

---

# Efecto del ayuno intermitente en la pérdida de grasa y en la salud.

- Modalidad REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

---

*Trabajo Final de Máster Universitario en Alimentación en  
la Actividad Física y el Deporte*

---

Autor /a: Uxía González Calviño

Director/a: Clara Colina Coca

---

Marzo-Junio 2020



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

# Índice

Resumen .....	3
Abstract .....	4
1. Introducción .....	5
2. Objetivos.....	8
3. Metodología.....	10
4. Resultados.....	11
4.1. Pérdida de peso.....	14
4.2. Enfermedades metabólicas.....	18
4.2.1. Diabetes, glucosa e insulina.....	18
4.2.2. Hipertensión.....	18
4.2.3. Colesterol y triglicéridos.....	19
4.3. Efectos secundarios.....	19
5. Discusión.....	20
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	22
7. Conclusiones .....	23
8. Bibliografía.....	24

## Resumen

El principal tratamiento que se lleva a cabo en pacientes que presentan sobrepeso u obesidad es la restricción calórica continua o dieta hipocalórica. No obstante, a día de hoy, se han desarrollado estrategias como el ayuno intermitente que se basa en períodos de restricción calórica severa o ayuno intercalados con una ingesta calórica normal.

El objetivo del presente trabajo de fin de máster es revisar la efectividad del ayuno como estrategia en la pérdida de peso corporal y masa grasa así como, examinar sus efectos sobre las variables cardiometabólicas como son la glucosa e insulina, colesterol o presión arterial. Por otro lado, también se pretende revisar si presenta o no efectos secundarios y en caso afirmativo conocer cuales así como la adherencia a dicho tratamiento por parte de los pacientes.

Tras el análisis de los estudios elegidos, la evidencia científica muestra que el ayuno tiene efectos beneficiosos tanto en la pérdida de peso como en la mejora de las variables cardiometabólicas pero dichos efectos no son superiores a los que se obtienen con el método tradicional de restricción calórica diaria. Los efectos secundarios por su parte, también fueron similares en ambos grupos.

Por lo tanto, se puede concluir que efectivamente el ayuno si es un protocolo válido para la pérdida de peso y de masa grasa pero no superior a la restricción calórica continua y se puede considerar como una nueva alternativa para el tratamiento del sobrepeso u obesidad pero se necesitan más estudios para conocer esta técnica más en profundidad.

### ***Palabras clave***

Ayuno intermitente, restricción de energía continua, pérdida de peso, parámetros cardiometabólicos.

## **Abstract**

The main treatment which is carried out in patients who are overweight or obese is continuous calorie restriction or low calorie diet. However, today, new strategies have been developed such as intermittent fasting that is based on periods of severe caloric restriction or fasting interspersed with normal caloric intake.

The objective of the following master`s thesis is to review the effectiveness of fasting as therapy in the loss of body weight and fat mass as well as to examine its effects on cardiometabolic variables such as glucose and insulin, cholesterol or blood pressure. On the other hand, it is also intended to review whether or not it presents side effects and, if so, to know which ones, as well as the adherence to said treatment by patients.

After the analysis of the chosen studies, the results show that fasting have beneficial effects both in weight loss and in the improvement of cardiometabolic variables, but these effects are lower to those obtained with the traditional method of caloric restriction. daily. Furthermore the side effects were also similar in both groups.

Therefore, it can be concluded that fasting is indeed a valid protocol for the loss of weight and fat mass but not superior to continuous caloric restriction and it can be considered as a new alternative for the treatment of overweight or obesity, but it is they need more studies to know this technique more in depth.

### ***Key words***

Intermitent fastting, continuous energy restriction, weight loss, cardiometabolic parameters.

## 1. Introducción

La obesidad y el sobrepeso, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se definen como una acumulación anormal y excesiva de grasa en el cuerpo (1). El indicador más simple para conocer si una persona presenta alguna de las anteriores es el Índice de Masa Corporal (IMC) que no es más que una relación entre el peso y la talla:  $IMC = \text{kg}/\text{m}^2$ . Si este resultado es  $>25$  se considera sobrepeso y si es  $>30$  se considera obesidad.

En la figura 1, elaborada por la OMS en el 2014 (1), se muestra que tanto América del Norte como Europa son las regiones con un mayor índice de obesidad.

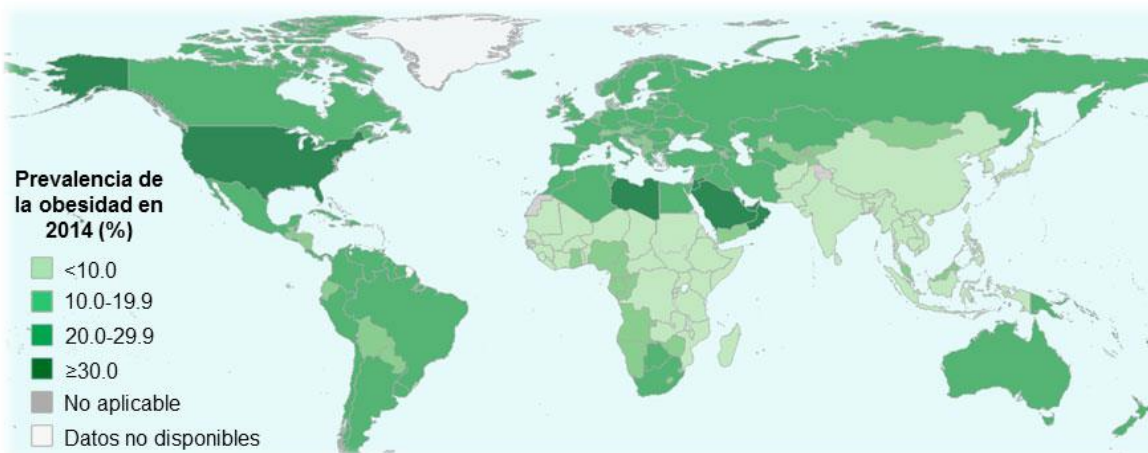


Figura 1: Prevalencia de obesidad en España 2014 (OMS)

Según los datos de la OMS, en el 2016 más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso y más de 650 millones obesidad y, a día de hoy, el aumento de ambas patologías está siendo muy rápido (1).

La OMS emplea, como bien se menciona en el apartado anterior, el término IMC para calcular el índice de obesidad. No obstante, aunque es un método sencillo, es poco preciso puesto que no distingue entre tejido adiposo (grasa corporal) y tejido magro por lo que puede llevar a confusión (2). Además, el IMC no se considera un buen predictor para el síndrome metabólico ni para la enfermedad cardiovascular en la población. Por ello, la medición de la grasa corporal se vuelve relevante para determinar la obesidad. Para medir este parámetro la técnica que más se utiliza es la bioimpedancia puesto que es no invasiva y de bajo costo (2).

Por lo tanto, los términos de obesidad o sobrepeso hacen referencia a una acumulación excesiva de grasa corporal derivada de un desequilibrio de energía, es decir, más energía consumida que gastada, por ello los enfoques en el control de peso se centran en abordar ese desequilibrio, es decir, reducir la ingesta de energía a través de la restricción calórica e incremento del gasto energético mediante la actividad física (3).

Es importante destacar que las personas que presentan obesidad o sobrepeso tienen un mayor riesgo de morbilidad por dislipemia, diabetes tipo 2, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad de la vesícula biliar, problemas respiratorios o algunos tipos de cáncer (4).

Tras observar la gran variedad de patologías asociadas tanto a la obesidad como al sobrepeso y sus consecuencias económicas se consideran un gran problema de salud pública (4).

Para mejorar todas estas patologías, las intervenciones de pérdida de peso a corto plazo son los métodos más efectivos (5). Dentro de estas medidas se engloban el ayuno para reducir el peso corporal y mejorar el perfil lipídico y la restricción de energía continua de calorías (CER), también conocida como dieta hipocalórica que contribuye a la pérdida de grasa corporal y mejora de la presión arterial, triglicéridos y colesterol LDL. Tanto el ayuno como la CER son medidas efectivas para obtener buenos resultados (5). Cualquiera de ellas debe estar pautada y controlada por un profesional.

El método de primera línea prescrito a los pacientes obesos para la pérdida de peso es la restricción diaria de calorías (CER). Sin embargo, a muchos pacientes les resulta difícil cumplir con una dieta convencional para perder peso porque la ingesta de alimentos debe limitarse todos los días (6). Ante este problema se crearon los regímenes de ayuno intermitente porque más que una dieta en sí es un protocolo de comidas (3).

El ayuno intermitente (IF), también conocido como ayuno de día alterno (ADF), ayuno periódico o restricción de energía intermitente (IER) es un enfoque dietético relativamente nuevo para el control del peso que implica combinar la ingesta calórica diaria normal con un corto período de restricción calórica (3).

Cuando se realiza el ayuno se producen una serie de cambios en el metabolismo de la glucosa y de las grasas para garantizar en todo momento la disponibilidad de sustrato (7). La glucosa se ahorra para órganos y funciones vitales y los ácidos grasos se convierten en el principal combustible para producir energía. El músculo comienza a almacenar el exceso de triglicéridos para permitir la actividad muscular cuando sea necesario. Por otro lado el hígado almacena menos triglicéridos y produce cantidades importantes de cuerpos cetónicos que serán utilizados principalmente por el sistema nervioso central (7).

El término ayuno intermitente se puede definir, por lo tanto, como una variedad de programas que manipulan el momento de las comidas al utilizar ayunos a corto plazo mejorando la composición corporal y la salud general (8).

Los protocolos de ayuno intermitente pueden agruparse de la siguiente forma:

- **Ayuno de día alterno (ADF):** es la forma de ayuno intermitente más estudiada. Este protocolo implica alternar días de ingesta calórica normal con días de ayuno. En los días de ayuno se realiza 1 comida consumida a la hora del almuerzo normalmente y aporta el 25% de las calorías necesarias (8).
- **Ayuno de día completo:** en este caso, el protocolo implica realizar 1 o 2 días por semana una abstinencia alimentaria severa o completa. Los días restantes se realiza una ingesta calórica normal (8).
- **Alimentación restringida en el tiempo:** este protocolo consiste en seguir una rutina diaria en la cual se ayuna durante un número de horas, lo que se conoce como “ventana de ayuno” y en las horas restantes se realiza una ingesta calórica reducida “ventana alimenticia”. La forma más común consiste en realizar un ayuno de 16 horas y 8 horas de ingesta de alimentos (8).

A pesar de la creciente popularidad, los estudios sobre la eficacia del ayuno intermitente sobre el metabolismo son limitados (9). Aun así con la evidencia científica que existe hasta el momento, se puede concluir que si presenta efectos beneficiosos pero los mecanismos subyacentes todavía no están claros, pues hay estudios que sugieren que los efectos del IF surgen únicamente de la restricción calórica mientras que, otros estudios proponen la teoría de que se produce un “cambio metabólico” entre los estados de ayunas y “alimentado” (10).

Con respecto a esto último, una de las hipótesis que existe ahora mismo es la posibilidad de que los regímenes de ayuno intermitente puedan influir en la regulación

metabólica a través de los efectos sobre la biología circadiana, el microbioma intestinal y los comportamientos de estilo de vida modificables como el sueño (11). Si esta hipótesis se demuestra, estos regímenes ofrecerían enfoques prometedores para la salud pública (11).

Por ello, dado el interés social sobre el ayuno intermitente como alternativa para reducir el porcentaje de grasa corporal y mejorar patologías como la diabetes, la hipertensión o la hipercolesterolemia en pacientes con sobrepeso u obesidad, se genera la necesidad de evaluar los efectos de la restricción calórica intermitente con la restricción calórica continua o dieta hipocalórica.

## **2. Objetivos**

El objetivo principal del presente Trabajo de Final de Máster es conocer la evidencia científica sobre la efectividad del ayuno intermitente en la pérdida de grasa corporal y los beneficios que puede presentar en la mejora de diversas patologías asociadas a la obesidad.

Para alcanzar este objetivo general se han desarrollado una serie de objetivos parciales que se mencionan a continuación:

- 1) Revisar la evidencia científica sobre el efecto del ayuno intermitente en la pérdida de grasa en personas adultas con sobrepeso u obesidad.
- 2) Comprobar si el ayuno intermitente presenta efectos beneficiosos sobre la diabetes tipo 2.
- 3) Reconocer los efectos beneficiosos del ayuno intermitente sobre el perfil lipídico.
- 4) Considerar si el ayuno intermitente presenta beneficios sobre la presión arterial en hipertensos.
- 5) Revisar la evidencia científica acerca de los efectos secundarios del ayuno intermitente.



A continuación, se describen las **preguntas investigables**:

1. En personas con sobrepeso u obesidad, que realizan un ayuno intermitente, en comparación con personas con sobrepeso u obesidad que siguen una dieta hipocalórica, ¿presentan una mayor pérdida de grasa corporal en el mismo plazo de tiempo?

P (pacientes): personas con obesidad o sobrepeso.

I (intervención): restricción calórica intermitente.

C (control): dieta hipocalórica

O (outcome/resultado): reducción del porcentaje de grasa corporal.

2. Pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes tipo 2, ¿presentan una mejoría mayor los pacientes sometidos a un ayuno intermitente que a una dieta hipocalórica?

P (pacientes): personas con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2.

I (intervención): ayuno intermitente.

C (control): personas con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2 que realizan dieta hipocalórica.

O (outcome/resultado): mejora de los niveles de azúcar en sangre.

3. Los pacientes con obesidad o sobrepeso con hipertensión, ¿presentan una mejoría mayor los pacientes sometidos a un ayuno intermitente que a una dieta hipocalórica?

P (pacientes): personas con sobrepeso u obesidad con hipertensión.

I (intervención): ayuno intermitente.

C (control): personas con sobrepeso u obesidad con hipertensión que realizan dieta hipocalórica.

O (outcome/resultado): mejora de la presión arterial.

4. Pacientes con sobrepeso u obesidad con variaciones del perfil lipídico como la hipercolesterolemia, ¿presentan una mejoría mayor los pacientes sometidos a un ayuno intermitente que a una dieta hipocalórica?

P (pacientes): personas con sobrepeso u obesidad con hipercolesterolemia.

I (intervención): ayuno intermitente.

C (control): personas con sobrepeso u obesidad con hipercolesterolemia que realizan dieta hipocalórica.

O (outcome/resultado): mejora de los niveles de colesterol en sangre.

5. Tanto el ayuno intermitente como la dieta hipocalórica presentan efectos secundarios en personas con obesidad o sobrepeso, ¿qué método presenta un mayor número de efectos secundarios?

P (pacientes): personas con obesidad o sobrepeso.

I (intervención): ayuno intermitente.

C (control): dieta hipocalórica.

O (outcome/resultado): efectos secundarios.

### 3. Metodología

En esta revisión bibliográfica se realiza el análisis de artículos que tienen relación con el ayuno intermitente encontrados principalmente en la base de datos PubMed y Scielo.

Para la parte más general del trabajo se utilizaron otras bases de datos como por ejemplo la Organización Mundial de la Salud, donde se pueden encontrar cifras y comparativas de los últimos años.

Para llevar a cabo la búsqueda, las palabras utilizadas fueron *intermittent fasting*, *energy restriction*, *alternate day fasting* y *periodic fasting*. A continuación, en la figura 2 se muestra la estrategia de búsqueda desarrollada:

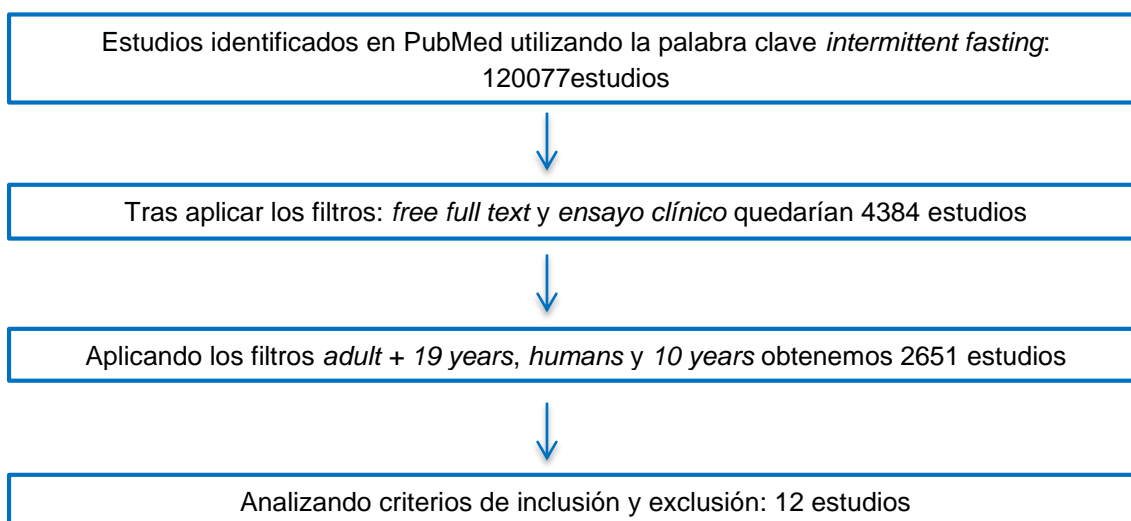


Figura 2: Elaboración propia.

## **SELECCIÓN DE ESTUDIOS: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

A la hora de seleccionar los estudios para la elaboración de esta revisión se han excluido:

- Artículos de hace 10 años o más.
- Artículos que incluyan gente con normopeso.
- Artículos cuyos sujetos sean animales.
- Artículos relacionados con el ayuno religioso.

Se incluyen por lo tanto:

- Artículos en los que los sujetos sean personas con obesidad o sobrepeso.
- Artículos publicados en los últimos 10 años y realizados en humanos.
- Artículos donde se relacione el ayuno intermitente con la diabetes, hipertensión e hipercolesterolemia.
- Artículos donde se compara el ayuno intermitente con la restricción de energía continua o dieta hipocalórica.

## **4. Resultados**

En los estudios revisados se pueden observar tres líneas claramente tratadas. Por un lado en todos ellos se hace referencia a la efectividad de la restricción calórica para la pérdida de peso en comparación con una restricción continua. Por otro lado, en casi todos se analizan los efectos del ayuno intermitente en variables metabólicas como glucosa e insulina, triglicéridos, hipertensión o colesterol entre otras. Por último, otro aspecto que recopilan estos estudios son los efectos secundarios del mismo en la salud.

A continuación, en la tabla 1 se recogen las características de los 12 estudios analizados para esta revisión:

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.**

AUTOR /AÑO/REFE	OBJETIVO	DISEÑO	SUJETOS	PÉRDIDA DE PESO	VARIABLES CARDIOMETABÓLICAS
Trepanoski (2017) (6)	Comparar los efectos del ayuno intermitente con la restricción calórica continua en la pérdida de peso, el mantenimiento de peso y los indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular.	Ensayo clínico aleatorio en centro de adultos obesos (18-64 años) durante 1 año. -IF: ayuno alterno (25% de las necesidades en días rápidos) -CER: restricción calórica del 75% todos los días. -Grupo sin intervención	69 hombres y mujeres entre 18-65 años  -IF: 21 participantes -CER: 25 participantes -Sin intervención: 23 participantes	La pérdida de peso promedio fue similar para los participantes en el grupo de IF (-6,8%) y de CER (-6,8%) en el mes 6. En el mes 12 el grupo IF (-6%) y el grupo CER (5,3%)	No hubo diferencias significativas en la presión arterial, frecuencia cardíaca, triglicéridos, glucosa e insulina en ayunas, resistencia a la insulina, proteína C reactiva o concentración de homocisteína. HDL aumentó significativamente a los 6 meses en grupo de IF pero no en el 12 en comparación al grupo CER. LDL no hubo diferencias en el mes 6 pero en el 12 aumentó en el grupo IF respecto al CER
Catenacci (2016) (12)	Evaluar la seguridad y tolerabilidad del ayuno en días alternos y comparar cambios de peso, composición corporal, lípidos e índice de sensibilidad a la insulina con los producidos por una dieta de restricción calórica diaria.	Estudio piloto aleatorizado de 8 semanas seguido de 24 semanas de seguimiento sin supervisión.  -Grupo IF: no restricción en los días de ingesta. -Grupo CER: restricción de 400 kcal diarias.	26 participantes	No hubo diferencias significativas en el cambio de peso de ambos grupos. -Grupo IF: -8,2 kg -Grupo CER: -7,1 kg. No hubo diferencias significativas en la recuperación del peso pero los cambios en masa magra y grasa respecto a los valores iniciales fueron más favorables en el ayuno.	Los triglicéridos disminuyeron de forma importante en el grupo de ayuno a las 8 semanas. El colesterol total, HDL y LDL, disminuyeron en ambos grupos. La glucosa en ayunas disminuyó significativamente en el grupo de ayuno. La tasa metabólica disminuyó de forma significativa desde el principio en ambos grupos sin diferencias entre ambos. Tras las 24 semanas de seguimiento, la tasa disminuyó en el grupo de restricción pero no de ayuno sin diferencias significativas
Schübel (2018) (13)	Evaluar si el ayuno realizado como la dieta 5:2 tiene más efectos sobre el tejido adiposo, medidas antropométricas y composición corporal que la restricción calórica continua y un régimen de control.	Ensayo aleatorio controlado de 12 semanas de intervención, 12 de mantenimiento y 26 semanas de seguimiento. -Grupo IF: 5 días sin restricción y 2 días con 75% de déficit. -Grupo CER: déficit del 20% diario. -Grupo sin intervención.	150 mujeres y hombres entre 35 y 65 años. Tras los abandonos quedaron 137. -Grupo ayuno: 45 partic. -Grupo restricción continua: 42 partic. -Grupo sin intervención: 50 partic.	En los 6 primeros meses el grupo de ayuno presentó una pérdida de -7,1%±0,7%, el de restricción continua -5,2%±0,6% y el control -3,3%±0,6%. Aunque hay una ligera pérdida de peso mayor en el grupo de ayuno, no hubo diferencias significativas respecto al tejido adiposo.	Todos los grupos experimentaron reducciones en los lípidos séricos en ayunas (LDL, HDL, colesterol y triglicéridos) y en la concentración de insulina. En la glucosa si hubo una disminución más fuerte en la semana 12 para el grupo de dieta hipocalórica que para el grupo de ayuno pero estas variaciones no se apreciaron semanas más tarde por lo que pudo deberse al azar.

IF: ayuno intermitente.  
CER: restricción calórica continua.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.**

AUTOR /AÑO/REFE	OBJETIVO	DISEÑO	SUJETOS	PÉRDIDA DE PESO	VARIABLES CARDIOMETABÓLICAS
Sundfor 2018 (14)	Comparar los efectos de la restricción energética intermitente y la continua sobre la pérdida de peso y los factores de riesgo cardiometabólicos en adultos con obesidad abdominal y $\geq 1$ componente adicional del síndrome metabólico.	Ensayo clínico de 1 año de duración. 6 meses fase de pérdida de peso y 6 meses de mantenimiento.  -Grupo IF: consumir 400-600 kcal 2 días no consecutivos. -Grupo CER	112 participantes de los cuales 50% hombres y 50% mujeres en edades entre 21 y 70 años con un IMC de media entre 30 y 45.	Ambos grupos redujeron la ingesta de energía. La pérdida de peso fue similar entre los participantes de ambos grupos. La recuperación de peso fue mínima y similar en ambos grupos.	Mejoras favorables en la presión arterial, triglicéridos y colesterol HDL sin diferencia significativa entre ambos grupos.
Antoni, 2018 (15)	Comparar los efectos restricción intermitente) frente a restricción continua en las respuestas de glucosa y lípidos postprandiales después de una pérdida de peso del 5%.	Comparación aleatoria de 1 año y 3 meses de duración entre IER y CER. -Grupo IF: 2 días consecutivos consumo de 2638 Kj -Grupo CER: 2510 Kj por debajo de sus requerimientos energéticos	27 participantes entre 18 y 65 años con obesidad.  IF= 15 participantes CER= 12 participantes	No se encontraron diferencias significativas en el tiempo para alcanzar una pérdida de peso del 5%.	Reducción de triglicéridos significativamente mayor en IF que en CER. Para la glucosa no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. La insulinemia posprandial se redujo comparativamente en ambos grupos- El péptido C posprandial se redujo después de IER pero no de CER. Reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica para el grupo IF.
Headland, 2018 (16)	Comparar los efectos de CER con IF (con 2 días de ayuno) en pérdida de peso, composición corporal, lípidos en sangre y glucosa.	Ensayo paralelo aleatorio de 1 año.	146 adultos con obesidad o sobrepeso de edades entre los 18 y los 72 años. -Grupo CER: 53 participantes -Grupo combinado de CER + dieta habitual: 44 participantes -Grupo IER: 49 participantes.	La pérdida de peso media y la pérdida de grasa corporal a los 12 meses fue similar en los 3 grupos de intervención, -6-6 kg para CER, -5,1 kg para el grupo combinado y -5 kg para el grupo de IER.	El colesterol HDL aumentó y los triglicéridos disminuyeron a los 12 meses sin diferencias entre los grupos. No se observaron cambios para glucosa en ayunas o colesterol LDL.

IF: ayuno intermitente.  
CER: restricción calórica continua.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.**

AUTOR /AÑO/REFE	OBJETIVO	DISEÑO	SUJETOS	PÉRDIDA DE PESO	VARIABLES CARDIOMETABÓLICAS
Pinto, 2019 (17)	Comparar los efectos a corto plazo de las dietas intermitentes y de restricción de energía continua (IF y CER) en los marcadores de salud cardiometabólica en pacientes obesos.	Ensayo controlado aleatorio de brazo paralelo de 4 semanas. En IF 2 días consecutivos con 600 kcal. En CER restricción de 500 kcal/día.	43 hombres y mujeres entre 35 y 75 años sin patologías y con una circunferencia de cintura > 102 cm en hombres > 88 cm en mujeres. -Grupo IF: 21 participantes -Grupo CER: 22 participantes	Las reducciones en el peso corporal fueron equivalentes en ambos grupos.	No hubo efectos significativos del tratamiento sobre las concentraciones en ayunas de TAG, colesterol total y HDL. No diferencias significativas en la insulina en ayunas. Reducción significativa aunque pequeña de la concentración de glucosa en ayunas después de CER que no hubo después de IER. La leptina en ayunas disminuyó notablemente en ambas dietas. La apidonectina disminuye ligeramente después de IER aunque no hubo diferencias entre grupos.
Byrne, 2018 (18)	El estudio MATADOR examinó si la restricción de energía intermitente mejoraba la eficiencia de pérdida de peso en comparación con la restricción de energía continua.	Ensayo clínico aleatorizado de 16 semanas con 2 grupos, uno de restricción intermitente y otro de restricción continua.	36 hombres entre 25-54 años con obesidad. -Grupo IF: 17 participantes. -Grupo CER: 19 participantes.	La pérdida de peso fue mayor para el grupo de IF (14,1 ± 5,6 kg) que para el grupo CER (9,1 ± 2,9 kg). El grupo de IF tuvo una mayor pérdida de masa grasa (12,3 ± 4,8 kg) frente al grupo CER que fue de 8 ± 4,2 kg).	No se analizan variables cardiometabólicas.
Harvie, 2011 (19)	Comparar la viabilidad y eficacia de la restricción de energía intermitente con la restricción continua de energía para la pérdida de peso, sensibilidad a la insulina y otros marcadores.	Ensayo clínico aleatorizado. Se establecieron 2 grupos uno de IF con 2 días de ayuno y otro de CER.	89 mujeres jóvenes con obesidad o sobrepeso. -Grupo CER: 47 participantes. -Grupo IF: 42 participantes.	La pérdida de peso en ambos grupos es similar, con -6,4 kg para IF frente a -5,6 kg para CER. En los dos grupos se redujo la grasa corporal, pecho, cadera y circunferencia del muslo.	En ambos grupos se redujo la leptina, proteína C reactiva, colesterol total y LDL, presión arterial y triglicéridos de forma comparable. El colesterol HDL no experimentó cambios. La insulina sérica en ayunas y las mejoras en la sensibilidad a la insulina fueron mayores en el grupo IER.

IF: ayuno intermitente.  
CER: restricción calórica continua.

#### 4.1 PÉRDIDA DE PESO

El primer ensayo aleatorio que compara ayuno en días alternos con restricción calórica diaria es el llevado a cabo por Catenacci *et al.* donde los resultados mostraron que el ayuno sería equivalente a una restricción calórica continua para producir una pérdida de peso y mejora de la composición corporal a corto plazo. La pérdida de peso en el grupo de ayuno fue de 8,1 kg vs 7,8 kg en el grupo de restricción calórica continua. El grupo de ayuno no se asoció con un mayor riesgo en la recuperación de peso durante las 24 semanas siguientes, no obstante la composición corporal fue diferente entre ambos grupos. Los participantes del grupo de ayuno perdieron grasa total ( $-0,4 \pm 0,8$  kg) y ganaron masa magra ( $2 \pm 0,5$  kg) mientras que el otro grupo ganó masa grasa ( $1,2 \pm 0,8$  kg) y perdió masa magra ( $1,1 \pm 0,5$  kg). Por ello, al final de las 24 semanas los resultados fueron más favorables para el ayuno (12).

Un año más tarde, Trepanowski *et al.* realizaron un ensayo clínico cuyos resultados coincidían con los anteriores. Mostraron que el ayuno en días alternos producía una pérdida de peso similar al grupo de restricción calórica continua hasta el mes 6, que sería la fase de pérdida de peso. Los resultados obtenidos fueron  $-6,8\%$  vs.  $-6,8\%$ . En el mes 12, o también fase de mantenimiento, los resultados no mostraron diferencias significativas en ambos grupos respecto al grupo de control (6).

Más recientemente, en 2018 Schübel *et al.* llevaron a cabo un ensayo aleatorio controlado de 150 personas (ensayo HELENA). Durante las 12 semanas de pérdida de peso y mantenimiento, en el grupo de ayuno las pérdidas de peso fueron de  $7,1\% \pm 0,7\%$ , seguido por el grupo de restricción continua con una pérdida de  $5,2\% \pm 0,6\%$  y en último lugar el grupo sin intervención con unas pérdidas de  $3,3\% \pm 0,6\%$ . Aunque se puede observar una pérdida mayormente ligera en el grupo de ayuno, los cambios en el tejido adiposo son insignificantes. Estos resultados llevaron a la conclusión de que el ayuno alterno puede ser equivalente para la pérdida de peso pero no superior a la restricción continua (13).

En esta misma línea, Sundorf *et al.* en el estudio que realizaron coincide en que la pérdida de peso entre ambos grupos no es significativa 8 kg en ayuno vs. 9 kg en restricción de energía continua. Si hubo cambios en la circunferencia de la cintura pero la diferencia entre ambos grupos también fue similar, con 8,7 cm en ayuno vs. 9,6 en restricción calórica continua. En lo referido a recuperación del peso fue mínima y similar en ambos grupos (14).

En el mismo año que Sundorf (2018), Antoni *et al.* realizaron un estudio aleatorio de un año donde participaron 27 personas. En el grupo de ayuno intermitente la pérdida de peso fue del 5,3 % y en el grupo de restricción continua fue del 5 %. Por ello, los resultados obtenidos concordaron con los obtenidos hasta el momento de que no existen diferencias significativas en la pérdida de peso entre ambos métodos (15).

Otro estudio que reafirmó estos resultados fue el de Headland *et al.* en el cual se han incluido 3 grupos con un total de 136 participantes. A los 12 meses, observaron que las pérdidas de peso alcanzadas fueron significativas pero sin variaciones importantes entre los grupos. La pérdida de peso para el grupo CER fue de  $-6,6 \pm 6,1$  kg, para el grupo combinado fue de  $-5,1 \pm 5,4$  kg y para el grupo de ayuno de  $-5 \pm 4,9$  kg. Al igual que el peso, la pérdida de masa grasa y de masa magra disminuyó significativamente pero sin diferencias entre los grupos (16).

Del mismo modo, otro estudio llevado a cabo por Conley *et al.* en hombres obesos veteranos en el mismo año (2018), concordaba con los resultados de Headland. Tras los primeros 6 meses, la pérdida de peso promedio fue similar en ambos grupos, ya que en IER la pérdida fue de  $5,3 \pm 3$  kg y en CER  $5,5 \pm 4,3$  kg. La circunferencia de cintura y cadera también se redujo en ambos grupos de forma similar ( $6,4 \pm 10$  cm en IER vs.  $8 \pm 10$  cm en CER) (20).

El último y más reciente estudios es el de Pinto *et al.* del 2019, que realizaron un ensayo controlado aleatorio de 4 semanas en las cuales el grupo de ayuno realizaba 2 días seguidos de tan solo 600 kcal y el otro grupo una restricción diaria de 500 kcal. Los resultados obtenidos coincidían con los obtenidos hasta el momento. Las reducciones en el peso corporal fueron equivalentes en ambos grupos (17).

De todos los estudios analizados, solo dos afirman que la pérdida de peso es significativamente mayor durante el ayuno intermitente frente a la restricción calórica continua.

El primero es el de Harvie *et al.*, realizado en el 2013, en el cual analizaron 3 tipos de dietas, una de restricción calórica intermitente de energía y carbohidratos (IECR), otra similar pero con consumo libre de grasas y proteínas (IECR + PF) y un último grupo con una dieta de restricción calórica continua. La pérdida de peso en los dos grupos con dieta de restricción intermitente fue mayor que en el grupo de restricción continua (65 % en IECR, 58 % en IECR + PF y 40 % en CER) (22).



El otro estudio que reafirma estos resultados, es el MATADOR (Minimización de la Termogénesis Adaptativa y Desactivación del Rebote de la Obesidad) llevado a cabo por Byrne *et al.* en el cual se examinó si la restricción de energía intermitente (ER) mejoraba la eficiencia de la pérdida de peso en comparación con la ER continua y, de ser así, si la ER intermitente atenuaba las respuestas compensatorias asociadas con la restricción de energía (18).

Dicho estudio, que fue desarrollado en el año 2018, mostró que el grupo de restricción calórica intermitente obtuvo una mayor pérdida de peso ( $14,1 \pm 5,6$  vs.  $9,1 \pm 2,9$  kg) y una tendencia mayor en la pérdida de grasa que el grupo de restricción calórica continua ( $12,3 \pm 4,8$  vs.  $8 \pm 4,2$  kg) mientras que la masa libre de grasa no presentó cambios. Junto con esto, la modificación de la REE (energía gastada en reposo) fue menor también en el grupo de restricción intermitente (18).

El estudio realizado por Harvie *et al.* en 2011 en mujeres jóvenes que presentaban obesidad o sobrepeso, demostraba ya que las pérdidas de peso tanto para la restricción continua como para la restricción calórica intermitente eran similares ( $-5,6$  kg vs.  $-6,4$  kg). Además, ambos grupos experimentaron reducciones comparables en la grasa corporal, masa libre de grasa, circunferencia de cadera, busto y muslo y comparación de pérdida de peso (19).

Unos años más tarde, en 2014, Keogh *et al.* llevaron a cabo un estudio en mujeres con sobrepeso y obesidad donde comparaban la restricción calórica diaria frente a la restricción calórica intermitente. Los resultados obtenidos reforzaban las conclusiones de Harvie. El peso disminuyó en ambos grupos a las 8 semanas, pero no hubo diferencias significativas para ambos, presentando una pérdida de  $-3,2 \pm 2,1$  kg en CER y  $-2 \pm 1,9$  kg en IER (21).

Los artículos analizados en este apartado coinciden en que la restricción de energía intermitente es una buena estrategia para la pérdida de peso en pacientes obesos. No obstante, a excepción de los estudios de Harvie y de Byrne (MATADOR), todos coinciden en que la restricción de energía intermitente no es una estrategia superior a la restricción de energía continua para la pérdida de peso en estos pacientes (6, 12-17, 19-21).

## 4.1 ENFERMEDADES METABÓLICAS

### 4.1.1 DIABETES, GLUCOSA E INSULINA

En lo referido a la glucosa, insulina y diabetes, estos parámetros fueron analizados en varios de los estudios revisados.

En el estudio de Trepanowski no se encontraron diferencias significativas en los niveles de glucosa e insulina en ayunas ni en la resistencia a la insulina entre el grupo de restricción intermitente y el grupo de restricción continua (6).

A diferencia del anterior, Catenacci si obtuvo diferencias en el grupo de ayuno intermitente frente a la restricción continua. La glucosa en ayunas disminuyó significativamente en el grupo de ayuno en la semana 8. Aun así, no hubo diferencias significativas en la insulina en ayunas o en la sensibilidad a la misma (12). Sin embargo, en otros estudios como el de Antoni *et al.*, el de Conley *et al.* o el de Headland *et al.* no obtuvieron cambios significativos en la glucosa en ayunas en ninguno de los grupos (15, 16, 20).

En lo referente a la insulina, los dos estudios de Harvie *et al.* obtuvieron resultados similares, pues en el estudio que realizó en 2011, en el grupo de ayuno hubo mejoras en la insulina sérica y sensibilidad a la misma (19) y, en el estudio que Harvie desarrolló 2 años después, en el grupo de ayuno disminuyó la insulina con diferencias significativas respecto al grupo de restricción continua (22). Por el contrario, en los demás estudios analizados, algunos no tuvieron en cuenta este parámetro como fueron el de Byrne y el de Keogh. Otros, (13, 15-17, 20), obtuvieron resultados similares a los de Trepanowski, es decir, sin diferencias significativas entre ambos grupos.

### 4.1.2 HIPERTENSIÓN

De los 12 estudios, en seis de ellos encontramos referencias a la tensión arterial (6, 14, 15, 19, 20, 22). Por un lado, el estudio de Antoni *et al.* es el único de los seis que encontró una reducción significativamente mayor en la presión arterial sistólica en el grupo de ayuno intermitente en comparación a la restricción calórica continua mientras que para la presión arterial diastólica, los resultados fueron comparables entre ambos grupos (15). Por otro lado, a excepción de Conley, en los demás estudios se encontraron reducciones significativas en la presión arterial sistólica y diastólica (6, 14, 19, 22). Sin embargo, en el estudio de Conley, sus datos revelan una reducción significativa en la presión arterial sistólica pero no en la diastólica (20).

### 4.1.3 COLESTEROL Y TRIGLICÉRIDOS

De los estudios analizados, la gran mayoría coinciden en que tanto la estrategia de restricción continua como la de restricción intermitente disminuyen los niveles de colesterol de forma similar (12-14, 17, 19).

No obstante, como excepción, el estudio llevado a cabo por Trepanowski (6) obtuvo resultados diferentes. En el mes 6, los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad se elevaron significativamente en el grupo de restricción intermitente en 6,2 mg/dL frente al grupo de restricción continua aunque este efecto ya no se observó en el mes 12. En este mes, las lipoproteínas de baja densidad aumentaron significativamente en el grupo de ayuno (11,5 mg /dL) con respecto al grupo de restricción continua (6).

En lo referente al colesterol total, los niveles no fueron significativamente diferentes en ambos grupos o en relación a los controles tanto en el mes 6 como en el mes 12 (6).

En lo que respecta a los triglicéridos, de los 12 estudios, 9 de ellos analizaron los valores de triglicéridos durante el ayuno. Cinco de los estudios analizados, encontraron reducciones en los triglicéridos en ambos grupos (13, 14, 16, 18, 22).

En los dos estudios de Harvie *et al.* se encuentran reducciones comparables de los triglicéridos en todos los grupos (18, 22). Coincidiendo con estos estudios, Headland, Sundorf y Schübel llegaron a la misma conclusión que Harvie (13, 14, 16).

Por otro lado, el estudio piloto de 8 semanas llevado a cabo por Catenacci obtuvo unos resultados diferentes. En dicho estudio, los niveles de triglicéridos se redujeron de forma significativa en el grupo de ayuno (12). Coincidiendo con este, Antoni *et al.* también encontraron diferencias significativas entre el grupo de ayuno y el grupo de restricción calórica continua (15).

## 4.2 EFECTOS SECUNDARIOS

En ninguno de los estudios se encontraron efectos adversos graves para ningún tipo de dieta.

En el estudio de Harvie *et al.* solamente un pequeño número de mujeres en los 3 grupos de dieta informaron síntomas físicos menores como sensación de frío (3 % en grupo CER), disminución de los niveles de energía (5 % en IF y 5 % en DER), estreñimiento (IF 8 % y 3 % CER), dolores de cabeza (5% en IF y 3% en IF+PF), mal aliento en días con restricción de energía (5 % en IF y 3 % IF+PF), sensación de mareo (IF 3 %), falta de concentración (3 % en CER), cambios en el estado de ánimo o mal humor (IF 3 % y CER 5 %) y estar preocupado con alimentos (IF 8 %, IF+PF 3 %

y CER 3 %). Al mes, las puntuaciones de hambre y deseo de comer fueron mayores después del primer día restringido de IF en comparación con el grupo IF+PF y un día de CER. Esta evidencia a los 3 y 4 meses ya no era evidente lo que indicaba que las mujeres se habían acostumbrado a la restricción (22).

Así mismo, el estudio de Sundorf *et al.* tampoco encontró ningún efecto adverso destacable. En el grupo CER el 3 % informó de mareos, el 5 % de dolor de cabeza leve y el 2 % de náuseas leves durante el primer mes, mientras que, en el grupo IF el 11 % informó de mareos, el 20 % de dolor de cabeza leve, el 6 % de náuseas leves y el 2 % de trastorno del sueño temporales en el mismo período de tiempo (14).

## 5. Discusión

Tras la revisión de múltiples estudios se puede concluir que la estrategia del ayuno intermitente para la pérdida de peso y masa grasa es válida. En los estudios revisados para este trabajo, en todos se obtienen resultados positivos en la pérdida de peso tras realizar el ayuno. Si es importante destacar que si se compara con una dieta de restricción calórica continua las diferencias no son significativas entre ambas estrategias.

Uno de los pioneros en estudiar los efectos del ayuno intermitente fue Harvie quien en el 2011 realizó un estudio en 89 mujeres con sobrepeso u obesidad. Los resultados obtenidos evidenciaron que la pérdida de peso para ambos grupos fue similar así como la pérdida de grasa (19). Dos años más tarde, en 2013, desarrolló otro estudio con un número similar de participantes y los resultados que obtuvo fueron similares. La diferencia es que este estudio presentaba 3 grupos, uno de ayuno, uno de restricción calórica continua y otro de ayuno pero con libertad en el consumo de grasa y proteína. En todos ellos la pérdida de peso a los 3 meses fue del 5 % o más (22).

Resultados similares a los de Harvie, fueron obtenidos en estudios posteriores como el realizado por Keogh en 2014 donde el peso disminuyó en ambos grupos pero sin diferencias significativas (21). En la misma línea, Catenacci y Trepanoswki siguieron avalando la hipótesis de que la pérdida de peso promedio era similar en ambos grupos (6, 12).

En los estudios más recientes, de 2018 y 2019, son varios los que obtienen unos resultados similares. Por un lado está Schübel que en su estudio participaron 150

personas y aunque el grupo de ayuno presentó una ligera pérdida de peso mayor que el grupo control, las diferencias no fueron significativas (13). Sundorf por su parte, en el estudio llevado a cabo con 112 personas concluyó que en ambos grupos se redujo la ingesta de energía y por lo tanto la pérdida de peso fue similar para ambos grupos (14). Antoni, Headland y Conley también realizaron estudios en este mismo año y ambos apoyan los resultados obtenidos hasta el momento donde no obtienen un beneficio mayor para el ayuno (15, 16, 20).

Sin embargo, en este mismo año encontramos el primer estudio que obtiene resultados diferentes, que es el estudio MATADOR de Byrne. Concluye que la pérdida de peso fue mayor en el grupo de ayuno que en el de restricción calórica continua. Estos resultados que difieren de todos los obtenidos hasta el momento se cree que pueden ser debidos a que durante los períodos de ingesta se controló el consumo de kilocalorías por participante pues una de las fortalezas de este estudio fue el estricto control de la prescripción dietética y la provisión de alimentos que aseguró que ambos grupos recibieran la misma dosis de energía (18).

Referido a las variables cardiometabólicas, a excepción del estudio MATADOR de Byrne y el de Keogh que no analizaron dichos parámetros, en todos los demás se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la mejora de la glucosa, colesterol o presión arterial.

En cuanto a las limitaciones a la hora de realizar esta revisión, la primera es que no hay todavía suficientes estudios disponibles donde se muestren los efectos del ayuno. Por otro lado, no está claro si las pérdidas de peso y masa grasa con el método de ayuno se producen porque hay una reducción calorías debido a que se acortan las horas de ingesta o bien por otros métodos.

Con los estudios realizados hasta el momento, se puede observar una gran variedad entre los mismos respecto a las características de la dieta, duración de la intervención así como el número de personas que intervienen en el mismo. Los rangos de edades varían mucho desde personas jóvenes a personas de media edad por lo que sería una buena opción saber si hay alguna franja de edad donde el ayuno sea más efectivo y se puedan conseguir así mejoras más importantes.

Se necesita más investigación para confirmar si efectivamente el ayuno presenta efectos beneficiosos en la salud de la población general, incluyendo personas mayores pero también en personas enfermas. También se necesita saber más sobre la duración y frecuencia en personas sanas.

## 6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

En los estudios realizados hasta el momento, se confirma que los protocolos de ayuno serían una estrategia adecuada para una pérdida de peso y masa grasa. No obstante, a la hora de realizar este trabajo de final de máster, se encontraron varias limitaciones referentes al ayuno. Por ello la propuesta de intervención para el futuro sería para dar respuesta a las preguntas o limitaciones encontradas hasta el momento. Por ejemplo, conocer el efecto del ayuno en población enferma, ver si es posible aplicarlo en este tipo de personas y cuales son los efectos.

### TIPO DE ESTUDIO

Será un ensayo aleatorio controlado con una duración de 2 años para poder valorar los efectos del ayuno intermitente tanto en la pérdida de peso como en las variables cardiometabólicas.

### POBLACIÓN DIANA

La muestra deberá ser suficientemente amplia, 100 participantes donde la mitad serían hombres y la otra mitad mujeres.

Los participantes serán hombres y mujeres adultos, entre 30 y 70 años. Solo incluiremos a personas que presenten sobrepeso u obesidad y con diabetes para conocer así los efectos del ayuno en personas enfermas.

Se descartarán todas las personas que presenten baipás puesto que las mediciones se harán con bioimpedancia y se puede generar un paro cardíaco. También quedarán excluidas personas sometidas a tratamientos crónicos como diálisis o quimioterapia.

### VARIABLES DE ESTUDIO

- Pérdida de peso y de masa grasa.
- Variables cardiometabólicas en las que se engloban la insulina y la resistencia a la misma, la glucosa, los niveles de colesterol y triglicéridos y la presión arterial.

### GRUPOS DEL ESTUDIO

Los participantes serán distribuidos al azar en los diferentes grupos que se establecen, entre los cuales vamos a diferenciar:

- Grupo de restricción calórica continua (déficit de 300 kcal).
- Grupo de ayuno intermitente pero controlando las calorías ingeridas en el período de ingesta.

- Grupo de ayuno intermitente pero serán los participantes los que coman de forma libre y autónoma.

Para controlar las calorías que ingiere cada participante, se hará un análisis individualizado para conocer el metabolismo basal de cada uno puesto que será un grupo muy heterogéneo y por lo tanto con necesidades calóricas diferentes. Se calculará el metabolismo basal y se hará una reducción de 300 kcal sobre las necesidades totales puesto que es una reducción sostenible en el tiempo donde los participantes no notarán un gran cambio pero suficiente para generar una pérdida de peso.

En el grupo de restricción calórica continua y en el de ayuno controlado, el déficit calórico será el mismo para todos, es decir, 300 kcal menos.

### **SISTEMA DE RECOGIDA DE DATOS**

Los datos que se van a comparar entre los diferentes grupos son el peso, la masa grasa y la circunferencia de cintura y cadera. Para ello, cada 2 semanas se realizará una bioimpedancia, así como se tomarán los perímetros y pliegues de cada participante.

Para controlar su ingesta, todos llevarán una dieta pautada para asegurar la ingesta calórica adecuada. También cada 2 semanas se les dará un registro 24 horas para que cubran y ver lo que están comiendo realmente cada día.

Por último, para controlar las variables cardiometabólicas se realizaran análisis de sangre cada 3 meses.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Al inicio del estudio se entregará un consentimiento informado a cada participante que deberán entregar firmado. Se asegurará la confidencialidad de los participantes.

## **7. Conclusiones**

Tras realizar esta revisión y en base a los resultados obtenidos, las conclusiones que se pueden extraer son las siguientes:

- El ayuno intermitente es una estrategia eficaz para lograr una pérdida de peso y de masa grasa en personas con sobrepeso u obesidad pero cuyos resultados

son similares a los obtenidos con una restricción de energía continua. Por este motivo si puede considerarse el ayuno como una nueva alternativa para el tratamiento de dicha patología.

- Las variables cardiometabólicas como son el azúcar, colesterol o presión arterial, todas mejoran con el ayuno intermitente. No obstante, no se observan mejoras significativas respecto a las mejoras obtenidas con una dieta hipocalórica.
- En los estudios que se realizaron hasta el momento, no se establecieron diferencias entre hombres y mujeres por lo que sería necesario en próximos estudios analizar si puede haber diferencias según el sexo.
- Parece ser que el ayuno intermitente no presenta efectos secundarios importantes aunque si que en alguno de los estudios los sujetos presentaron algún efecto como nauseas o mareos que no se encontraron en el grupo de restricción calórica continua pero de poca importancia. Aunque se considera una técnica segura es necesario realizar más estudios para comprobarlo.
- En cuanto a la adherencia, a largo plazo las tasas de abandono son similares a las de las personas que siguen una dieta hipocalórica. Es una alternativa adecuada para personas que seguir una restricción diaria les resulta difícil.

## 8. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Obesidad y sobrepeso. 2020.[acceso 16 marzo de 2020] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Costa Urrutia P, Vizuet-Gámez A, Ramirez Alcántara M, Guillen Gonzáez MA, Medina Contreras O, Valdes Moreno M et al. Obesity measured as percent body fat, relationship with body mass index, and percentile curves for Mexican pediatric population. PLoS One. 2019; 14 (2): e0212792



3. Jane LE, Atkinson G, Jaime VM, Hamilton S, Waller G, Harrison S. Intermittent fasting interventions for the treatment of overweight and obesity in adults aged 18 years and over: a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2015; 13 (10): 60-68.
4. Apovian CM. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes and Burden. *Amer Jour Manag Care.* 2016; 22 (7): 176-185.(CM, 2016)(CM, 2016)
5. Zuo L, He F, Tinsley GM, Pannell BK, Ward E, Arciero PJ. Comparison of High-Protein, Intermittent Fasting Low-Calorie Diet and Heart Healthy Diet for Vascular Health of the Obese. *Front Physiol.* 2016; 29 (7): 350.
6. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017; 177 (7): 930-938.
7. Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, Houten SM, Romijn JA. Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012; 303 (12): 1397-1407.
8. Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev.* 2015; 73 (10): 661-674
9. Templeman I, Thomposon D, Gonzalez J, Walhin JP, Reeves S, Rogers PJ et al. Intermittent fasting, energy balance and associated health outcomes in adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018; 19 (1): 86.
10. Peterson CM. Intermittent Fasting Induces Weight Loss but the Effects on Cardiometabolic Health Are Modulated by Energy Balance. *Obesity (Sikver Spring).* 2019; 27 (1): 11.
11. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Rev.* 2017; 37: 371-393.
12. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity.* 2016; 24 (9): 1874-1883.
13. Schübel R, Nattenmüller J, Sookthai D, Nonnenmacher T, Graf ME, Riedl L et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018; 108 (5):933-945.
14. Sundorf TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial. *Nutt Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (7): 698-706.

15. Antoni R, Johnston KL, Collins AL, Robertson MD. Intermittent v. continuous energy restriction: differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following matched weight loss in overweight/obese participants. *Br J of Nutr.* 2018; 119 (5): 507-516.
16. Headland ML, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults. *Int J Obese.* 2018. InPress.
17. Pinto AM, Bordoli C, Buckner LP, Kim C, Kaplan PC, Del Arenal IM et al. Intermittent energy restriction is comparable to continuous energy restriction for cardiometabolic health in adults with central obesity: a randomized controlled trial; the Met-IER study. *Clin Nutr.* 2019; In Press.
18. Byrne NM, Sainsbury A, King NA, Hills AP, Wood RE. Intermittent energy restriction improves weight loss efficiency in obese men: the MATADOR study. *Int J Obes.* 2018; 42 (2): 129-138.
19. Harvie MN, Pegginton M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomised trial in young overweight women. *Int J Obes.* 2011; 35 (5): 714-727.
20. Conley M, Le Fevre L, Haywood C, Proietto J. IS two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study. *Nut & Diet.* 2018; 75 (1): 65-72.
21. Keogh JB, Pedersen E, Petersen KS, Clifton PM. Effects of intermittent compared to continuous energy restriction on short-term weight loss and long-term weight loss maintenance. *Clin Obes.* 2014; 4 (3): 150-156.
22. Harvie M, Wright C, Pegginton M, McMullan D, Mitchell E, Martin B et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr.* 2013; 110 (8): 1534-1547.