del AI en pacientes con síndrome metabólico. (ADF: *alternate-day fasting*; TRF: alimentación con restricción de tiempo) (elaboración propia)

Tipo de AI	Efectos favorables	Efectos desfavorables
ADF en días no consecutivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso, masa grasa visceral y total</li> <li>• Reducción de la resistencia insulínica</li> <li>• Aumento de las adipoquinas, leptinas y adinopectinas</li> <li>• Efectos antiinflamatorios sistémicos por disminución de sCD40L</li> <li>• Cambio en la microbiota intestinal</li> <li>• Mejora en el daño oxidativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cambios en presión arterial ni en el metabolismo glucídico</li> <li>• Aumento de la sensación de hambre</li> <li>• Mareo</li> <li>• Cefaleas</li> <li>• Nauseas</li> <li>• Alteración del patrón de sueño</li> </ul>
TRF: 16h de restricción (2 estudios con diferentes resultados) (Schroder et al., 2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de peso y la grasa</li> <li>• Disminución de la presión arterial, pero no significativa</li> <li>• Aumento de la calidad de vida</li> <li>• Reducción del riesgo cardiovascular</li> <li>• Sin cambios en los biomarcadores del SM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No efectos adversos relacionados con la dieta</li> </ul>
(Kunduraci & Ozbek, 2020)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de peso y la grasa</li> <li>• Disminución de los biomarcadores del SM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No efectos adversos relacionados con la dieta</li> </ul>
TRF: 14h de restricción (desde amanecer hasta atardecer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción del peso, circunferencia de la cintura y presión arterial</li> <li>• Aumento de las proteínas reguladoras de la resistencia insulínica</li> <li>• Mejora de la respuesta antidiabética, anticancerígena y antienvjecimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin efectos adversos por ser una práctica habitual para los participantes</li> </ul>

#### 4.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

En esta revisión sistematizada se incluyeron 5 estudios, todos ellos fueron ensayos clínicos a excepción de uno (Mindikoglu et al., 2020), el cual consistió en un estudio observacional prospectivo cuyos participantes tenían como práctica habitual una

dieta basada en el AI desde el amanecer hasta el atardecer. Los estudios realizados por Guo et al. (2021) y Kunduraci y Ozbek (2020) fueron ambos ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Por lo que respecta al estudio efectuado por Sundfor et al. (2018), éste fue también un ensayo clínico controlado y aleatorizado, pero en este estudio se especificó que fue de etiqueta abierta, es decir, no ciego. El último estudio a comentar fue un ensayo clínico controlado, pero no aleatorizado (Shroder et al., 2021).

Al igual que los ensayos centrados en la DM2, la duración de las diferentes intervenciones para tratar el SM fue heterogénea. El estudio más corto fue el de Guo et al. (2021), cuya intervención se extendió durante 8 semanas, es decir, 2 meses. Por el contrario, el más largo lo llevaron a cabo Sundfjør et al. (2018), ya que la intervención se prolongó durante 1 año. En este estudio los participantes se evaluaron a los 3 meses de empezar el tratamiento, a los 6 y a los 12 meses. Los estudios de Kunduraci y Ozbek (2020) y Schroder et al. (2021) tuvieron la misma duración, ya que se efectuaron durante 12 semanas, es decir, 3 meses. Con respecto al último estudio por comentar (Mindikoglu et al., 2020), la dieta se basó en un ayuno que se prolongó durante 4 semanas, es decir, 29 días consecutivos. La evaluación de los efectos se llevó a cabo al terminar el ayuno, a la cuarta semana, y a la semana siguiente de finalizar la intervención dietética.

La edad media de los participantes fue similar en los 5 estudios, pero en un intervalo entre 30 y 60 años. Los tipos de dieta que se probaron fueron diferentes. Aunque en tres estudios se prescribió una dieta TRF, hubo algunas diferencias entre ellos. Dos consistieron en un periodo de 16 h de ayuno seguido de 8 h con una dieta normal (Schroder et al., 2021) o con un 25% de restricción energética (Kunduraci y Ozbek, 2020). El estudio de Mindikoglu et al. (2020) consistió en un TRF basado en 14 h de ayuno, desde el amanecer hasta el atardecer. Y, por último, se investigó el AI en días no consecutivos con una dieta de 400/600 kcal/días. Es decir, una dieta con una reducción del 75% de energía, tanto en el estudio de Guo et al. (2021), como en el de Sundfjør et al. (2018).

La elección de los participantes coincidió en la mayoría de los estudios, ya que los criterios estuvieron relacionados con los principios del SM, que fueron los siguientes: obesidad abdominal con una circunferencia de la cintura mayor de 94 cm en hombres y mayor de 80 cm en mujeres; niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) menor de 40 mg/dL en hombres y menor de 50 mg/dL en mujeres; niveles de tensión arterial normales, es decir, por debajo de 130/85; triacilglicéridos elevados, nivel mayor de 150 mg/dL; niveles elevados de glucosa plasmática en ayunas, mayor de 100 mg/dL. A excepción del estudio de Schroder et al. (2021) donde los participantes fueron únicamente mujeres, obesas, con un estilo de vida sedentario y sin ninguna enfermedad. Por otro lado, solamente hubo dos estudios que incluyeron a pacientes que estaban con tratamiento hipoglucemiante para la diabetes, con metformina o insulina (Sundfjør et al., 2018 y Mindikoglu et al., 2020), con tratamiento para la hipertensión (Sundfjør et al., 2018) o para la hipergliceridemia (Mindikoglu et al., 2020)

Como es de esperar, existió una tasa de abandonos durante la intervención, sin embargo, en uno de ellos no se registró ninguna renuncia (Mindikoglu et al. 2020), ya que fue un estudio observacional y los participantes estaban habituados al tipo de dieta, al ser parte de su vida cotidiana. Por otro lado, en el resto de los estudios recogidos para el SM, sí que se registraron renunciaciones, en menor medida que en los estudios sobre la DM2 y normalmente, por pérdida de contacto o por no seguir el protocolo de estudio, aunque algunas de estas pérdidas se atribuyeron a dificultades relacionadas con el seguimiento de la dieta.

#### 4.2.2 ANÁLISIS CUALITATIVO

Todos los estudios coincidieron en la existencia de una pérdida de peso significativa para el grupo que tuvo el AI como dieta. El estudio donde se reflejó una mayor pérdida de peso fue en el de Kunduraci & Ozbek, (2020) con una reducción de  $8.27 \text{ kg} \pm 2.41 \text{ kg}$  y en el de Sundfjør et al. (2018), con poca diferencia al anterior,  $9 \text{ kg} \pm 5 \text{ kg}$ . En el resto de los estudios las cifras giraron en torno a  $-2.5 \text{ kg}$  y  $-3.5 \text{ kg}$ .

Con respecto a los efectos sobre los biomarcadores del SM hubo resultados contradictorios. En tres estudios (Kunduraci & Ozbek, 2020; Mindikoglu et al., 2020 y SundfØr et al., 2018) los valores de tensión arterial, triglicéridos y glucosa plasmática se vieron reducidas, mientras que en los estudios de Guo et al. (2021) y Schroder et al. (2021) no existieron mejoras con respecto a esos parámetros. Esto puede ser por la diferencia que existe entre los tipos de intervenciones, la duración y la elección de los participantes.

Se registraron cambios sobre las moléculas de señalización celular, como son las adipocinas, en 2 estudios (Guo et al., 2021 y Kunduraci & Ozbek, 2020), y en específico con un aumento de la adiponectina (de 19,89 µg /ml (IC 95 %, 10,03-29,74) a 30,54 µg/ml (IC 95 %, 22,72-38,37)), regulando así la sensibilidad de la insulina. Por otro lado, en el primer estudio (Guo et al., 2021), también se registró una disminución de la leptina, la adipocina que controla el apetito y que se suele mantener aumentada en las personas con SM.

Sin embargo, la percepción de la calidad de vida mejoró únicamente en uno de los estudios (Schroder et al., 2021) con  $P < 0.05$ , añadido, por otro lado, a un menor riesgo cardiovascular, con una reducción de un 12% en el grupo TRF: ( $15.6 \pm 1.8$  pre vs.  $13.8 \pm 1.8$  post intervención,  $P < 0.05$ ).

Cabe destacar que solo en el estudio de Guo et al. (2021) se evaluaron las modificaciones de la microbiota intestinal, apreciándose un incremento en las poblaciones de los Firmicutes ( $P=0.011$ ) y los Bacteroidetes ( $P=0.026$ ), los cuales tendrían un efecto protector contra los biomarcadores del SM

#### 4.2.3 EFFECTOS ADVERSOS

De acuerdo con las investigaciones de Kunduraci & Ozbek (2020), Mindikoglu et al. (2020) y Schroder et al. (2021) no se registraron efectos adversos con las dietas basadas en TRF, ya sea con ayunos tanto de 14 horas como de 16 horas. Por el contrario, en el estudio de ADF durante días no consecutivos se observó un aumento en la sensación de hambre (una puntuación de 4.7 a los 12 meses), así como mareos, cefaleas,

náuseas y un episodio de alteración del patrón de sueño. Todos estos efectos adversos se clasificaron como leves, y no se registró ningún efecto grave durante las intervenciones con el AI.

#### 4.2.4 DISCUSIÓN

Con respecto a los resultados obtenidos de la presente revisión, se observó que el AI produjo cambios en el metabolismo de las personas diagnosticadas de SM o con riesgo de desarrollar esta enfermedad. Se reveló la existencia de una pérdida ponderal importante y que fue beneficiosa para mejorar todos los marcadores de la enfermedad (tensión arterial, niveles sanguíneos de glucosa, triacilglicéridos y de la HbAc1). Coincidiendo estos resultados con los señalados por Wang et al. (2021), quienes efectuaron una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios sobre el AI y CER en pacientes con DM2 y SM. Sin embargo, y sobre estos últimos parámetros, existen contradicciones entre los estudios elegidos. Esto puede atribuirse a la heterogeneidad de los mismos. En ellos se estudiaron diferentes tipos de AI (ADF en días no consecutivos y TRF de 14 h y 16 h), con distinta duración y con diferente evaluación. La inclusión de participantes también varió de un estudio a otro (uno de los estudios se basó únicamente en mujeres). Todos los cambios apreciados sugieren que el AI puede tener un impacto clínico importante en el manejo del SM, si bien las diferencias entre los estudios deberán tenerse en cuenta y verificarse exhaustivamente en futuras investigaciones. No obstante, aún con lo señalado anteriormente, se pueden destacar resultados concluyentes como fueron el aumento de la sensibilidad insulínica y el aumento de la calidad de vida percibida por los participantes tras comenzar la intervención.

En general, los sujetos siguieron las dietas prescritas con un buen cumplimiento terapéutico durante los periodos de la intervención y la incidencia de los efectos desfavorables fue mínima. Téngase en cuenta que uno de los estudios fue observacional y que los otros estudios fueron de tipo clínico, en los que los efectos desfavorables se controlaron conforme los participantes se adaptaban a la nueva dieta, gracias a que fueron muy leves. Una de las mayores limitaciones apreciadas en la presente

revisión fue la heterogeneidad de las investigaciones, ya que se comparan ensayos clínicos con estudios observacionales, lo que puede dar lugar a cambios en los resultados. Aunque en la presente revisión se recopilaron más estudios centrado en el SM que sobre la DM2 o las EO, la duración de los mismos fue de entre uno y doce meses. Por lo tanto, no fue posible obtener una conclusión definitiva sobre el mantenimiento de los efectos del AI en el tiempo.

En lo que respecta a la microbiota intestinal, se observaron modificaciones asociadas con el AI. Tales cambios serían beneficiosos para el control y la prevención de enfermedades, ya que la microbiota está relacionada con el sistema inmune. De acuerdo con la revisión sistemática de Angoorani et al. (2021), en la que se incluyeron estudios con modelos animales y humanos, la restricción energética parece inducir cambios en la microbiota intestinal que aliviarían determinadas complicaciones metabólicas. Pero estos autores recomiendan que se realicen más investigaciones con objeto de explorar la conexión entre las modificaciones de la microbiota, la frecuencia y el momento en que se consumen los alimentos durante el ayuno.

#### **4.3 El ayuno en el tratamiento de enfermedades oncológicas**

La dieta y el estilo de vida son factores determinantes a la hora de desarrollar cáncer, siendo algunos de ellos más dependientes de la dieta que otros. Actualmente el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo y su incidencia sigue aumentando. (Antunes et al., 2018) Teniendo en cuenta la facilidad de las células tumorales de crecer y evitar los estímulos inhibidores del crecimiento y la incapacidad para adaptarse a las condiciones de ayuno, se llega a la conclusión de la posibilidad de utilizar la limitación de calorías como parte del tratamiento de diferentes tipos de cánceres o para aumentar la eficacia de los tratamientos convencionales, como son la quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia.

En los últimos años se han observado cambios en los tratamientos de cáncer, aunque aún sigue existiendo la necesidad de avances tanto para combatir la enfermedad, como para hacer frente a los efectos secundarios de los tratamientos, ya que estos suelen ser agresivos y pueden implicar permanecer hospitalizados, afectando así su

calidad de vida (Nencioni et al., 2018). Por eso se ha realizado una revisión sobre los efectos del AI como tratamiento adyuvante o de prevención de la enfermedad, donde se han recogido 2 estudios (tabla S3). En la tabla 4 se recogen de forma resumida los efectos del AI, tanto favorables como desfavorables, sobre personas con cáncer o con factores de riesgo para su desarrollo, según el tipo de AI.

**Tabla 4.** Resumen de los efectos del AI en relación con enfermedades oncológicas. (AI + KD: Ayuno intermitente + Dieta cetogénica; TRF: alimentación con restricción de tiempo) (elaboración propia)

<b>Tipo de AI</b>	<b>Efectos favorables</b>	<b>Efectos desfavorables</b>
AI + KD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Reducción de los niveles de glucosa</li> <li>• Cetosis controladas</li> <li>• Aumenta la supervivencia libre de progresión y global</li> <li>• Reducción de efectos secundarios de la radioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algún episodio de epilepsia leve</li> <li>• Dolores de cabeza y nauseas</li> </ul>
<b>TRF:</b> -Restricción de 14 h (desde amanecer hasta atardecer)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto antidiabético</li> <li>• Respuesta inmunitaria positiva ante el SARS-COVID</li> <li>• Mejora de la reparación del ADN (mayor longevidad)</li> <li>• Autofagia y estrés oxidativo</li> <li>• Reducción de los niveles de genes promotores de tumores/pro-cáncer</li> <li>• Aumento de proteínas genéticas relacionadas con la supresión de tumores carcinogénesis y vida útil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin efectos adversos por ser una práctica habitual para los participantes</li> </ul>

#### 4.3.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

En esta revisión se recogen 2 estudios sobre los efectos del AI en pacientes con cáncer o con factores de riesgo para su desarrollo. Uno de ellos fue un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta, es decir, no ciego, donde los participantes y los investigadores conocían el tipo de intervención al que estaban asignados (Voss et al. 2020), sin embargo, el realizado por Mindkoglu et al. (2020) fue un estudio observacional, ya que el ayuno era una conducta religiosa, personal y habitual.

La duración de estos dos estudios fue muy diferente, aunque ambos coincidieron en que se realizó una intervención con una duración limitada y que se evaluó al tiempo de haber acabado esa intervención. En el estudio dirigido por Voss et al. (2020) la intervención tuvo una duración de 9 días y una evaluación que fue realizada en el día 1, es decir, al comienzo de la intervención, el 6º día, el 12º día y 1 mes después, tras la realización de una prueba de resonancia magnética (RM). Por el contrario, en el realizado por Mindikoglu et al. (2020) la intervención duró 4 semanas, es decir, 29 días consecutivos de dieta y la evaluación se efectuó al terminar la 4ª semana de ayuno y a la semana siguiente del final de la intervención de la dieta.

La edad media de los participantes en los dos estudios rondó las mismas cifras, siendo estas entre 56 y 59 años. Sin embargo, se probaron y observaron diferentes tipos de AI. El TRF con una restricción de 14 horas, desde el amanecer hasta el atardecer fue estudiado por Mindikoglu et al. (2020), mientras que una dieta cetogénica (KD) de 3 días, restringida en calorías y combinada con 3 días de una dieta de AI y otros 3 días de KD se investigó en el estudio de Voss et al. (2020)

La elección de los pacientes también distó de parecerse, ya que en el estudio dirigido por Voss et al. (2020) los participantes tenían que estar diagnosticados de glioblastoma, gliosarcoma o progresión maligna de un glioma de grado inferior en la RM y que además fueran compatibles con la reirradiación. Por su parte, en la investigación de Mindikoglu et al. (2020) los pacientes tenían que estar diagnosticados de SM, ya que esta enfermedad está relacionada con el aumento del riesgo de desarrollar algunos tipos de cánceres.

Con respecto a las tasas de abandono, en el estudio observacional no hubo ninguna renuncia por la simple y única razón de que era una práctica habitual para los participantes, sin embargo, en el otro estudio abandonaron 8 personas, 4 de ellas por no poder seguir la dieta.



#### 4.3.2 ANÁLISIS CUALITATIVO

Ambos estudios concluyeron que el AI tuvo como resultado una respuesta antidiabética, es decir, un control de la glucosa plasmática adecuado, sin embargo, la reducción de los niveles fue diferente, debido a la diferencia en la elección de los participantes y por lo tanto en la disparidad de los niveles basales de este monosacárido. En el estudio de Voss et al. (2020) existe una reducción de estos niveles, que resultaron inferiores a 83.5 mg/dL durante la dieta, teniendo en cuenta que fueron pacientes que no tenían problemas para su metabolización, mientras que en el estudio realizado por Mindikoglu et al. (2020) se observó una reducción de  $-4 \pm 15$  mg/dL con respecto a los 125 mg/dL como nivel basal, de los pacientes diagnosticados de SM.

Y como resultado concluyente para todos los estudios recogidos en este trabajo, se mostró una vez más una reducción de peso y en esta sección fue casi similar en ambos estudios, con una pérdida de  $-2.5 \pm 1.4$  kg ( $P < 0,0001$ ) en el estudio de Mindikoglu et al. (2020) y la reducción de  $2.1 \pm 1.8$  kg en el realizado por Voss et al. (2020).

Cabe destacar que en el ensayo clínico aleatorizado se produjo, en 17 pacientes, algún episodio de cetosis controlado, donde el cuerpo se alimenta de los cuerpos cetónicos creados por su propio organismo durante la lipólisis, mientras que en el estudio observacional se detectaron procesos de autofagia, donde las células del cuerpo se degradan y reciclan sus propios componentes (endógenos: orgánulos dañados, proteínas y macromoléculas mal plegadas; exógenos: virus y bacterias) manteniendo así la homeostasis celular. Esta autofagia se conoció por el registro de una reducción significativa de la hepatocistina codificada por PRKCSH, reducida 73 veces ( $-0.642$ ,  $P=0.336$ ). Estas formas de auto-reciclaje pueden inhibir el desarrollo tumoral. Por lo que, pueden ser un enfoque terapéutico prometedor y la restricción nutricional puede ser un protocolo para modularlas e impulsar la eficacia de las terapias para el cáncer, ya que, así mismo se protegen a las células sanas. Un resultado prometedor, por la importancia otorgada a esta forma de adaptación del organismo, al recibir el premio nobel de medicina por su descubrimiento en 2016.

Uno de los potenciales efectos del ayuno es que fuerza a las células a reproducirse más lentamente y a protegerse de toxinas producidas por los tratamientos de cáncer, en el caso del estudio de Voss et al. (2020) se observó en el tratamiento con radioterapia. Lo que sugiere que con un cambio y un control de la dieta se pueden combatir diferentes aspectos de la terapia contra el cáncer y de la propia enfermedad. Sin embargo, en este estudio no estuvo asociado con una mejora significativa.

Un resultado importante registrado en el estudio de Mindkoglu et al. (2020) fue una reducción reveladora de los niveles de varios genes promotores de tumores al final de la cuarta semana, durante el ayuno intermitente de 4 semanas desde el amanecer hasta el atardecer, incluyendo: POLK, NIFK, SRGN, CAMP, CD109 y PLAC; y un aumento de las proteínas genéticas relacionadas con la supresión de tumores, carcinogénesis y vida útil, incluyendo: PRKCSH, CALU, CARL, IGFBP4, INTS6, KIT, CROCC, PIGR y SEMA4B.

También se registró, ajeno a los resultados relacionados con el cáncer y su tratamiento, en el estudio de Mindkoglu et al. (2020) una respuesta positiva ante el Sars Covid, ya que se observó un aumento en las calreticulinas que mejoraron la respuesta inmunitaria, medidas por las IgG cuando se fusionan con la proteína espiga (s) del Sars-Cov. Algo para destacar dado el gran impacto de este virus en los últimos 2 años. Y no solo eso, sino una mejora en la reparación del ADN, producido por el aumento de la histona GP H2B1 (2.565, P= 0.020) y de la AP5Z1 (6.201, P= 0.005) y, por lo tanto, alcanzando así una mayor longevidad.

#### 4.3.3 EFFECTOS ADVERSOS

En estos estudios no se recogieron eventos adversos graves atribuidos a la dieta, únicamente en la investigación realizada por Voss et al. (2020) se registraron escasos episodios de epilepsia leve, causadas por hipoglucemias. Mientras que, en el otro estudio, al ser observacional y los participantes conocedores y practicantes de la dieta de forma habitual, no presentaron ningún tipo de afectación negativa.

#### 4.3.4 DISCUSIÓN

Esta revisión sistematizada tuvo importantes implicaciones clínicas, especialmente desde el punto de vista de la prevención del cáncer en sujetos con SM. Se encontró un aumento significativo en los niveles de proteínas supresoras de tumores, es decir, anticancerígenos y una disminución de los niveles de proteínas promotoras de tumores, además de un aumento de la autofagia. Sin embargo, estos resultados se obtienen de un estudio observacional, con lo cual, lo único que queda en claro es que existen bases para llevar a cabo un ensayo clínico aleatorizado y controlado del AI desde el amanecer hasta el atardecer en sujetos con SM.

Por otro lado, a pesar de la cantidad de resultados clínico prometedores con respecto al control de la enfermedad, combinando una dieta de AI con un tratamiento convencional (radioterapia, inmunoterapia y quimioterapia), estos no fueron significativos. Esta falta de eficacia puede ser por varias razones; la población del estudio podría haber sido demasiado pequeña para detectar diferencias significativas; las células del glioblastoma pudieron adaptarse a los cambios de dieta fácilmente y el programa de radiación constaba únicamente de 5 fracciones, con lo cual, es posible que fueran necesarias intervenciones más prolongadas y una dosis mayor de radioterapia.

Normalmente, los efectos más significativos, en la supervivencia de los pacientes en el tratamiento contra el cáncer, se observan con el tratamiento en primera línea. Por lo tanto, este podría ser un nuevo enfoque, se combinaría este tipo de dieta a la radio-quimioterapia de primera línea para poder ayudar a revelar los efectos potenciales del AI en este tipo de pacientes. Sería importante, para los siguientes estudios, monitorizar a estos pacientes también durante toda la intervención, para mantener los cambios más controlados y donde podría intervenir la profesión de enfermería para ese control.

En general el seguimiento de la dieta fue adecuado, se pudo considerar una práctica segura para estos pacientes, ya que se observaron pocos efectos adversos y todos los detectados fueron clasificados como leves.

Esta revisión tuvo ciertas limitaciones, ya que no es algo que se haya estudiado en profundidad, porque se ha empezado a conocer actualmente y la mayoría de los estudios estaban realizados en animales y teniendo en cuenta que uno de los criterios de exclusión propuestos en el presente trabajo fue excluir todos los estudios en cultivos celulares y ensayos clínicos en modelos animales, solo hubo 2 estudios que cumplieron los criterios, estando ambos, por el contrario, enfocados hacia diferentes perspectivas.

Es importante, por lo tanto, instar a la realización de nuevos ensayos y con una duración de la intervención y los tratamientos más prolongada, así mismo como una nueva línea de investigación sobre los efectos de la combinación de diferentes dietas como es la cetogénica y el AI.

## **5. CONCLUSIONES**

De la presente revisión sistematizada sobre el AI se extraen las siguientes conclusiones:

1. No genera desequilibrios relevantes desde el punto de vista nutricional.
2. Presenta unos efectos adversos leves y clínicamente aceptables siempre que se efectúe bajo la supervisión de profesionales de la salud.
3. Los resultados son clínicamente poco significativos dadas las condiciones experimentales en que se efectuaron los estudios.
4. Se necesitan ensayos clínicos prolongados en el tiempo para obtener información relevante en el tratamiento de las citadas enfermedades.
5. Para futuros estudios sería interesante que se estudiará y evaluará la tolerabilidad y eficacia sostenida del AI en el tiempo, además de la combinación con diferentes dietas, como la cetogénica.
6. Se recomienda la implicación de los profesionales de Enfermería, lo que permitirá un mejor control clínico y una buena adherencia al tratamiento.
7. Aún con anteriores limitaciones, el AI puede considerarse una estrategia útil para el tratamiento de la DM2, el SM o las EO.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Angoorani, P., Ejtahed, H.-S., Hasani-Ranjbar, S., Siadat, S. D., Soroush, A. R., & Larijani, B. (2021). Gut microbiota modulation as a possible mediating mechanism for fasting-induced alleviation of metabolic complications: A systematic review. *Nutrition & Metabolism*, *18*(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00635-3>

Antunes, F., Erustes, A. G., Costa, A. J., Nascimento, A. C., Bincoletto, C., Ureshino, R. P., Pereira, G. J. S., & Smaili, S. S. (2018). Autophagy and intermittent fasting: The connection for cancer therapy? *Clinics*, *73*, e814s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e814s>

Bhoumik, S., & Rizvi, S. I. (2021). Anti-aging effects of intermittent fasting: A potential alternative to calorie restriction? *Biologia*, *76*(8), 2329-2336. <https://doi.org/10.1007/s11756-021-00770-5>

Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2016). The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *122*, 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.010>

Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2019). The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *151*, 11-19. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.03.022>

Corley, B. T., Carroll, R. W., Hall, R. M., Weatherall, M., Parry-Strong, A., & Krebs, J. D. (2018). Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: A randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*, *35*(5), 588-594. <https://doi.org/10.1111/dme.13595>

de Cabo, R., & Mattson, M. P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, *381*(26), 2541-2551. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>

Guo, Y., Luo, S., Ye, Y., Yin, S., Fan, J., & Xia, M. (2021). Intermittent fasting improves cardiometabolic risk factors and alters gut microbiota in metabolic syndrome patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *106*(1), 64-79.

<https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa644>

Horne, B. D. (2020). Considerations for the optimal timing, duration, frequency, and length of an intermittent fasting regimen for health improvement. *Nutrients*, *12*(9), 2567. <https://doi.org/10.3390/nu12092567>

Horne, B. D., Muhlestein, J. B., & Anderson, J. L. (2015). Health effects of intermittent fasting: Hormesis or harm? A systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *102*(2), 464-470. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.109553>

Kalm, L. M., & Semba, R. D. (2005). They starved so that others be better fed: Remembering Ancel Keys and the minnesota experiment. *The Journal of Nutrition*, *135*(6), 1347-1352. <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1347>

Kunduraci, Y. E., & Ozbek, H. (2020). Does the energy restriction intermittent fasting diet alleviate metabolic syndrome biomarkers? A randomized controlled trial. *Nutrients*, *12*(10), 3213. <https://doi.org/10.3390/nu12103213>

Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, *39*, 46-58.

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.10.005>

Mindikoglu, A. L., Abdulsada, M. M., Jain, A., Jalal, P. K., Devaraj, S., Wilhelm, Z. R., Opekun, A. R., & Jung, S. Y. (2020). Intermittent fasting from dawn to sunset for four consecutive weeks induces anticancer serum proteome response and improves metabolic syndrome. *Scientific Reports*, *10*(1), 18341. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73767-w>

Morales-Suarez-varela, M., Sánchez, E. C., Peraita-Costa, I., Llopis-Morales, A., & Soriano, J. M. (2021). Intermittent fasting and the possible benefits in obesity, diabetes, and multiple sclerosis: A systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, *13*(9), undefined-undefined. <https://doi.org/10.3390/nu13093179>

Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S., & Longo, V. D. (2018). Fasting and cancer: Molecular mechanisms and clinical application. *Nature Reviews. Cancer*, *18*(11), 707-719. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>

Nowosad, K., & Sujka, M. (2021). Effect of various types of intermittent fasting (if) on weight loss and improvement of diabetic parameters in human. *Current Nutrition Reports*, *10*(2), 146-154. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00353-5>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Patterson, R. E., & Sears, D. D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, *37*, 371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>

Schroder, J. D., Falqueto, H., Mânica, A., Zanini, D., de Oliveira, T., de Sá, C. A., Cardoso, A. M., & Manfredi, L. H. (2021). Effects of time-restricted feeding in weight loss, metabolic syndrome and cardiovascular risk in obese women. *Journal of Translational Medicine*, *19*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02687-0>

Sundfør, T. M., Svendsen, M., & Tonstad, S. (2018). Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *28*(7), 698-706. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.03.009>

Venegas-Borsellino, C., Sonikpreet, & Martindale, R. G. (2018). From religion to secularism: The benefits of fasting. *Current Nutrition Reports*, *7*(3), 131-138. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0233-2>

Voss, M., Wagner, M., von Mettenheim, N., Harter, P. N., Wenger, K. J., Franz, K., Bojunga, J., Vetter, M., Gerlach, R., Glatzel, M., Paulsen, F., Hattingen, E., Baehr, O., Ronellenfitsch, M. W., Fokas, E., Imhoff, D., Steinbach, J. P., Rödel, C., & Rieger, J.

(2020). ERGO2: A Prospective, Randomized Trial of Calorie-Restricted Ketogenic Diet and Fasting in Addition to Reirradiation for Malignant Glioma. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 108(4), 987-995.

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.06.021>

Wang, X., Li, Q., Liu, Y., Jiang, H., & Chen, W. (2021). Intermittent fasting versus continuous energy-restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 179, 109003.

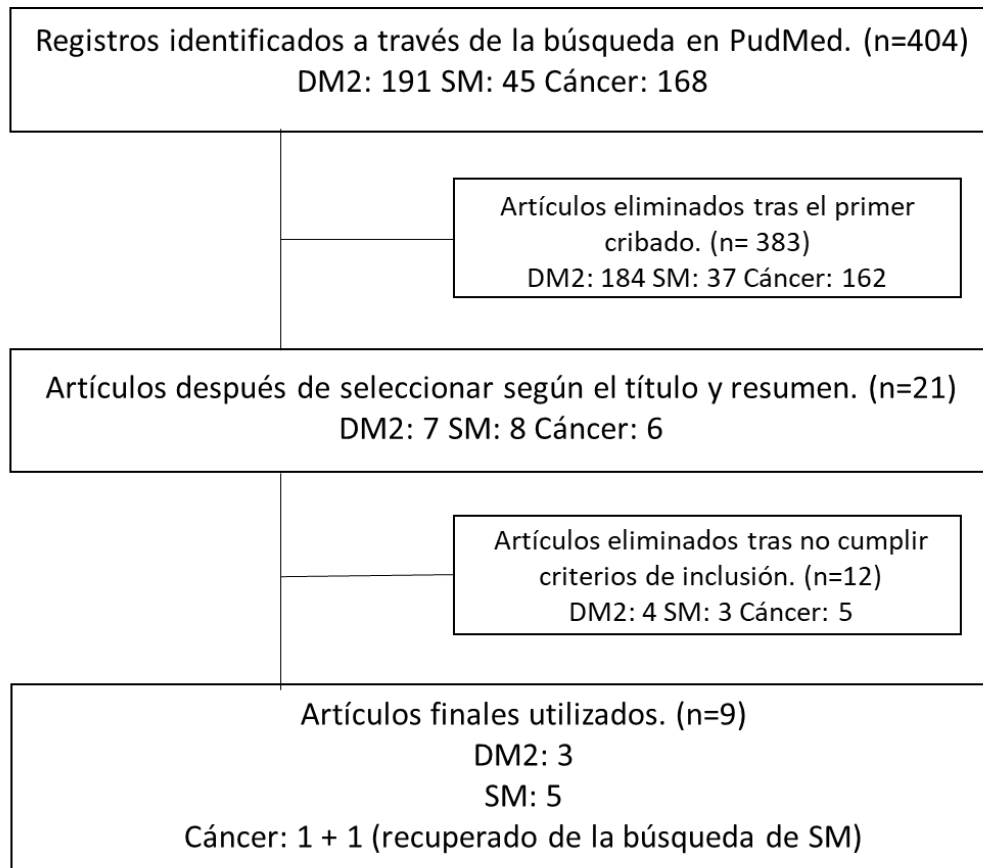
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109003>

Xu, K., Morgan, K. T., Todd Gehris, A., Elston, T. C., & Gomez, S. M. (2011). A Whole-Body Model for Glycogen Regulation Reveals a Critical Role for Substrate Cycling in Maintaining Blood Glucose Homeostasis. *PLoS Computational Biology*, 7(12),

e1002272. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002272>



## 7. ANEXOS



**Figura s 1** Diagrama de flujo seguido para la búsqueda y selección de documentos relacionados con el AI y sus efectos en la diabetes tipo 2 (DM2), el síndrome metabólico (SM) y el cáncer. (Elaboración propia)

**Tabla S 1:** Estudios sobre los distintos tipos de AI en pacientes diagnosticados de diabetes tipo 2. (AI: ayuno intermitente; CER; continous energy restriction)  
(elaboración propia)

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
(Carter et al., 2016)	84 participantes  63 elegidos  51 completaron la intervención (81%)  <b>Grupo AI=</b> 31 (M/F) = 14/17 acabaron 26  <b>Grupo CER=</b> 32 (M/F) = 16/16 acabaron 25	>18  <b>Grupo AI=</b> 61 ± 7.5  <b>Grupo CER=</b> 62 ± 9.1	>27	Ensayo intervencionista de dos grupos paralelos, aleatorio y no ciego	<b>AI</b> con una dieta de 400-600 kcal/día, durante dos días a la semana y 5 días con alimentación habitual. (ADF)  <b>CER</b> con una dieta de 1100-1500 kcal/día.	12 semanas	Participantes con: - Diabetes tipo 2 - Sobrepeso - TA <160/100 mmHg - Pacientes con tratamiento para la diabetes (con metformina o insulina)	<b>Reducción significativa de la HbA1c</b> (similar en los dos grupos 0.6 ± 1.0% <b>CER</b> ; 0.5 ± 0.8% <b>AI</b> ; P= 0.7).  <b>Reducción de peso</b> (no existe diferencia entre tratamientos (99 ± 15 kg a 95 ± 15 kg <b>CER</b> ; 99 ± 16 kg a 94 ± 16 kg <b>AI</b> ; P= 0.6).  <b>Disminución del apetito</b> con el tiempo, pero sin diferencia entre tratamientos (0.6 ± 1.8 <b>CER</b> comparado con 1.3 ± 2.3 <b>AI</b> ; P= 0.3).  Casos de <b>hipoglucemias</b> en pacientes controlados con insulina y casos de <b>hiperglucemias</b> en pacientes que tomaban tratamiento oral.
(Carter et al., 2019)	137 participantes  97 completaron la intervención  84 fueron seguidos durante 24 meses	>18  <b>Grupo AI=</b> 61  <b>Grupo CER=</b> 61	>27	Ensayo clínico aleatorizado y controlado	<b>AI</b> con una dieta de 500-600 kcal/día, durante dos días a la semana no consecutivos y dieta normal durante los 5 días restantes. (ADF)	Seguimiento de la dieta: 12 meses  Evaluación: A los 24 meses de empezar el estudio	Participantes con: - Diabetes tipo 2 - Sobrepeso - TA <160/100 mmHg - Medicados (ttº para la diabetes) - Sin estar embarazadas	<b>Cambios en la HbA1c:</b> -Reducción de los niveles de HbA1c durante el tratamiento para ambos grupos: (Niveles basales: 7.3% (0.1) 3 meses: 6.7% (0.1) 12 meses 6.9% (0.1)

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
	<p><b>Grupo AI= 70</b> (M/F) = 31/39</p> <p><b>Grupo CER= 67</b> (M/F) = 29/38</p>				CER con una dieta de 1100-1500 kcal/día durante 7 días a la semana.		Sin cirugía para bajar peso	<p>-Aumento de la hormona a los 24 meses del comienzo de la intervención en ambos grupos (7.6% (0.2) P&lt; 0.001) <b>AI:</b> 0.1% vs <b>CER:</b> 0,4% P= 0.32</p> <p><b>Reducción de peso</b> mantenida en al tiempo: (Niveles basales: 101 kg (1.5) 3 meses: 95 kg (1.5) 12 meses: 95 kg (1.5) 24 meses: 97 kg (1.5) P&lt;0.001, -3.9 kg). Sin diferencias significativas entre ambos grupos (0.07 kg)</p> <p><b>Reducción de niveles de lípidos</b> con respecto a los niveles basales. (P&lt;0.001) No existe diferencia entre grupos.</p>
(Corley et al., 2018)	<p>41 participantes</p> <p>37 finalizaron la intervención</p> <p><b>AI en días consecutivos:</b> 19 (M/F) = 11/7 Acabaron 18</p>	<p><b>AI en días consecutivos:</b> 62 (42-74)</p> <p><b>AI en días no consecutivos:</b> 58 (44-77)</p>	Entre 30-45	Ensayo intervencionista de dos grupos paralelos, aleatorios, no ciegos de AI en adultos.	<p><b>AI</b> siguiendo una dieta de 500-600 kcal/día <b>en días consecutivos.</b> (ADF)</p> <p><b>AI</b> siguiendo una dieta de 500-600 kcal/día <b>en días no consecutivos.</b> (ADF)</p>	12 semanas	<p>Participantes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes tipo 2</li> <li>- Obesidad</li> <li>- Medicados con metformina y/o insulina (hipoglucemiantes)</li> <li>- HbAc1 de 50-56 mmol/mol</li> </ul>	<p><b>Aumento el riesgo de hipoglucemia</b> durante el ayuno (sin diferencia entre los grupos) RR 1.54 (95% CI 0.35–6.11); P= 0.51.</p> <p>Se produjo un total de 35 eventos hipoglucémicos en 7 de los 18 participantes en el grupo de AI en días consecutivos y 20 eventos en 8 participantes de los 19 que realizan el AI en días no consecutivos.</p>

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
	AI en días no consecutivos: 22 (M/F) = 11/8 Acabaron 19				(En hombres se aumentan las kcal 100 más)			<b>Mejora en:</b> -El peso: 0.5 (95% CI -1.5, 2.5) P= 0.65 -El perímetro de la cintura: 0.0 (95% CI -10.7, 10.7) P=0.99 -La pérdida de grasa: 0.0 (95% CI -0.3, 0.3) P= 0.80 -HbA1c: 0.1 (95% CI -0.3, 0.5) P=0.53 -Calidad de vida: 6.0 [0.66 (95% CI 0.48, 0.85); P= 0.020

**Tabla S 2:** Estudios sobre los distintos tipos de AI en pacientes diagnosticados con síndrome metabólico. (AI: ayuno intermitente; CER; continous energy restriction; TRF: alimentación con restricción de tiempo; GC: grupo control) (elaboración propia)

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
(Guo et al., 2021)	46 participantes  <b>GC:</b> 23 (M/F) = 11/7 Acabaron 18  <b>AI:</b> 23 (M/F) = 10/11 Acabaron 21	Entre 30-50  <b>GC:</b> 42.7 ± 4.1  <b>AI:</b> 40.2 ± 5.7	>25  <b>GC:</b> 27.7 <b>AI:</b> 28	Ensayo clínico, controlado y aleatorizado	<b>Grupo control:</b> dieta de rutina sin instrucciones dietéticas.  <b>AI:</b> programa dietético de ayuno durante 2 días no consecutivos y una dieta ad libitum los 5 restantes. (ADF) (Restricción del 75%)	8 semanas	Pacientes con: -Peso corporal estable durante 3 meses (cambio de < ±10%) -Obesidad central (C. cintura de >90 cm en hombres y >80 cm en mujeres)  Mas 2 de estos criterios: -Triglicéridos elevados (150 mg/dL) -Colesterol HDL reducido < 40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres -PA elevada 130/85 mmHg -Glucosa plasmática en ayunas elevada (100 mg/dL)	<b>Pérdida de peso</b> unida a la disminución de la masa grasa y grasa visceral (se redujo en un 7.9% (IC del 95%, 5,6 %-10,1 %) desde el inicio (P<0,001). Reducción de 3.5 ± 1.5 <b>Grupo control:</b> no cambios significativos. <b>AI:</b> se redujo el IMC de un 29.3 a un 28.  <b>Resultados en el grupo de AI:</b> -Reducción de la resistencia a la insulina en un 2,84 mU/L. (P=0,018) -No se demuestra mejora en el metabolismo de la glucosa ni de los triglicéridos séricos, ni presión arterial. -Mejora en las adipocinas, aumentaron de 19,89 µg/ml (IC 95 %, 10,03-29,74) a 30,54 µg/ml (IC 95 %, 22,72-38,37). (P= 0,022) (Mejora significativa en los valores de leptina, que disminuyen y adiponectina que aumentan; <b>AI:</b> P= 0,053 y <b>GC:</b> P= 0,026) -Pocos cambios en relación a la glucosa y los lípidos

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
								<p>-Produce efectos antiinflamatorios sistémicos, por disminución de los niveles de sCD40L)</p> <p>-Alivia el daño oxidativo en el SM</p> <p>-Se produjo un cambio en la microbiota intestinal (P=0.011) aumento de Firmicutes y Bacteroidetes (P=0.026). (En el grupo control estas especies se mantuvieron sin cambios)</p>
(Kunduraci & Ozbek, 2020)	<p>70 participantes</p> <p>65 completaron la intervención</p> <p><b>Grupo control</b>= 35 (M/F) = 15/18 Acabaron 33</p> <p><b>Grupo AI:</b> 35 (M/F) = 16/16 Acabaron 32</p>	<p>Entre 18-65</p> <p><b>Grupo control:</b> 48.76 ± 2.13</p> <p><b>Grupo AI:</b> 47.44 ± 2.17</p>	>27	Ensayo controlado y aleatorizado	<p><b>Grupo AI:</b> Periodo de 16 h de ayuno y resto de horas dieta de restricción de energía (25% de reducción de la energía). (TRF)</p> <p><b>Grupo de CER:</b> Grupo control. Una reducción del 25% de la ingesta de energía</p>	12 semanas	<p>Participantes con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosticado de SM</li> <li>- Obesidad, IMC &gt;27</li> <li>- No embarazadas</li> <li>- Sin medicación (insulina o antidiabéticos orales)</li> </ul>	<p><b>Reducción de peso:</b></p> <p>-<b>AI:</b> Perdida del 8%, P&lt;0.001 (de 97.53 kg ± 2.82 kg a 89.26 kg ± 2.4 kg)</p> <p>-<b>CER:</b> Perdida del 6%, P&lt;0.001</p> <p><b>Disminución en ambos grupos de:</b> (Sin diferencias significativas entre grupos)</p> <p>-<b>TA (mmHg): AI:</b> 131.88 ± 2.49/83.97 ± 1.36 a 124.53 ± 2.11/79.22 ± 1.15 P&lt;0.001 <b>CER:</b> 140.73 ± 2.69/89.06 ± 1.66 a 127.73 ± 1.85/80.85 ± 0.95 P&lt;0.001</p> <p>-<b>Triglicéridos(mg/dL): AI:</b> 212.31 ± 23.52 a 170.47 ± 12.60 P&lt;0.001 <b>CER:</b> 197.61 ± 29.95 a 157.61 ± 13.53 P&lt;0.001</p> <p>-<b>Glucosa (mg/dL): AI:</b> 119.19 ± 7.63 a 103.72 ± 2.70 P&lt;0.001 <b>CER:</b> 115.06 ± 5.97 a 101.94 ± 2.40 P&lt;0.001</p> <p>-<b>Alivio de los biomarcadores</b></p>

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
(Mindikoglu et al., 2020)	14 participantes (M/F): 8/6	>18 59 ± 16	31.9 ± 3.4	Estudio clínico observacional	1 solo grupo: <b>TRF:</b> Ayuno desde el amanecer hasta el atardecer (14h).  2 comidas: -La cena después del atardecer -El desayuno antes del amanecer	Intervención: 4 semanas de ayuno (29 días consecutivos)  Evaluación: -Al terminar la 4ª semana de ayuno -A la semana de las 4 semanas de ayuno	Participantes con: Diagnóstico de SM; 2 o 3 de estos criterios: -Obesidad central, circunferencia de la cintura 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres -Triglicéridos séricos en ayunas 150 mg/dL o en ttº con hipergliceridemia -Niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres -TA >130/85 mmHg -Niveles elevados de glucosa en ayunas >100 mg/dL o con ttº para la diabetes	<b>Tras terminar la 4ª semana de intervención:</b> Reducción significativa en: -El peso de: - 2.5 ± 1.4 (P< 0,0001) -IMC (P<0.0001) -Circunferencia de la cintura (P=0.006) -TAS (P=0.023) y TAD (P=0.002) -Los niveles de glucosa en sangre: - 4 ± 15 mg/dL con respecto a los 125 mg/dL (basal). P=0.396 Aumento de proteínas reguladoras de insulina: (disminución de la resistencia a la insulina) -VPS8: + 5.730; P= 0.043 -POLRMT: + 3.355; P=0.02 -IGFBP5: + 4.008; P= 0.015  <b>A la semana de acabar la intervención:</b> Reducción significativa en: -El peso (P < 0,0001) - IMC (P<0.0001) -Circunferencia de la cintura (P = 0,021) -HOMAR-IR (P= 0.035)  Respuesta antidiabética, anticancerígena y antienvjecimiento.

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
(Schroder et al., 2021)	40 participantes (mujeres)  32 finalizaron la intervención  <b>Grupo control:</b> 12  <b>AI:</b> 28 Acabaron 20	<b>TRF:</b> 36.6 ± 1.6  <b>Grupo control:</b> 42.3 ± 3.5	>27 <b>Grupo AI:</b> 32,53 ± 1,13  <b>Grupo control:</b> 34, 55 ± 1,20	Ensayo clínico controlado, no aleatorizado	<b>Grupo control:</b> sigue una dieta normal  <b>AI:</b> 16h de ayuno y 8h de ingesta de alimentos normal. (TRF)	3 meses	Mujeres: -Obesas -Sedentarias -Sin ninguna enfermedad -Inactivas físicamente	<b>Reducción de peso:</b> en 4 kg, de 83.62 ± 3.95 a 80.24 ± 3.87 P< 0.001 en el grupo <b>AI</b> . <b>Grupo control</b> sin cambios.  <b>Disminución de la circunferencia de la cadera:</b> indicador relacionado con grasa visceral en el grupo <b>AI</b> . De 101.13 ± 2.42 a 97.15 ± 2.21 P=0.001.  <b>No existen cambios significativos en los biomarcadores del SM</b> (glucemia, HDL, LDL, colesterol...)  <b>Aumento de la calidad de vida.</b> P< 0.05.  <b>Reducción del riesgo cardiovascular</b> de un 12% en el grupo <b>AI:</b> (15.6 ± 1.8 pre vs. 13.8 ± 1.8 post intervención, P < 0.05). <b>Grupo control</b> sin cambios (32.1 ± 7.2 pre vs.31.1 ± 6.7 post intervención).
(Sundfør et al., 2018)	112 participantes  <b>AI:</b> 54 (M/F): 28/26  <b>CER:</b> 58 (M/F): 28/30	21-70  <b>AI:</b> 49.9 ± 10.1  <b>CER:</b> 47.5 ± 11.6	30 a 45  <b>AI:</b> 35.1 ± 3.9  <b>CER:</b> 35.3 ± 3.5	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, no ciego	<b>AI:</b> ayuno durante 2 días no consecutivos con una dieta de 400/600 kcal/día, resto de días dieta ad libitum. (ADF)	Intervención: 1 año  Evaluado: -A los 3 meses - A los 6 meses - A los 12 meses	Participantes con: Obesidad abdominal (circunferencia de la cintura >94 cm en hombres y 80 cm en mujeres y algún componente de SM: -TG >1.7 mmol/l	<b>Pérdida de peso:</b> similar en ambos grupos 9 kg ± 5 vs 9.4 kg ± 5.3; P < 0.9. Se mantuvieron estables en el tiempo.  <b>Cambios en los componentes de SM</b> (mejora parámetros de TA y



Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
					<p><b>CER:</b> se reduce la energía de forma continua cada semana para que al acabar sea equivalente en ambos grupos.</p> <p>(Siguen una dieta mediterránea 30-35% de grasa, 20% de proteínas y 45-50 de carbohidratos)</p>		<p>-HDL &lt; 1.0 en hombres y 1.3 en mujeres</p> <p>-TA &gt; 130/85 mmHg o medicado con antihipertensivos</p> <p>-Glucosa &gt;5.6 mmol/l</p> <p>-Estabilidad del peso durante los 3 últimos meses (máxima variabilidad de 3 kg)</p>	<p>concentraciones de HDL, colesterol, TG y HbA1c).</p> <p><b>Mejora de la HbA1c</b> después de 6 meses (glucosa postprandial estaba regulada) sin embargo la glucosa en ayunas no cambió. <b>AI:</b> de 5.6 ± 0.7 a - 0.3 a los 6 meses <b>CER:</b> 5.5 ± 0.5 a - 0.2 a los 6 meses. P=0.2</p> <p><b>Pasan más hambre</b> el grupo de <b>AI:</b> 4.7 a los 12 meses y <b>CER:</b> 3.7 a los 12 meses. P=0.002</p>

**Tabla S 3:** Estudios sobre los distintos tipos de AI en pacientes diagnosticados con enfermedades oncológicas o con factores de riesgo para su desarrollo.

(AI: ayuno intermitente; KD: ketosis diet; RM: resonancia magnética) (elaboración propia)

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
(Voss et al., 2020)	50 participantes  Acabaron 42  <b>Grupo AI + KD:</b> 25 Acabaron 20  <b>Grupo control:</b> 25 Acabaron 22	<b>Grupo AI + KD:</b> media de 56 (entre 39 y 71)  <b>Grupo control:</b> media de 58 (entre 26 y 75)	<b>Grupo AI + KD:</b> media de 27 (entre 19y35)  <b>Grupo control:</b> media de 27 (entre 20 y 37)	Ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta	<b>Grupo de AI + KD:</b> sometidos a reirradiación y una dieta cetogénica restringida en calorías y un AI. (3 días de KD, 3 días de AI y 3 días de DK)  <b>Grupo control:</b> con dieta estándar	9 días de dieta  Evaluación: -Día 1 -Día 6 -Día 12 -1 mes después tras la Resonancia magnética	Pacientes con: -Diagnóstico de glioblastoma, gliosarcoma o progresión maligna de un glioma de grado inferior en la resonancia magnética -Que hayan sido tratados con radioterapia 6 meses antes del estudio -Tratados previamente con temozolomida -Tumores compatibles para la reirradiación -Correcta función hematológica, hepática, renal y coaguladora. -Resección de glioma  Exclusión: -Obstrucción intestinal -Desnutrición y caquexia -Diabéticos insulín dependientes	<b>Pérdida de peso:</b> 2.1 ± 1.8 kg  <b>No eventos adversos</b> graves atribuidos a la dieta. (Hubo algún episodio de epilepsia)  <b>Reducción de los niveles de glucosa</b> en sangre inferior a 83.5 mg/dL en el día 6.  <b>Aumenta la supervivencia</b> libre de progresión y la supervivencia global en comparación de los que estaban por encima de la mediana (P<0.005)  <b>Se produjo</b> en 17 pacientes una <b>cetosis</b>  Reducción de efectos secundarios de la radioterapia, aunque no asociados a una mejora significativa por falta de estudios más largos.

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
(Mindikoglu et al., 2020)	14 participantes (M/F): 8/6	>18 59 ± 16	31.9 ± 3.4	Estudio clínico observacional	1 solo grupo: <b>TRF:</b> Ayuno desde el amanecer hasta el atardecer (14h).  2 comidas: -La cena después del atardecer -El desayuno antes del amanecer	Intervención: 4 semanas de ayuno (29 días consecutivos)  Evaluación: -Al terminar la 4ª semana de ayuno -A la semana de las 4 semanas de ayuno	Participantes con: Diagnóstico de SM: 2 o 3 de estos criterios: -Obesidad central, circunferencia de la cintura 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres -Triglicéridos séricos en ayunas 150 mg/dL o en ttº con hipergliceridemia -Niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres -TA >130/85 mmHg -Niveles elevados de glucosa en ayunas >100 mg/dL o con ttº para la diabetes	Además del efecto antidiabético y pérdida de peso (peso – 2.5 ± 1.4, P < 0,0001) tiene otra serie de respuestas por la regulación de varias proteínas:  Aumento de proteínas genéticas (al final de la cuarta semana) relacionadas con la supresión de tumores, carcinogénesis y vida útil: -PRKCSH: log2 veces = 6.191, P= 0.031 -CALU: log2 veces = 5,026, P = 0,007 -CALR: log2 veces = 3,958, P = 0,020 -IGFBP4: log2 veces = 3,728, P = 0,033 -INTS6: log2 veces= 4.234, P= 0.041 -KIT: log2 veces= 2.891, P= 0.033 -CROCC: log2 veces= 2.742, P= 0.043 -PIGR: log2 veces= 2.684, P=0.041 -SEMA4B: log2 veces= 0.005, P= 0.996  Reducción de niveles de genes promotores de tumores/pro - cáncer: -POLK: log2= – 2.987, P= 0.026 -NIFK: log2= – 5.048, P= 0.019 -SRGN: log2= – 6.286, P= 0.009 -CAMP: log2= – 5.020, P= 0.012 -CD109: log2= – 3.977, P= 0.027

Referencia	Sujetos (M/H)	Edad (años)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tipo de intervención	Grupos de intervención	Duración de la intervención	Medidas	Resultados
								<p>-PLAC1: log2=- 3.632, P= 0.186</p> <p>Respuesta positiva ante Sars Covid: el aumento de las calreticulina mejora la respuesta inmunitaria medidas por las IgG cuando se fusiona con la proteína espiga (S) del Sars Covid.</p> <p>Mejora de la reparación del ADN y por lo tanto una mayor longevidad, producido por el aumento de 6 veces de la histona GP H2B1: log2 veces= 2.565, P= 0.020 y de la AP5Z1 (log2 veces= 6.201 P= 0.005)</p> <p>Autofagia y estrés oxidativo por la regulación a la baja de la hepatocistina codificada por PRKCSH (reducida 73 veces) log2 veces= - 0.642, P= 0.336.</p>