

TRABAJO FIN DE MÁSTER



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

COMBINACIÓN DE LA DIETA MEDITERRÁNEA CON AYUNO INTERMITENTE COMO PREVENCIÓN PRIMARIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Autor:

Jorge Luis Betancourt Ushiña

2 de diciembre del 2020

Resumen

Esta ampliamente demostrado la asociación de la dieta occidental moderna a un mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica, misma que tienen su origen en una mayor ganancia de adiposidad. La combinación del ayuno intermitente con la dieta mediterránea podría ser una estrategia de prevención primaria accesible a la mayor parte de la población, con o sin factores de riesgo cardiovascular. La evidencia sobre las bondades de la dieta mediterránea es muy amplia, en tanto que, respecto al ayuno intermitente, se ha convertido en un tema de cada vez mayor investigación y se dispone de evidencia en seres humanos que indican seguridad en su aplicación. La combinación de ambas estrategias se encuentra aún en investigación, pero teóricamente podrían dar muy buenos resultados.

Palabras clave:

Dieta occidental, ayuno intermitente, enfermedad cardiometabólica, restricción energética, dieta mediterránea, prevención primaria.

Declaración ética:

El autor declara no tener conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

La dieta occidental se caracteriza por una dieta rica en cereales, lácteos, aceites vegetales y azúcares refinados. Estos alimentos se introdujeron bruscamente; de ahí que nuestro antiguo genoma no se haya adaptado correctamente al cambio, y esta discordancia entre nuestros genes y la alimentación haya dado lugar a las enfermedades de la civilización: enfermedad coronaria, infarto cerebral, obesidad, diabetes e hipertensión. Los datos arqueológicos y antropológicos muestran que las sociedades de cazadores-recolectores preagrícolas obtenían entre el 14% y el 50% de las calorías consumidas de alimentos de origen animal, como pescados, mariscos, aves silvestres, huevos y carnes de caza, que por lo general son bajas en grasas saturadas y rico en ácidos grasos omega-3 ^[1,2]. El exceso de adiposidad contribuye a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y al menos 13 cánceres, que incluyen cáncer de mama, endometrio, hígado, vesícula biliar, páncreas, tiroides, riñón y colon. Los niveles más altos de tejido adiposo visceral (TAV) dan como resultado un aumento de las citocinas y adipocinas proinflamatorias circulantes, y una disminución de las adipocinas protectoras. Además, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis (NASH) han surgido como enfermedades hepáticas comunes debido al exceso de adiposidad y están asociadas con diabetes tipo 2, síndrome metabólico y cáncer de hígado. La restricción energética es la estrategia más común para la pérdida de peso y la reducción de la grasa visceral, la restricción energética intermitente (REI) ha surgido como un alternativa prometedora, Harvie et al. ha sugerido combinar dos días consecutivos de REI con cinco días de una dieta de tipo mediterráneo (DME) para promover la saciedad y una nutrición de alta calidad. La dieta DME es rica en aceite de oliva, aceitunas, frutas, verduras, granos integrales, legumbres y nueces con cantidades moderadas de productos lácteos (principalmente queso y yogur), pescado, aves, vino tinto y cantidades limitadas de carne roja. ^[3] El objetivo de este artículo de revisión es determinar la evidencia disponible sobre la efectividad de la combinación de REI con DME para reducir el TAV, además de los cambios en los biomarcadores de adiposidad total y riesgo metabólico.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

La revisión se realizó a partir de una búsqueda en la base de datos PudMed, sin restricción temporal e incluyendo artículos publicados hasta Septiembre del 2020. Se utilizaron las palabras clave: intermittent fasting, intermittent feeding, energy restriction, food restriction and fasting, mediterranean diet, combination of Mediterranean diet and intermittent fasting y primary prevention. Respecto al ayuno intermitente los criterios de selección fueron sujetos adultos con sobrepeso u obesidad, ensayos clínicos que comparan el ayuno intermitente con la restricción continua de energía, artículos que han sido publicados en los últimos 10 años, estudios hechos en humanos, los artículos tratan los efectos del ayuno intermitente en adultos relativos a la salud cardiometabólica y a la pérdida de peso. Respecto a la dieta mediterránea se eligieron metaanálisis en sujetos con factores de riesgo cardiovascular, sin límite de tiempo, en un contexto de prevención primaria. Respecto a la combinación del ayuno intermitente con dieta mediterránea se encontró un único estudio piloto sobre reducción de peso corporal.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

PERSPECTIVA HISTÓRICA: AYUNO

La dieta occidental se ha conformado en base a dos acontecimientos históricos: el desarrollo de la agricultura y cría de animales (ocurrida hace 10.000 años) y la revolución industrial (ocurrida hace 200 años). Los alimentos básicos y métodos de procesamiento de alimentos introducidos durante los períodos neolíticos e industriales han alterado fundamentalmente 7 características nutricionales cruciales de las dietas ancestrales de los homínidos: carga glucémica, composición de ácidos grasos, composición de macronutrientes, densidad de micronutrientes, equilibrio ácido-base, relación sodio-potasio y contenido de fibra ^[1].

En la antigua Grecia, Pitágoras, Abaris y Epiménides ensalzaron las virtudes del ayuno, y en tiempos bíblicos Moisés, Elías y Juan el Bautista reconoció su valor religioso. Durante el mes sagrado del Ramadán, los musulmanes se abstienen de toda comida y bebida entre el amanecer y el anochecer. En el Antiguo Testamento, el ayuno se consideraba una oración poderosa que podría preparar a un profeta para las revelaciones divinas. Aunque Cristo ayunó durante 40 días en el desierto, no dejó una ley definitiva sobre el tema, excepto para insistir en que se haga con humildad y en privado. El ayuno en la tradición monástica floreció en los siglos IV y V. A mediados de 1800, B. H. Dewey escribió, "cada enfermedad que afecta a la humanidad [se desarrolla a partir de] una alimentación más o menos habitual que excede el suministro de los jugos gástricos". Upton Sinclair, escribió extensamente sobre los beneficios para la salud del ayuno. Han participado personas no obesas en ayuno prolongado como Tanner (1888), Alexander Jacques (1887, 1888), Signor Succi (1890), un médico, F. Penny (1905), Benedict (1912), Bernard (1946), por un tiempo de 30 a 40 días ^[4]. A principios de la década de 1950, Ancel Keys recopiló datos extensos sobre 32 voluntarios que se sometieron a ocho meses de semistarvación ^[5]. Folin y Denis (1915) recomendaron períodos cortos repetidos de inanición como un método seguro y efectivo para la reducción de peso ^[6]. Bloom, Duncan, Thomson y Drenick abogaron por ayunos prolongados para la reducción de peso en la obesidad mórbida, por un tiempo superior a 100 días. ^[7, 8, 9,10].

Con respecto al ayuno durante el Ramadán, cabe destacar los resultados de cuatro metaanálisis donde se observa una mejora moderada de los parámetros de lípidos y lipoproteínas, especialmente los niveles de colesterol-HDL, disminución de peso y masa grasa, disminución de glucosa en ayunas; el ayuno parece ser más beneficioso para hombres y sujetos atléticos. Los cambios de peso fueron relativamente pequeños y en su mayoría se invirtieron después del Ramadán. ^[11,12, 13,14]

PERSPECTIVA HISTÓRICA: DIETA MEDITERRÁNEA

El término dieta mediterránea se refiere a los patrones dietéticos que se encuentran en las zonas de cultivo de olivos de la región mediterránea y que se describen en la década de 1960. ^[15] El Dossier de Candidatura presentado a la UNESCO define la Dieta Mediterránea de la siguiente manera: "... derivado de la palabra griega" diaita "- estilo de vida, forma de vida - es una práctica social basada en todo el "saber hacer", conocimiento, tradiciones que van desde el paisaje hasta la mesa y cubriendo la cuenca mediterránea, cultivos, cosecha, pesca, conservación, procesamiento, preparación, cocina y, en particular, la forma en que consumimos, es decir, la convivencia ^[16]. La dieta mediterránea tiene su origen en una porción de tierra considerada única en su tipo, la cuenca mediterránea, que los historiadores llaman "la cuna de la sociedad", porque dentro de sus fronteras geográficas toda la historia del mundo antiguo tuvo lugar. En sus orillas

se extendía el valle del Nilo, el sitio de una civilización antigua y avanzada, y las dos grandes cuencas del Tigris y el Éufrates, que eran el entorno de la civilización de los sumerios, asirios, babilonios y persas. En la región mediterránea surgió el poder de los cretenses, luego surgieron los fenicios y los griegos eruditos hasta el poder emergente de Roma, lo que permitió que el territorio se convirtiera en la "buena tierra" entre Oriente y Occidente. A partir de ese momento, el Mediterráneo se convirtió en el lugar de encuentro de personas que, con sus contactos, de vez en cuando modificaron culturas, costumbres, idiomas, religiones y formas de pensar sobre la transformación y el cambio de estilo de vida con el progreso de la historia. El choque de estas dos culturas produjo su integración parcial, por lo que incluso los hábitos alimenticios se fusionaron en parte. Europa continental por las órdenes monásticas, que emigraron en esas regiones para evangelizar a esos pueblos. El pan, el aceite y el vino fueron, de hecho, los elementos centrales de la liturgia cristiana, pero luego se adoptaron también en la alimentación de la gente común de Europa. La nueva cultura alimentaria nacida de la unión y la fusión entre los patrones dietéticos de dos civilizaciones diferentes, el Imperio Romano Cristiano y el Germánico, se cruzó con el paso del tiempo con una tercera tradición o la del mundo árabe, que había desarrollado su propio y única cultura alimentaria en las costas meridionales del Mediterráneo. La dieta mediterránea también es un "recurso para el desarrollo sostenible que es muy importante para todos los países limítrofes el Mediterráneo, por el efecto económico y cultural que cubre la comida en toda la región y la capacidad de inspirar un sentido de continuidad e identidad para la población local. [17] Las estadísticas de mortalidad de la base de datos de la Organización Mundial de la Salud para el período 1960-1990 probablemente reflejan las consecuencias de la ingesta alimentaria desde fines de la década de 1950 hasta principios de la década de 1970, después de tener en cuenta una latencia plausible de 10-20 años, proporcionan pruebas intrigantes de que algo inusual ha estado afectando la salud de las poblaciones mediterráneas. La atención médica para muchas de estas poblaciones fue inferior a la disponible para las personas en el norte de Europa y América del Norte, y la prevalencia del tabaquismo fue inusualmente alta entre los primeros. Sin embargo, las tasas de deflación en la región mediterránea fueron generalmente más bajas y la esperanza de vida de los adultos en general mayor en comparación con los países más desarrollados económicamente del norte de Europa y América del Norte, particularmente entre los hombres [18] [Figura 1](#).

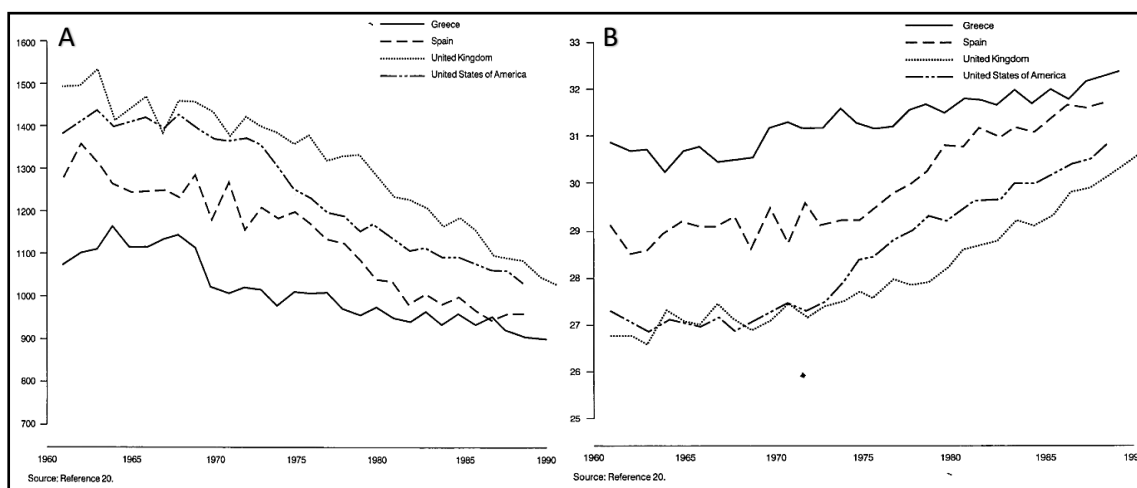
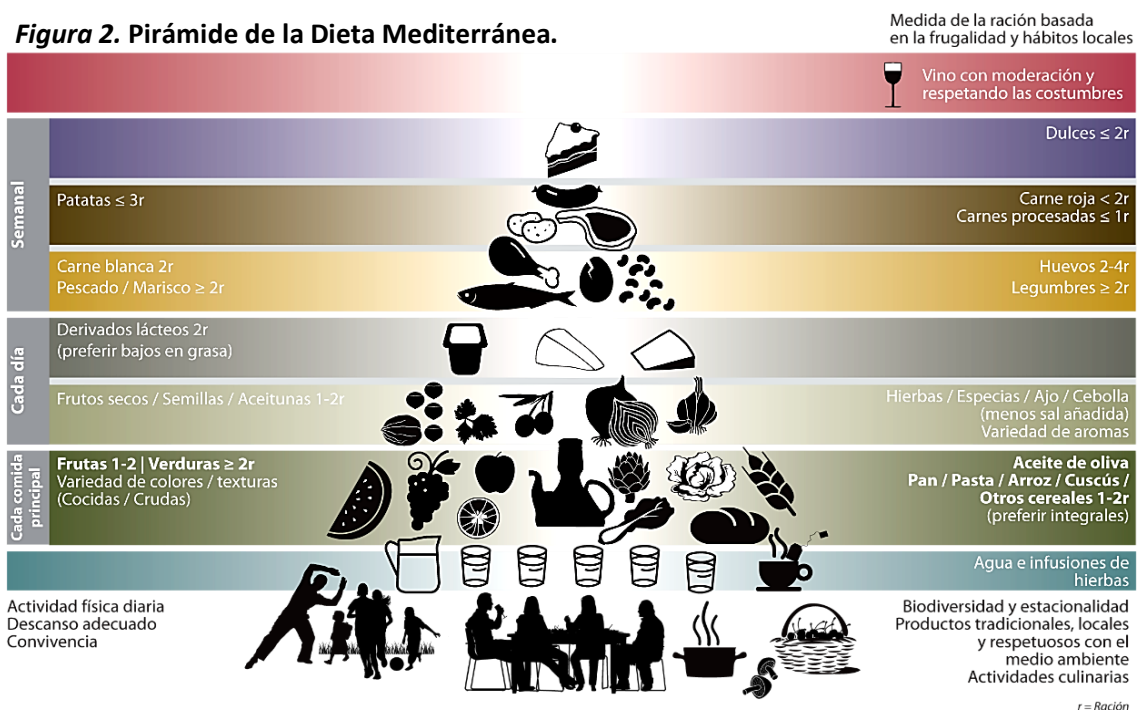


Figura 1. A. Mortalidad de hombres por todas las causas por cada 100.000 personas-años, edad ajustada a la población europea de 1991. B. Esperanza de vida, en años, de hombres de 45 años.

PATRÓN DE DIETA MEDITERRÁNEA

El patrón de dieta mediterránea (DM) se caracteriza por un alto consumo de frutas y verduras, un consumo moderado de alcohol (fundamentalmente a expensas del vino), escaso o nulo consumo de grasas tipos trans, bajo o mínimo consumo de carnes rojas (porcino o vacuno) o procesadas y moderado-bajo consumo de carnes de ave, alto consumo de pescado (altos en omega-3,6,9), elevado consumo de legumbres, frutos secos y cereales (en España, fundamentalmente de pan y arroz; en Italia fundamentalmente de pasta y pan) que aportan hidratos de carbono complejos de cadena larga y fibra, y bajo consumo de leche y moderado de derivados lácteos (queso, yogur). En la [figura 2](#) una descripción detallada de la Dieta Mediterránea en forma de pirámide, editada por la Fundación Dieta Mediterránea, con sede en España. En su base denota la importancia de la hidratación y actividad física en convivencia. ^[19] La dieta mediterránea tradicional ha sido respaldada por pautas nacionales como las Pautas dietéticas para estadounidenses de 2015 a 2020 y la Guía sobre la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares del Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón de 2019. ^[20,21]

Figura 2. Pirámide de la Dieta Mediterránea.



Se ha demostrado que una dieta de tipo mediterránea ejerce un efecto preventivo hacia las enfermedades cardiovasculares, tanto en poblaciones mediterráneas como no mediterráneas disminuye el riesgo de diabetes y afecciones metabólicas. También hay evidencia de un papel potencial de la dieta mediterránea en la prevención de ciertos tipos de cáncer. El papel de la DM en el peso corporal y otros resultados también ha sido investigado por un grupo italiano que observó que una puntuación alta de DM se asoció con valores más bajos de lípidos plasmáticos y hemoglobina glucosilada, presión arterial e índice de masa corporal en personas con diabetes tipo 2. Un nuevo campo de investigación ha demostrado que una mayor adherencia a la Dieta Mediterránea está asociada con un menor riesgo de trastornos mentales, que incluyen el deterioro cognitivo y la depresión. ^[22]

METAANÁLISIS DE INTERVENCIÓN CON DIETA MEDITERRÁNEA.

Actualmente existen seis metaanálisis de adherencia a Dieta Mediterránea midiendo su efecto sobre reducción de mortalidad, reducción de riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2, reducción de riesgo de Síndrome Metabólico, que incluyen todos sus parámetros y asociación inversa de Síndrome Metabólico. La [Tabla 1](#) resume los trabajos que han involucrado a cientos de miles de pacientes con largos períodos de intervención.

Tabla 1. Metaanálisis de intervención en dieta mediterránea.

Autor/Año publicación	Muestra	Seguimiento promedio	Objetivos	Resultados
Francesco Sofi ^[23] (2008)	574,299 sujetos	3 a 18 años.	Mortalidad e incidencia de enfermedades crónicas en un entorno de prevención primaria.	Reducción de mortalidad global (9%), mortalidad por enfermedades cardiovasculares (9%).
Christina Kastorini ^[24] (2011)	534,906 sujetos	Estudios publicados en varias bases de datos hasta el 2010	Efecto de la dieta mediterránea sobre el síndrome metabólico y sus componentes.	Riesgo reducido de Síndrome Metabólico, menor nivel de cLDL, circunferencia de cintura, triglicéridos, presión sistólica/diastólica y glucosa.
Efi Koloverou ^[25] (2014)	136,846 sujetos	Estudios publicados en varias bases de datos hasta el 2013	Adherencia a la dieta mediterránea y riesgo de diabetes mellitus tipo 2.	Reducción significativa del riesgo de diabetes (19%; evidencia de calidad moderada).
Lukas Schwingshackl ^[26] 2015	122 810 sujetos	Estudios publicados entre 2007 y 2014	Efecto de una dieta mediterránea en el desarrollo de diabetes tipo 2.	Reducción del 23% en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2
Justin Godos ^[27] 2016	33,847 individuos	Estudios publicados en varias bases de datos hasta el 2016	Adherencia al patrón dietético mediterráneo y el riesgo de Síndrome Metabólico.	Asociación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de Síndrome Metabólico.
Karen Rees ^[28] 2019	7747 adultos sanos y adultos con alto riesgo de ECV	4,8 años	Efectividad de una dieta de estilo mediterráneo para la prevención primaria de las ECV.	La calidad de la evidencia de los beneficios modestos sobre los factores de riesgo de ECV en prevención primaria es baja o moderada.

AYUNO INTERMITENTE

El ayuno intermitente es un modelo de alimentación que va por ciclos, con períodos de ayuno y de alimentación. Se trata de centrarse en cuándo se come, aunque es muy importante que el período de alimentación conste de una dieta sana y equilibrada. Provoca respuestas celulares adaptativas durante el período de ayuno y que las células participen en procesos tisulares específicos de crecimiento y plasticidad durante el período de alimentación, con importantes efectos metabólicos, de resistencia al estrés y supresión de la inflamación, que se reflejan en extensión de la vida útil, retraso del envejecimiento y resistencia a la enfermedad. ^[29]

La mayoría de los protocolos populares de ayuno intermitente se pueden agrupar en las siguientes categorías: ^[30]

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

Evidencia sobre la seguridad del ayuno intermitente.

La Restricción Alimentaria Intermitente (RAI) independiente de sus variaciones, conduce a la pérdida de peso en humanos y en animales; sin embargo, el ajuste calórico y educación nutricional, muestran tener similares resultados en cuanto a reducción de la masa corporal, siendo la forma más eficaz y recomendada de pérdida de peso a largo plazo. Si bien la RAI surge como una alternativa a las dificultades presentadas para mantener la dieta hipocalórica, los estudios en humanos no indicaron adhesión al régimen, concluyendo en dificultad para realizar esta dieta por períodos prolongados. El prejuicio causado en el hipotálamo y en el tejido adiposo evidenciados en el modelo animal, así como su relación con la compulsión alimentaria, compensación del consumo calórico en los días de alimentación *ad libitum*, la consecuente recuperación de masa corporal y aumento del estrés, fragilizan la indicación de esta estrategia para humanos con el fin de pérdida de peso, especialmente por la escasa investigación en sus efectos a largo plazo sobre el sistema nervioso central ^[31]. En 2019 Slaven Stekovic, et al realizaron un ensayo controlado aleatorio, donde se demostró que 4 semanas de ayuno estricto en días alternos (ADA) mejoró los marcadores de salud general en humanos sanos de mediana edad, al tiempo que provocó una reducción de calorías del 37% en promedio. No se produjeron efectos adversos incluso después de > 6 meses. El ADA mejoró los marcadores cardiovasculares, redujo la masa grasa (particularmente la grasa del tronco), mejoró la relación grasa-tolerancia y aumentó el β -hidroxibutirato, incluso en los días sin ayuno. En los días de ayuno, el aminoácido metionina pro-envejecimiento, entre otros, se agotaba periódicamente, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados se elevaban. Encontramos niveles reducidos de sICAM-1 (marcador inflamatorio asociado a la edad), lipoproteínas de baja densidad y el regulador metabólico triyodotironina después de una ADA a largo plazo. La ADA podría eventualmente convertirse en una intervención clínicamente relevante. ^[32] Un ensayo clínico demostró que 6 meses de ayuno en días alternos no tiene ningún impacto deletéreo sobre los marcadores óseos metabolismo en adultos obesos con pérdida de peso moderado ^[33], otro ensayo clínico demostró que el ADA produce resultados adversos mínimos y tiene efectos benignos o beneficiosos sobre los síntomas de trastorno alimentario ^[34]. Estos resultados arrojan luz sobre el impacto fisiológico del ADA y respaldan su seguridad.

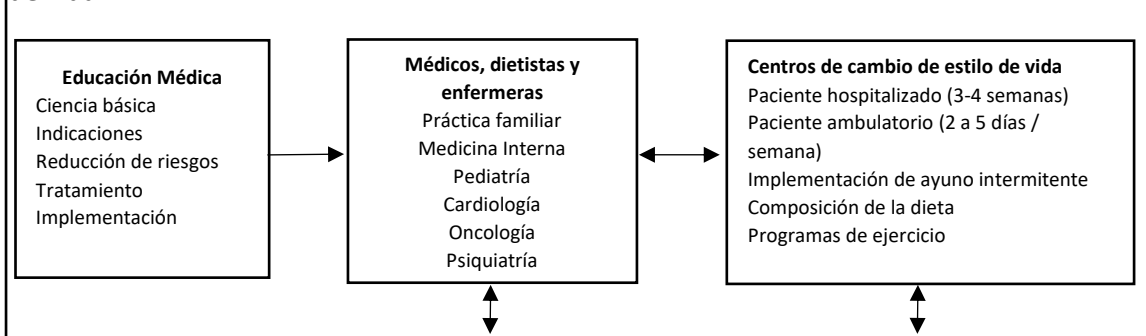
Ayuno intermitente en pacientes con Diabetes Mellitus.

El ayuno intermitente, cuando se realiza por motivos de salud en pacientes con diabetes mellitus, tanto de tipo 1 como de tipo 2, ha demostrado en unos pocos estudios pequeños en

humanos que induce la pérdida de peso y reduce los requerimientos de insulina. Gran parte de la exageración que rodea al ayuno proviene de estudios en animales, que solo sugieren qué investigación en humanos debería realizarse; la implementación de intervenciones humanas no debe basarse en la investigación con animales. Buena evidencia de estudios epidemiológicos, ensayos piloto de intervención y algunos ensayos aleatorizados sugiere que los beneficios del ayuno superan los daños potenciales en el individuo promedio. Las personas con diabetes, sin embargo, no son el individuo promedio, y sus necesidades personales requieren una consideración más cuidadosa al comienzo y durante el uso de un régimen de ayuno. Se debe prestar especial atención a tres consideraciones: ajuste de la medicación, frecuencia de control de glucosa y la ingesta. La mayoría de estas recomendaciones se basan en la experiencia clínica de los autores cuando no hay literatura disponible, mientras que algunas de las recomendaciones se basan en enfoques publicados en estudios de ayuno intermitente entre personas con diabetes. Las sulfonilureas, meglitinidas e insulina, están asociados con la hipoglucemia y sus dosis deben ajustarse en los días de ayuno intermitente. [35]

En Diciembre del 2019 la New England Journal of Medicine propuso una *Tabla (2) de prescripción de ayuno*. Los médicos pueden aconsejar a los pacientes que reduzcan gradualmente, durante un período de varios meses, la ventana de tiempo durante la cual consumen alimento cada día, con el objetivo de ayunar de 16 a 18 horas al día. Alternativamente, los médicos pueden recomendar la dieta de ayuno intermitente 5: 2, con 900 a 1000 calorías consumidas 1 día por semana durante el primer mes y luego 2 días por semana durante el segundo mes, seguido de nuevas reducciones a 750 calorías 2 días a la semana durante el tercer mes y, finalmente, 500 calorías 2 días a la semana durante el cuarto mes. Se debe consultar al dietista o nutricionista para garantizar que se satisfagan las necesidades nutricionales del paciente y para proporcionar asesoramiento y educación. Como con todo estilo de vida intervenciones, es importante que los médicos proporcionen información adecuada, comunicación y apoyo continuos, y refuerzo positivo regular. [36]

Tabla 2. Incorporación de patrones de ayuno intermitente en la práctica sanitaria y los estilos de vida.



EJEMPLO DE PRESCRIPCIONES			
MES	Alimentación diaria con restricción de tiempo	Ayuno intermitente 5:2	
MES 1	Período de 10 horas de alimentación 5 días/sem	1000 calorías 1 día/sem	Registro de alimentos
MES 2	Período de 8 horas de alimentación 5 días/sem	1000 calorías 2 días/sem	Peso corporal
MES 3	Período de 6 horas de alimentación 5 días/sem	750 calorías 2 días/sem	Glucosa
MES4 (meta)	Período de 6 horas de alimentación 7 días/sem	500 calorías 2 días/sem	Cetonas

Traducido y adaptado de la figura 4 de N Engl J Med 2019; 381:2541-51. Como un componente de la capacitación de la escuela de medicina en la prevención de enfermedades, los estudiantes pueden aprender los conceptos básicos de cómo el ayuno intermitente afecta el metabolismo y cómo las células y los órganos responden de manera adaptativa al ayuno intermitente, las principales

indicaciones del ayuno intermitente (obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cánceres) y cómo implementar recetas de ayuno intermitente para maximizar los beneficios a largo plazo. Los médicos pueden incorporar recetas de ayuno intermitente para la intervención temprana en pacientes con una variedad de afecciones crónicas o en riesgo de padecer tales afecciones, particularmente aquellas afecciones asociadas con comer en exceso y un estilo de vida sedentario. Uno puede imaginar instalaciones para pacientes hospitalizados y ambulatorios con personal experto en dieta, nutrición, ejercicio y psicología que ayudarán a los pacientes a hacer la transición a regímenes sostenibles de ayuno intermitente y ejercicio (cubiertos por pólizas de seguro de salud básicas). Como ejemplo de una prescripción específica, el paciente puede elegir entre un régimen de alimentación diario con restricción de tiempo (un período de ayuno de 18 horas y un período de alimentación de 6 horas) o el régimen de ayuno intermitente 5: 2 (ayuno [ejemplo, un período de ingesta de 500 calorías] 2 días a la semana), con un período de transición de 4 meses para lograr el objetivo. Para facilitar el cumplimiento de la prescripción, el personal médico debe estar en contacto frecuente con el paciente durante el período de 4 meses y debe controlar de cerca el peso corporal del paciente y los niveles de glucosa y cetonas.

Estudios de intervención sobre ayuno intermitente

Actualmente existen 13 estudios sobre ayuno intermitente que analizan la pérdida de peso y las variables cardiometabólicas: triglicéridos, glucemia e insulina, colesterol (total, LDL, HDL) y presión arterial. La [Tabla 3](#) resume los trabajos que han involucrado a 775 sujetos con sobrepeso u obesidad con variados períodos de intervención.

Tabla 3. Estudios de intervención sobre ayuno intermitente.

Autor (año)	Objetivo	Diseño	Sujetos	Pérdida de peso corporal	Variables Cardiometabólicas
Varady ^[30] (2011)	Comparar los efectos del ayuno en días alternos (IER), la restricción de calorías (CER) y el ejercicio de resistencia sobre el tamaño de las partículas de LDL y HDL en sujetos obesos y con sobrepeso	Ensayo de brazos paralelos controlado aleatorizado de 12 semanas, se asignaron a: 1) IER (75% de restricción de energía durante 24 horas alternada con alimentación ad libitum durante 24 horas) (ADF) 2) CER (25% de restricción de energía todos los días) 3) Ejercicio (intensidad moderada 3 veces por semana) 4) Control.	49 sujetos adultos obesos: IER n = 13 CER n = 12 Ejercicio n = 12 Control n = 12	El peso corporal se redujo ($p < 0.001$) mediante IER, CER y ejercicio ($5,2 \pm 1,1\%$, $5,0 \pm 1,4\%$, $5,1\% \pm 0,9\%$, respectivamente)	Los triglicéridos se redujeron ($p < 0.05$) solo en el grupo IER ($5,1 \pm 5\%$). El colesterol LDL en plasma disminuyó ($p < 0.05$) con IER ($10 \pm 4\%$) y CER ($8 \pm 4\%$). El colesterol HDL ($p < 0.05$) aumentó con el ejercicio ($16 \pm 5\%$). La proporción de partículas grandes de LDL aumentó ($p = 0.04$), mientras que la proporción de partículas pequeñas disminuyó solo en el grupo IER. La proporción de partículas grandes de HDL aumentó ($p = 0.03$) solo con el ejercicio.
Harvie ^[30] (2011)	Comparar la viabilidad y la eficacia de la restricción de energía intermitente con la restricción de energía continua	Ensayo clínico aleatorizado. Comparación aleatoria de una restricción de energía del 25% como IER (~2266 KJ / día durante 2	89 mujeres jóvenes con sobrepeso u obesas IER n = 42 CER n = 47	IER y CER son igualmente efectivos para la pérdida de peso, el cambio de peso medio (IC 95%) para IER fue de -6.4 (-7.9 a -4.8) kg	Ambos grupos experimentaron reducciones comparables en leptina, índice de andrógenos libres, proteína C reactiva, colesterol

	para la pérdida de peso, sensibilidad a la insulina y otros marcadores de riesgo de enfermedad metabólica.	días /semana ADF) o CER (~6276 KJ / día durante 7 días / semana)		vs. -5.6 (-6.9 a -4.4) kg para CER p=0.4 Ambos grupos experimentaron reducciones comparables en la grasa corporal, la masa libre de grasa, la cadera, el pecho, la circunferencia del muslo y la composición de la pérdida de peso. Hubo un aumento moderado de la adiponectina en el grupo IER pero no en el grupo CER (diferencia media [IC del 95%] +9 [-2 a 21] %, (p=0.08). Ambos grupos experimentaron grandes reducciones en la leptina sérica y en la proporción de leptina: adiponectina.	total y LDL, triglicéridos, presión arterial. Ninguno de los grupos experimentó cambios en niveles de HDL. Ambos grupos experimentaron reducciones en la insulina sérica en ayunas y mejoras en la sensibilidad a la insulina, que fueron mayores entre el grupo IER. La diferencia de medias entre los grupos para la insulina en ayunas fue de -1.2 µU/ml, -16%, p=0.04; y para la resistencia a la insulina fue de -1.2 µU/mmol/L, -45%, (p=0.04). En el grupo IER tuvo mayores reducciones en la resistencia a la insulina que el grupo CER a los 3 meses (diferencia de medias [IC del 95%] entre los grupos -17 [-33.2 a -0.2] %, P=0.046) y 6 meses (-23 [-38.1 a -8.6] %, p=0,001).
Harvie ^[30] (2013)	Informar sobre la efectividad con respecto al cambio en la resistencia a la insulina, el peso y la adiposidad de una restricción intermitente de energía durante 2 días a la semana (ADF).	Ensayo aleatorizado. Las mujeres fueron asignadas a una de las tres intervenciones para 3 meses de pérdida de peso y 1 mes de estabilización de peso: -IER: ayuno intermitente con restricción de energía e hidratos de carbono, 2500-2717 KJ/día, < 40 g de carbohidrato/día 2 días a la semana (ADF).	88 mujeres con sobrepeso IER n = 33 IER + PF n = 28 CER n = 27	Las proporciones de los tres grupos que logran una pérdida de peso del 5% o más fueron 65% (IER), 58% (IER + PF) y 40% (CER) p=0.076 Ambos grupos IER tuvieron mayores reducciones en la grasa corporal en comparación con el CER (IER: media -3.7 Kg, p=0.007; IER + PF: -3.7 Kg p=0.019; CER: -2.0 Kg). No reducciones significativamente en las circunferencias de	La resistencia a la insulina se redujo con las dietas IER y IER + PF. Las reducciones con las dietas del IER fueron significativamente mayores en comparación con la dieta CER (p=0.02). A los 3 meses, el grupo IER tuvo reducciones significativamente mayores en la insulina sérica (P = 0.017) y HOMA (P = 0.02) en comparación con el grupo CER.

		<p>-IER + ab libitum proteínas y grasas (IER + PF): igual que IECR pero permitía ab libitum proteína y grasa.</p> <p>-CER: 25% de restricción de energía moderada diaria: 6000 Kj / día durante 7 días a la semana.</p>		<p>peso, cintura, cadera y busto. Pequeñas reducciones en la masa libre de grasa en los tres grupos.</p> <p>A los 3 meses, todos los grupos experimentaron disminuciones en la leptina sérica, la relación leptina: adiponectina. No cambios significativos en la adiponectina.</p>	<p>La concentración de HbA1c no fue significativamente diferente entre los tres grupos dietéticos. Todos los grupos experimentaron reducciones pequeñas y comparables en el colesterol total y LDL y TAG, mantenimiento del colesterol HDL, una pequeña disminución en la relación total: colesterol HDL y presión arterial sistólica y diastólica reducida.</p>
Keogh ^[30] (2014)	<p>Investigar el efecto de la restricción de energía intermitente (IER) en comparación con la restricción de energía continua (CER) sobre la pérdida de peso después de 8 semanas y el mantenimiento de la pérdida de peso después de 12 meses.</p>	<p>Ensayo de control aleatorio y paralelo para comparar una dieta CER con IER. Los participantes realizaron un periodo intensivo de 8 semanas, seguido de 44 semanas de dieta independiente.</p>	<p>36 mujeres con sobrepeso y obesas CER n = 17 IER n = 19</p>	<p>Pérdida de peso no significativa entre los grupos a las 8 semanas (-3.2± 2.1 Kg CER, -2.0 ± 1.9 Kg IER p=0.06) ni a los 12 meses (-4.2±5.6 Kg CER, -2.1±3.8 Kg IER p=0.19). La pérdida de peso entre 8 y 52 semanas fue de -0.7±49 Kg CER vs -1±1.1 Kg IER; p=0.6. La circunferencia de la cintura y la cadera disminuyó significativamente con el tiempo (p<0.01), sin diferencias entre los grupos.</p>	<p>No valoraron parámetros cardiometabólicos.</p>
Carter ^[30] (2016)	<p>Investigar los efectos de la IER en comparación con la CER en la hemoglobina glicosilada (HbA1c), evaluar los efectos sobre la pérdida de peso, la composición corporal, los cambios de medicación y las medidas</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio paralelo durante 12 semanas. El grupo IER siguió una restricción de 1670-2500 Kj/día durante 2 días a la semana, con los 5 días restantes con comidas habituales.</p>	<p>51 participantes con sobrepeso u obesos con Diabetes Mellitus 2 IER n = 26 CER n = 25</p>	<p>El peso disminuyó con el tiempo (99±14 Kg a 93±13 Kg; p<0.001) pero no con el tratamiento (CER: 102±17 Kg a 94±13 Kg comparado con IER: 100±20 Kg a 92±14 Kg; p=0.7)</p>	<p>A las 12 semanas, la HbA1c se disminuyó significativamente con el tiempo (-0.7±0.9% p<0.001), pero no con el tratamiento (IER: -0.6%±0.8%; CER: -0.8±1; p=0.3).</p>

	subjetivas de apetito.				
Catenacci [30] (2016)	<p>Evaluar la seguridad y tolerabilidad y los cambios en el peso, la composición corporal, los lípidos y el índice de sensibilidad a la insulina del ayuno en días alternos (ADF) en comparación con la restricción calórica diaria moderada (CER)</p>	<p>Estudio piloto aleatorizado de 8 semanas: grupo IER (ADF) 0 calorías vs grupo CER (-400 Kcal/día). 8 semanas de intervención seguida de 24 semanas de seguimiento no supervisado.</p>	<p>26 adultos obesos -IER cero calorías n=13 (10 mujeres, 3 hombres) -CER n=12 (9 mujeres, 3 hombres)</p>	<p>El cambio de peso absoluto no difirió entre grupos (CER: -7.1 ± 1.0 Kg; IER: -8.2 ± 0.9 Kg). IER no se asoció con un mayor riesgo de recuperación de peso después de 24 semanas de seguimiento. La composición de la recuperación de peso difirió: IER perdió masa grasa total (-0.4 ± 0.8 Kg) y ganó masa magra (2.0 ± 0.5 Kg); CER ganó tanto masa grasa total (1.2 ± 0.8 Kg) como masa magra (1.1 ± 0.5 Kg) No diferencias entre los grupos en la leptina o grelina.</p>	<p>Los triglicéridos disminuyeron significativamente en IER; no hubo diferencias entre los grupos El colesterol total, HDL y LDL disminuyeron significativamente en ambos grupos, sin diferencias entre ellos. La glucosa en ayunas disminuyó significativamente en IER; no hubo otras diferencias dentro o entre los grupos de insulina en ayunas, glucosa o sensibilidad a la insulina. La tasa metabólica en reposo disminuyó significativamente desde el inicio tanto en CER como en IER sin diferencias significativas entre los grupos. Después de 24 semanas de seguimiento, la tasa metabólica en reposo disminuyó significativamente desde el inicio en CER pero no en IER, sin diferencias significativas entre los grupos.</p>
Trepanowski (2017) [30]	<p>Comparar los efectos del ayuno en días alternos (ADF) frente a la restricción calórica diaria (CER) en la pérdida de peso, el mantenimiento del peso y los indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado durante 1 año. Los sujetos fueron asignados al azar a uno de los grupos: -IER: ayuno en días alternos (ADF, 25% de las necesidades energéticas en los días rápidos) -CER: restricción calórica (75% de las necesidades</p>	<p>69 adultos obesos (57 mujeres, 12 hombres) IER n = 21 CER n = 25 Control n = 23</p>	<p>Pérdida de peso similar para IER y CER en el mes 6 (después de la pérdida de peso): -6.8% vs -6.8% y en el mes 12 (después de la fase de mantenimiento): -6.0% vs -5.3% en relación con el grupo de control. No diferencias significativas en masa magra,</p>	<p>No diferencias significativas en presión arterial, frecuencia cardiaca, triglicéridos, glucemia en ayunas, insulina en ayunas, resistencia a la insulina, proteína C reactiva, homocisteína ni colesterol total. En el mes 6, los niveles de HDL se elevaron</p>

		energéticas todos los días) - Control sin intervención.		masa grasa o grasa visceral.	significativamente en el grupo IER en 6.2 mg/dl (IC 95%, 0.1 – 12.4 mg/dl) frente a CER, pero no en el mes 12. LDL no difirió entre los grupos en el mes 6. En el mes 12, LDL aumentó significativamente en IER: 11.5 mg/dl (IC 95%, 1.9 – 21.1 mg/dl) en relación con CER.
Byrne ^[30] (2018)	El estudio MATADOR (minimización de la termogénesis adaptativa y desactivación del rebote de la obesidad) examinó si la restricción de energía intermitente (IER) mejoró la eficiencia de la pérdida de peso en comparación con la restricción de energía continua (CER).	Ensayo clínico controlado aleatorizado de grupos paralelos de 16 semanas con un grupo de restricción de energía continua y otro de restricción intermitente.	36 participantes hombres CER n = 19 IER n = 17	Pérdida de peso significativamente mayor en IER (14.1±5.6 Kg; p<0.001) en comparación con CER (9.1±2.9 Kg; p<0.001) Pérdida de masa grasa significativamente mayor en IER (12.3±4.8 Kg; p<0.01) en comparación con CER (8±4.2 Kg; p<0.01) Pérdida masa libre de grasa similar: IER (1.8±1.6 Kg, CER (1.2±2.5 Kg; p=0.4)	No valoraron parámetros cardiometabólicos.
Sundfor ^[30] (2018)	Comparar los efectos de la restricción de energía intermitente (ADF) versus continua en la pérdida de peso, el mantenimiento y los factores de riesgo cardiometabólicos en adultos con obesidad abdominal y ≥1 componente adicional del síndrome metabólico.	Ensayo clínico aleatorizado con grupo IER y CER a través de una fase de pérdida de peso de 6 meses seguida de una fase de mantenimiento de 6 meses.	112 participantes obesos Hombres [50%] Mujeres [50%]	La pérdida de peso fue similar entre los participantes en los grupos de restricción de energía intermitente y continua (8,0 Kg [SD 6,5] frente a 9,0 Kg [SD 7,1]; p=0,6). Hubo mejoras favorables en la circunferencia de la cintura, in diferencias entre los grupos. La recuperación de peso fue mínima y similar entre los grupos de restricción intermitente y	Hubo mejoras favorables en la presión arterial, los triglicéridos y el colesterol HDL sin diferencias entre los grupos.

				continua (1.1 Kg vs 0.4 Kg, p=0.6)	
Antoni ^[30] (2018)	Comparar los efectos de la restricción de energía intermitente y a restricción de energía continua en el metabolismo lipídico y de la glucosa posprandial después de una pérdida de peso equivalente	El estudio fue una comparación aleatoria, de brazos paralelos, entre IER y CER IER: 2638 Kj para 2 días/semana (ADF) CER: 2510 Kj por debajo de los requisitos.	27 (13 hombres participantes con sobrepeso u obesos IER n = 15 CER n = 12	El estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en el tiempo para alcanzar una pérdida de peso del 5% entre los grupos o en la composición corporal.	Ninguna dieta alteró significativamente la glucemia (p=0.266), mientras que la insulinemia se redujo comparativamente (p=0.903). El péptido C posprandial se redujo después de IER pero no CER (p=0.057). Reducción de triglicéridos mayor después de IER v. CER (p=0.045). Grupo IER mostró una reducción significativa mayor en la Presión Arterial Sistólica (p=0.02).
Conley ^[30] (2018)	Determinar si la dieta IER puede lograr una pérdida de peso $\geq 5\%$ y mayores mejoras en el peso y marcadores bioquímicos que una dieta estándar de energía restringida (CER) en veteranos de guerra masculinos obesos.	Estudio piloto aleatorizado. Los participantes fueron asignados al azar para consumir la dieta IER o una CER (reducción de 2050 KJ o 500 calorías por día) durante 6 meses.	24 participantes veteranos de guerra obesos masculinos.	Ambos grupos redujeron significativamente el peso corporal (p<0.001) y la circunferencia de la cintura (p<0.001). La pérdida de peso promedio fue de 5.3 \pm 3.0 Kg (5.5 \pm 3.2 %) para el grupo IER y de 5.5 \pm 4.3 Kg (5.4 \pm 4.2 %) para el grupo CER. La reducción media de la circunferencia de la cintura para el grupo EIR fue de 8.0 \pm 4.5 y 6.4 \pm 5.8 cm para el grupo CER. No hubo diferencias significativas en la cantidad de pérdida de peso ni en la reducción de la circunferencia de la cintura entre los grupos de dieta.	Ambos grupos redujeron significativamente la presión arterial sistólica. No hubo cambios significativos en la presión arterial diastólica, la glucemia en ayunas o los lípidos en la sangre en ninguno de los grupos de la dieta.

Countinho (2018) ^[30]	Comparar el efecto de IER versus CER en la composición corporal y las respuestas compensatorias inducidas por la pérdida de peso	Ensayo clínico aleatorizado. Los participantes se asignaron al azar para perder un peso similar con una IER o una dieta CER durante 12 semanas.	35 adultos con obesidad IER n = 18 CER n = 17	Los cambios en el peso corporal (~12.5% de pérdida de peso) y la composición fueron similares en ambos grupos.	La tasa metabólica en reposo disminuyó y la eficiencia en el ejercicio aumentó (p<0.001) solo en el grupo IER. La grelina activa basal y posprandial aumentó en el grupo IER. La CCK posprandial disminuyó en ambos grupos.
Jospe (2020) ^[37]	Adherencia, ingesta dietética, pérdida de peso y los resultados metabólicos en adultos con sobrepeso que podían optar por seguir dietas mediterráneas, ayuno intermitente o Paleo, y programas estándar de ejercicio o entrenamiento en intervalos de alta intensidad.	Análisis exploratorio y observacional	133 adultos sanos con sobrepeso [IMC (en kg/ m2) ≥27]	A los 12 meses, el ayuno intermitente produjo una pérdida de peso -4 kg.	Se observó presión arterial sistólica reducida de -4,9 mmHg.

Evidencia de combinación de ayuno intermitente con dieta mediterránea.

Si bien la restricción energética es la estrategia más común para la pérdida de peso y la reducción de la grasa visceral, se sabe que la adherencia a largo plazo a la restricción energética continua (REC) es difícil y la restricción energética intermitente (REI) ha surgido como una alternativa prometedora a REC. La REI incluye períodos de marcada restricción energética (típicamente 60-75% por debajo de los requerimientos energéticos estimados) al menos un día pero no más de seis días a la semana, intercalados con períodos de ingesta energética normal o ad libitum. También se ha promovido la adherencia a una dieta MED para el tratamiento de Enfermedad del Hígado Graso no Alcohólico (EHGNA) en las guías de práctica clínica conjuntas publicadas por las Asociaciones Europeas para el Estudio del Hígado (AEEH), Diabetes (AEED) y Obesidad (AEEO). Estas directrices también recomiendan a los pacientes con EHGNA restringir la ingesta de energía, perder peso si tenían sobrepeso u obesidad e incorporar ejercicio aeróbico o entrenamiento de resistencia. En el Estudio de fenotipo de adiposidad de cohortes multiétnicas (MEC-APS), realizado en Hawái y California se observa que seguir una dieta de alta calidad, por ejemplo, un puntaje alto en el índice MED, se asoció inversamente con la adiposidad, incluida el tejido adiposo visceral (TAV) y la grasa hepática, según lo evaluado por imágenes de resonancia magnética. O'Keefe, et al. en una publicación reciente del JACC, ha sugerido la dieta Pescomediterránea con una ventana de alimentación diaria restringida en el tiempo de 8 a 12 horas. En comparación con los consumidores habituales de carne, la mortalidad por Enfermedad Arterial Coronaria fue un 34% menor en los pescatarianos (dieta rica en plantas con mariscos como fuente principal de carne). Por lo tanto, la adopción de REI combinada con una dieta MED

en los días no restringidos puede ayudar a reducir la TAV y ayudar a controlar otras reservas de grasa ectópica. [38,39]

Actualmente solo existe un único estudio piloto que combina el ayuno intermitente con la dieta mediterránea, mismo que se lo resumirá en la [Tabla 4](#), a continuación.

Tabla 4.

Autor/Año publicación	Objetivos	Diseño	Sujetos	Pérdida de peso corporal	Variables cardiometabólicas
Panizza C [38] 2019	El objetivo principal del presente estudio fue finalizar e implementar un protocolo para una intervención REI para evaluar la efectividad de una dieta combinada de REI y MED adaptada culturalmente para reducir el TAV entre los estadounidenses de origen asiático. Los objetivos secundarios fueron evaluar los cambios en la adiposidad total y los biomarcadores de riesgo metabólico.	Ensayo aleatorizado de dos brazos: REI y MED vs dieta DASH.	Sesenta voluntarios de 35 a 55 años, IMC de 25 a 40 kg / m ² , TAV ≥ 90 cm ² para hombres y ≥ 80 cm ² para las mujeres)	La RE + MED tuvo reducciones significativamente mayores en el TAV medido con DXA y la masa grasa total (-22,6 ± 3,6 cm ² y -3,3 ± 0,4 kg, respectivamente) frente a DASH (-10,7 ± 3,5 cm ² y -1,6 ± 0,4 kg) (p = 0,02 y p = 0,005).	Mejoría en ALT se mantuvo significativamente mayor para REI + MED frente a DASH (-16,2 ± 3,8 U / L frente a -4,0 ± 3,6 U / L, respectivamente, p = 0,02).
REI: restricción energética intermitente. MED: dieta mediterránea. TAV: tejido adiposo visceral. DXA: absorciometría dual de rayos X. DASH: Enfoques Alimenticios para Detener la Hipertensión. ALT: alanina aminotransferasa.					

CONCLUSIONES

- El antecedente histórico de la dieta mediterránea, así como el ayuno, indican un verdadero ethos, mismo que implica comportamientos, costumbres sentido de religiosidad, continuidad e identidad para la población local y formas en como el ser humano se interrelaciona con la tierra de forma natural, proveyendo además sostenibilidad en un contexto económico. La rápida evolución de los sistemas de producción agrícola, asociado a la evolución de un patrón dietético occidental moderno, predisponen a un mayor grado de adiposidad, y por tanto mayor riesgo de enfermedad cardiometabólica.
- La dieta mediterránea está asociada a un mejor perfil de biomarcadores y medidas antropométricas, misma que puede usarse en un contexto de prevención primaria en pacientes sanos o con factores de riesgo cardiovascular.
- El ayuno intermitente, independientemente del protocolo que se use, puede mejorar el perfil de biomarcadores y medidas antropométricas, pero es más difícil mantenerlo en el tiempo, por lo que se puede adoptar un menor espacio de tiempo hasta conseguir o mejorar los objetivos deseados. Hay evidencia que indica que es seguro, incluso en pacientes con diabetes, en los cuales la tutoría médica es indispensable durante el manejo.
- Los beneficios de la combinación de la dieta mediterránea con el ayuno intermitente es hipotética y necesita estudios prospectivos y aleatorios para documentar su eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordain, L., Boyd, E., Anthony, S., Mann, Neil., Lindeberg, S., Watkins, B. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2005 [citado 2 Julio 2020] ;(2):341–354. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/81/2/341/4607411>
2. Kaplan, H., Thompson, R., Trumble, B., Wann, L., Allam, A., Beheim, B. Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet* [Internet]. 2017 [citado 2 julio 2020];(10080):1730–1739. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30752-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30752-3/fulltext)
3. Panizza, C., Lim, U., Yonemori, K., Cassel, K., Wilkens, L., Harvie, M. et al. Effects of Intermittent Energy Restriction Combined with a Mediterranean Diet on Reducing Visceral Adiposity: A Randomized Active Comparator Pilot Study. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 2 agosto 2020] ;(11):1386. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627434/pdf/nutrients-11-01386.pdf>
4. Kerndt, P., Naughton, J., Driscoll, C., Loxtercamp D. Fasting: The History, Pathophysiology and Complications. *Western Journal of Medicine* [Internet]. 1982 [citado 2 agosto 2020] ;(5):379. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1274154/pdf/westjmed00207-0055.pdf>
5. Keys, A., Brozek, J., Henschel A. *The Biology of Human Starvation-Vols I, II*. 1.ª ed. Minnesota: University of Minnesota Press; 1950.
6. Folin, O., Denis, W. On Starvation and Obesity, with Special Reference to Acidosis. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1815 [citado 2 agosto 2020];(21):183–192. Disponible en: <https://www.jbc.org/content/21/1/183.full.pdf?sid=7d72564f-6c53-4577-9fb2-c60d2cabbcbf>
7. Bloom W. Fasting as an introduction to the treatment of obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental* [Internet]. 1959 [citado 2 agosto 2020] ;(8):214–220. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13656492/>
8. Duncan G. Intermittent Fasts in the Correction and Control of Intractable Obesity. *American Clinical and Climatological Association* [Internet]. 1963 [citado 2 agosto 2020];(74):214–220. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2249073/pdf/tacca00117-0182.pdf>
9. Ernst, J., Swendseid, M., Bland, W. Prolonged Starvation as Treatment for Severe Obesity. *JAMA* [Internet]. 1964 [citado 2 agosto 2020] ;(187):100–105. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1001/jama.1964.03060150024006>
10. Thomson, T., Runcie, J., Miller V. Treatment of obesity by total fasting for up to 249 days. *The Lancet* [Internet]. 1966 [citado 2 agosto 2020];(7471):992–996. Disponible en: [https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(66\)92925-4](https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(66)92925-4)
11. Mirmiran, P., Bahadoran, Z., Gaeini, Z., Moslehi, N., Azizi F. Effects of Ramadan intermittent fasting on lipid and lipoprotein parameters: An updated meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2019 [citado 2 agosto 2020];(9):906–915. Disponible en: [https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753\(19\)30203-0/fulltext](https://www.nmcd-journal.com/article/S0939-4753(19)30203-0/fulltext)
12. Hamish, A., Zibellini, J., Harris, Z., Seimon, R., Sainsbury, A. Effect of Ramadan Fasting on Weight and Body Composition in Healthy Non-Athlete Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 2 agosto 2020] ;(2):478. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6412279/>

13. Sadeghirad, B., Motaghipisheh, S., Kolaheidoost, F., Zahedi, M., Haghdoost A. Islamic fasting and weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Public health nutrition* [Internet]. 2014 [citado 2 agosto 2020];(2):396–406. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/services/aopcambridgecore/content/view/3791BAE2A6C52218994B3BEF291BF6EE/S1368980012005046a.pdf/islamic_fasting_and_weight_loss_a_systematic_review_and_metaanalysis.pdf
14. Kul, S., Savaş, E., Öztürk, Z., Karadağ, G. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *Journal of religion and health* [Internet]. 2014 [citado 2 agosto 2020];(3):929–942. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1007/s10943-013-9687-0>
15. Trichopoulou, A., Lagiou, P. Healthy Traditional Mediterranean Diet: an Expression of Culture, History, and Lifestyle. *Nutrition Reviews* [Internet]. 1997 [citado 2 agosto 2020];(11):383–389. Disponible en: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/55/11/383/1831631>
16. La 16. LA DIÈTE MÉDITERRANÉENNE Candidature transnationale en vue de l'inscription sur la Liste Représentative du Patrimoine Culturel Immatériel de l'Humanité. 1.ª ed. Informations additionnelles janvier;2010.
17. Altomare, R., Cacciabaudo, F., Damiano, G., Palumbo, V., Gioviale, M., Bellavia, M. The Mediterranean Diet: A History of Health. *Iranian journal of public health* [Internet]. 2013 [citado 2 agosto 2020];(5):449–457. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684452/pdf/ijph-42-449.pdf>
18. Trichopoulou, A., Lagiou, P. Healthy Traditional Mediterranean Diet: An Expression of Culture, History, and Lifestyle. *Nutrition Reviews* [Internet]. 1997 [citado 2 agosto 2020];(55):383–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/55/11/383/1831631>
19. Salas, J., Bonada, A., Traller, R., Engracia, M., Burgos, R. *Nutrición y Dietética Clínica*. Tercera Edición. Barcelona, España: Elsevier; 2014.
20. Millen, B., Lichtenstein, A., Abrahams, S., Campbell, L., Anderson, C., Brenna, T, et al. Dietary Guidelines for Americans 2015-2020. [Internet]. 2015 [citado 2 julio 2020]; Disponible en: https://health.gov/sites/default/files/2019-09/2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf
21. Arnett, D., Blumenthal, R., Albert, M., Buroker, A., Goldberger, Z., Hahn, H, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 3 julio 2020];(10):1384. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109719338768?token=1677BCD39782206053CFA08BD6D54EB8BB8C395343AEE90900F1CE4165A1B53CBAC29AAB506B05C7ACD9278DE4FF07CO>
22. Martini D. Health Benefits of Mediterranean Diet. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 7 septiembre 2020];(8):1802. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723598/pdf/nutrients-11-01802.pdf>
23. Sofi, F., Cesari, F., Abbate, R., Gensini, G., Casini, A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2008 [citado 7 septiembre 2020];(337):1–7. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/337/bmj.a1344.long>
24. Kastorini, C., Milionis, H., Esposito, K., Giugliano, D., Goudevenos, J., Panagiotakos, D. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 [citado 8 septiembre 2020];(11):1299–1313. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710050679?via%3Dihub>

25. Koloverou, E., Esposito, K., Giugliano, D., Panagiotakos, D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. . *Metabolism* [Internet]. 2014 [citado 8 septiembre 2020];(7):903–911. Disponible en: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(14\)00118-8/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(14)00118-8/fulltext)
26. Schwingshackl, L., Missbach, B., König, J., Hoffmann, G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* [Internet]. 2015 [citado 8 septiembre 2020];(7):1292–9. Disponible en: [https://www.cambridge.org/core/services/aopcambridgecore/content/view/39DAAE3F1BFD53B5A1123DBFBE40D3E1/S1368980014001542a.pdf/adherence to a mediterranean diet and risk of diabetes a systematic review and metaanalysis.pdf](https://www.cambridge.org/core/services/aopcambridgecore/content/view/39DAAE3F1BFD53B5A1123DBFBE40D3E1/S1368980014001542a.pdf/adherence%20to%20a%20mediterranean%20diet%20and%20risk%20of%20diabetes%20a%20systematic%20review%20and%20metaanalysis.pdf)
27. Godos, J., Zappalà, G., Bernardini, S., Giambini, I., Bes-Rastrollo, M., Martinez-Gonzalez, M. Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. [Internet]. 2017 [citado 8 septiembre 2020];(2):138–148. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2016.1221900>
28. Rees, K., Takeda, A., Martin, N., Ellis, L., Wisejekara, D., Vepa, A., et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado 7 septiembre 2020] ;(3):1–101. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009825.pub3/epdf/full>
29. Santacruz D. Efectos del ayuno intermitente en el envejecimiento, la salud y la enfermedad. Puesta al día en *Cardiología* [Internet]. 2020 [citado 13 septiembre 2020];(136):1–5. Disponible en: https://scc.org.co/wp-content/uploads/2020/01/PAD_21012020_vol1-.pdf
30. Martinez, P. AYUNO INTERMITENTE: Revisión bibliográfica sobre su efecto en la salud cardiometabólica y en la pérdida de peso. *Catalunya*; Junio 2019. [13 de Septiembre del 2020]. Disponible en: <http://openaccess.uoc.edu/webapps/o2/bitstream/10609/99577/6/pmartinezpinTFM0619memoria.pdf>
31. Rosas, M., Concha, C., Oliveira, L., Tibau, E. Restricción alimentaria intermitente: repercusiones en la regulación de la homeostasis energética hipotalámica y tejido adiposo. *An. Fac. med* [Internet]. 2018 [citado 20 septiembre 2020];(79):336. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v79n4/a11v79n4.pdf>
32. Stekovic, S., Hofer, S., Tripolt, N., Aon, M., Royer, P., Pein, L. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metabolism* [Internet]. 2019 [citado 20 septiembre 2020] ;(3):462–476. Disponible en: [https://www.cell.com/cell-metabolism/pdfExtended/S1550-4131\(19\)30429-2](https://www.cell.com/cell-metabolism/pdfExtended/S1550-4131(19)30429-2)
33. Barnosky, A., Kroeger, C., Trepanowskia, J., Klempel, M., Bhutani, S., Hoddy K. et al. Effect of alternate day fasting on markers of bone metabolism: An exploratory analysis of a 6-month randomized controlled trial. *Nutrition and Healthy Aging* [Internet]. 2017 [citado 20 septiembre 2020];(3):255. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734119/pdf/nha-4-nha170031.pdf>
34. Hoddy, K., Kroeger, C., Trepanowskia, J., Barnosky, A., Bhutani, S., Varady, k. et al. Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors. *Nutr J* [Internet]. 2015 [citado 20 septiembre 2020];(14):1. Disponible en: <file:///C:/Users/Jorge%20Betancourt/Downloads/s12937-015-0029-9.pdf>
35. Grajower, M., Horne, B. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients* [Internet]. 2019 [citado 20 septiembre 2020] ;(4):5,9. Disponible en: <file:///C:/Users/Jorge%20Betancourt/Downloads/nutrients-11-00873.pdf>

36. Cabo R, Mattson M. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 [citado 20 septiembre 2020];(26):2549. Disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1056/NEJMra1905136>
37. Jospe M, Roy M, Brown R, Haszard J, Meredith k, Fangupo L, et al. Intermittent fasting, Paleolithic, or Mediterranean diets in the real world: exploratory secondary analyses of a weight-loss trial that included choice of diet and exercise. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2020 [citado 13 septiembre 2020];(3):503–514. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/111/3/503/5687899?redirectedFrom=fulltext>
38. Panizza C, Lim U, Yonemori K, Cassel K, Wilkens L, Harvie M. Effects of Intermittent Energy Restriction Combined with a Mediterranean Diet on Reducing Visceral Adiposity: A Randomized Active Comparator Pilot Study. *Nutrients*. [Internet]. 2019 [citado 15 septiembre 2020];(6):1–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627434/>
39. O’Keefe J, Acosta N, O’Keefe, E, Saeed I, Lavie C, Smith S. A Pesco-Mediterranean Diet With Intermittent Fasting. *JACC* [Internet]. 2020 [citado 22 septiembre 2020];(12):1485,1488. Disponible en: <file:///C:/Users/Jorge%20Betancourt/Downloads/1484.full.pdf>