

# El ayuno intermitente y sus efectos en la salud metabólica en humanos

VANESSA CARVAJAL<sup>1,a</sup>, ANDREA MARÍN<sup>1,a</sup>,  
DANIELA GIHARDO<sup>2,b</sup>, FERNANDO MALUENDA<sup>2</sup>,  
FERNANDO CARRASCO<sup>2,3</sup>, RODRIGO CHAMORRO<sup>3,c</sup>

## Intermittent fasting and human metabolic health

*Intermittent fasting (IF) has gained increasing scientific and general attention. Most studied forms of IF include alternate-day fasting, modified alternate-day fasting, and time-restricted eating (TRE). Several cardiometabolic effects of IF have been described in animal models and, to a lesser extent, in humans. This review analyzes the impact of IF on weight loss, glucose metabolism, blood pressure, and lipid profile in humans. A literature search was conducted in the Pubmed/Medline, Scopus, and Google Scholar databases. Controlled observational or interventional studies in humans, published between January 2000 and June 2021, were included. Studies comparing IF versus religious fasting were not included. Most studies indicate that the different types of IF have significant benefits on body composition, inducing weight loss and reducing fat mass. Changes in cardiometabolic parameters show more divergent results. In general, a decrease in fasting glucose and insulin levels is observed, together with an improved lipid profile associated with cardiovascular risk. High heterogeneity in study designs was observed, particularly in studies with TRE, small sample sizes, and short-term interventions. Current evidence shows that IF confers a range of cardiometabolic benefits in humans. Weight loss, improvement of glucose homeostasis and lipid profile, are observed in the three types of IF protocols evaluated.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 81-100)

**Key words:** Blood Pressure; Glucose Metabolism Disorders; Intermittent Fasting; Obesity; Weight Loss.

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Centro de Nutrición y Cirugía Bariátrica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>a</sup>Alumna, Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>b</sup>Nutricionista.

<sup>c</sup>Nutricionista, MSc, PhD.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de abril de 2022, aceptado el 28 de diciembre de 2022.

Correspondencia a:  
Dr. Rodrigo Chamorro  
Departamento de Nutrición,  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile.  
Av. Independencia 1027,  
Independencia, Santiago, Chile.  
rchamorro@uchile.cl

El exceso de peso es un factor de riesgo para diversas enfermedades crónicas no transmisibles, al año 2020 había 1.900 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales 650 millones padecían obesidad<sup>1</sup>. El enfoque primario para la malnutrición por exceso se basa en protocolos de alimentación restringidos en energía, también conocidos como restricción energética continua (REC). La REC ha demostrado ser efectiva a corto plazo para lograr una pérdida de peso, mejorar la homeostasis de la glucosa, reducir el estrés oxidativo y prevenir la aparición de diabetes tipo 2 (DT2)<sup>2-4</sup>. No obstante, la adherencia a la REC

disminuye tempranamente incluso luego de un mes de tratamiento<sup>5</sup> y es común la recuperación del peso perdido<sup>6,7</sup>.

Uno de los enfoques actuales más interesantes y novedosos para el control del peso y tratamiento de alteraciones metabólicas es el ayuno intermitente (AI), el cual ha despertado gran interés en la comunidad científica y en la población general<sup>8</sup>. La presente revisión se centra en analizar y resumir la evidencia disponible, a partir de estudios controlados, acerca de los efectos del AI sobre la pérdida de peso, metabolismo de glucosa, presión arterial y perfil lipídico en humanos.

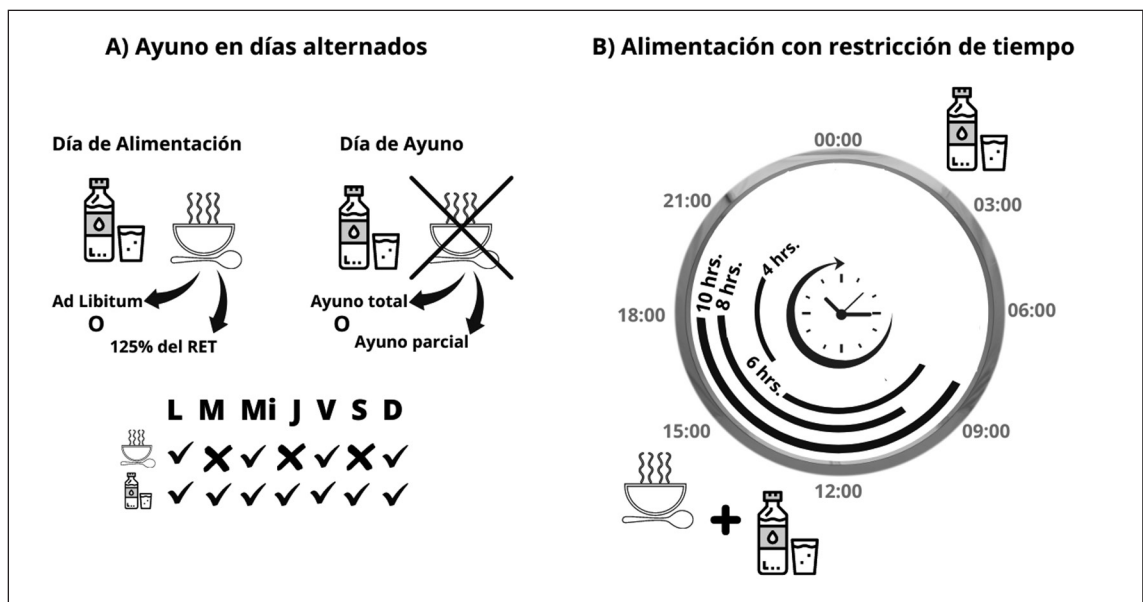
## Búsqueda de información

La búsqueda de literatura se realizó desde enero hasta junio de 2021, en las bases de datos Pubmed/Medline, Scopus y Google Académico. Los términos utilizados fueron “ayuno en días alternados”, “alimentación con restricción de tiempo”, “ayuno en días alternados modificado”, “ayuno intermitente y diabetes”, “ayuno intermitente y pérdida de peso”, “ayuno intermitente e hipertensión”, “ayuno intermitente y presión arterial” y “ayuno intermitente y perfil lipídico”. La búsqueda se centró en estudios de intervención y ensayos controlados, en humanos, publicados en inglés, desde el año 2000 en adelante. Los estudios que evaluaron efectos de ayunos religiosos o que compararon AI versus ayunos religiosos no fueron incluidos.

## Desarrollo

### Tipos de ayuno intermitente

Algunas de las más modalidades más estudiadas de AI incluyen (Figura 1): i) ayuno en días alternados (ADA), donde se alternan días sin ingesta calórica con días de alimentación *ad libitum*<sup>10</sup>; ii) ayuno en días alternados modificado (ADAm), en donde se alterna uno o dos días de la semana (consecutivos o no) sin o con muy poca ingesta calórica al día (< 25% de las necesidades energéticas diarias)<sup>11</sup>; iii) alimentación con restricción de tiempo (ART), en donde la alimentación se restringe a un periodo –también llamado “ventana de alimentación”– de usualmente 8-12 horas/día en forma continua, pero sin cambios en la ingesta energética<sup>12,13</sup>. A continuación, se describirán algunos de los estudios para los tres



**Figura 1.** Esquema de los protocolos de ayuno en días alternados y de la alimentación con restricción de tiempo. **A.** El Ayuno de Días Alternados (ADA) se basa en restringir totalmente la ingesta de alimentos en los denominados “Días de Ayuno” dejando solo el consumo de líquidos sin aporte de calorías e intercalando estos con los “Días de Alimentación” en donde la ingesta de alimentos suele ser *Ad Libitum*, es decir, sin restricción alguna, o bien permitirse el consumo de 125% del Requerimiento Energético Total (RET). Por otra parte, en el ADA Modificado se propone una parcial ingesta de alimentos y a su vez se modifica la cantidad de días en los que se ayunan en la semana (ejemplo: ayunar 2 días a la semana, pudiendo ser días consecutivos o no). **B.** La Alimentación con Restricción de Tiempo (ART) se refiere a un patrón de alimentación en el que la ingesta de alimentos se restringe a una ventana de tiempo de 10 horas o menos, pudiendo incluso llegar a ser de solo 4 horas cada día de la semana con un horario preestablecido definido según los objetivos de cada uno de los estudios, sin embargo, cabe destacar que muchos de los estudios revisados no preestablecieron los horarios, dejándolo a criterio de cada participante. En la figura se logran apreciar algunas duraciones de ART que fueron incluidas en la presente revisión.

tipos de ayuno. Todos los estudios revisados se muestran en las Tablas 1-3.

### *Ayuno en días alternados*

#### *Pérdida de peso*

Catenacci et al.<sup>14</sup> sometieron a un grupo de adultos con obesidad ( $n = 25$ , 19 mujeres) a: i) ADA (alternando un día con 0 Kcal y un día de alimentación habitual), y ii) REC (-400 Kcal/d), por 8 semanas. En ambos grupos se observó una reducción significativa del peso corporal (ADA  $-8,8 \pm 0,9\%$ , REC  $-6,2 \pm 0,9\%$ ) y de la tasa metabólica en reposo. Los niveles de ghrelina aumentaron significativamente mientras que la insulina se mantuvo sin cambios<sup>15</sup>. En otro estudio<sup>16</sup>, se evaluó el efecto del ADA con intervalos de ayuno de 24 horas y la ART (16:8) en adultos con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) ( $n = 264$ ) por 12 semanas<sup>16</sup>, resultando en una reducción significativa del peso (ADA  $5,4 \pm 0,7\%$ , ART  $4,3 \pm 0,9\%$ )<sup>17</sup>, mismo resultado observado en adultos con exceso de peso<sup>18</sup> (Tabla 1).

#### *Metabolismo de glucosa*

Cho et al.<sup>19</sup>, compararon el efecto de 3 intervenciones en adultos con sobrepeso u obesidad ( $n = 31$ , 16 mujeres) por 8 semanas: i) ADA + ejercicio; ii) sólo ADA; iii) sólo ejercicio, y iv) grupo control. Tanto en el grupo ADA + ejercicio como en el grupo ADA, hubo una disminución de la glicemia en ayunas, sin cambios en la insulinemia<sup>20</sup>. Esto concuerda con el estudio de Catenacci et al.<sup>15</sup> descrito previamente, donde sólo el grupo ADA tuvo una disminución significativa de la glucosa en ayunas<sup>15</sup>. En otros estudios realizados en adultos con obesidad o con EHNA, no se observaron cambios significativos en la glicemia o insulinemia<sup>17,21</sup>.

#### *Presión arterial*

Trepanowski et al.<sup>21</sup>, sometieron a sujetos con obesidad ( $n = 69$ , 57 mujeres) a dos intervenciones por 12 meses: (i) ADA con un 25% del requerimiento energético total (RET) en días de ayuno y 125% del RET en días de alimentación, y (ii) REC con 75% del RET. El estudio se dividió en una fase de pérdida de peso inicial (6 meses) y en una fase de mantención (6 meses), y no mostró cambios significativos sobre la presión arterial<sup>21</sup>. De igual forma, otro estudio realizado en adultos con EHNA ( $n = 264$ ) tampoco mostró cambios en la presión arterial sistólica y diastólica<sup>17</sup>.

#### *Perfil lipídico*

Un estudio evaluó el efecto del ADA (25% del RET en días de ayuno) en adultos con obesidad ( $n = 30$ , 22 mujeres) durante 12 semanas<sup>18</sup>. Se observó una reducción significativa del nivel de triglicéridos, leptina y proteína C reactiva y un aumento de adiponectina, mientras que el colesterol HDL (col-HDL), colesterol LDL (col-LDL), resistina y homocisteína no presentaron cambios significativos<sup>18</sup>. En otro estudio<sup>22</sup> se sometió a un grupo de adultos con obesidad ( $n = 16$ , 12 mujeres) a una intervención dietaria de 10 semanas dividida en 3 fases: (i) fase inicial de control (2 semanas); (ii) fase de alimentación controlada con ADA (4 semanas); y (iii) fase de alimentación autoseleccionada con ADA (4 semanas)<sup>22</sup>. Respecto al perfil lipídico, el col-LDL se redujo significativamente mientras que las concentraciones de col-HDL y triglicéridos no se modificaron<sup>23</sup>. Resultados similares se han descrito tras una intervención con ADA de 12 semanas<sup>17</sup>, junto con una reducción significativa de la trigliceridemia<sup>17</sup>. En adultos con sobrepeso sometidos a un ADA estricto por 4 semanas también se redujo la colesterolemia total además de una mejoría de marcadores metabólicos de salud cardiovascular y reducción del col-LDL<sup>24</sup> (Tabla 1).

### *Ayuno en días alternados modificado (ADAm)*

#### *Pérdida de peso*

Bowen et al.<sup>25</sup> sometieron a un grupo de adultos con sobrepeso u obesidad ( $n = 163$ , 132 mujeres) a dos intervenciones dietarias por 16 semanas: i) ADA con REC (ADA+REC) y ii) REC. Se observó que ambos grupos presentaron una reducción significativa y similar de peso corporal (ADA+REC  $-10,7 \pm 0,5$  kg, REC  $-11,2 \pm 0,6$  kg)<sup>25</sup>. Otro estudio mostró resultados semejantes entre ADAm y REC (REC  $-6,6$  kg, ADAm+REI  $-5,1$  kg, ADAm 5:2  $-5,0$  kg)<sup>26</sup>. Adultos con síndrome metabólico (SM) ( $n = 69$ , 28 mujeres) fueron sometidos a: (i) ADAm con 25% del RET en los días de ayuno y 100% del RET en días de alimentación, y (ii) REC con 75% del RET todos los días, por un período de 8 semanas; se observó una disminución significativa del peso corporal ( $-4,1 \pm 3,65$  kg) en el grupo ADAm vs el grupo REC ( $-1,7 \pm 1,49$  kg), además de una reducción significativa de la circunferencia de cintura (CC)<sup>27</sup> (Tabla 2).

**Tabla 1. Estudios evaluando el ayuno en días alternados sobre el peso corporal y biomarcadores de salud metabólica en humanos**

Autor (año) <sup>(ref.)</sup>	Diseño del estudio	Participantes	Tipo de intervención	Duración	Cambios en peso corporal	Cambios en la concentración de biomarcadores		Observaciones
						Regulación de glucosa	Lípidos inflamatorios	
Halberg et al. (2005) <sup>85</sup>	Estudio de intervención de un brazo	Hombres adultos sanos sin obesidad (n = 8)	Ayuno en días alternados (c/ intervalo de ayuno de 20 h); Grupo de comparación: No	15 días	↔	Glucosa ↓ Insulina ↔	s/i Adiponectina ↑ Leptina ↓ IL-6 ↔ TNF-α ↔	La glicemia disminuyó significativamente en comparación con los ayunos más cortos (8 h), sin cambios significativos tras la intervención
Heilbronn et al. (2005) <sup>86</sup>	Estudio de intervención de un brazo	Adultos sanos sin obesidad (n = 16, 8F, 8M)	Ayuno en días alternados (c/ intervalo de ayuno de 36 h); Grupo de comparación: No	22 días	↓	Glucosa ↔ Insulina ↓	s/i AGL ↑	El hambre aumentó en el primer día de ayuno y se mantuvo elevada
Bhutani et al. (2010) <sup>33</sup>	Estudio de intervención de un brazo	Adultos con obesidad (n = 16, 12F, 4M)	Ayuno en días alternados (25% de RET en ayuno; <i>ad libitum</i> en días sin ayuno); Grupo de comparación: No	8 semanas	↓	s/i	LDL ↓ HDL ↔ TG ↓	La disminución de LDL se relacionó con el aumento de adiponectina y con la reducción de la CC, mientras que la disminución de TG se asoció a un aumento de la adiponectina y reducción de leptina
Varady et al. (2013) <sup>87</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con y sin sobrepeso (n = 30, 22F, 8M)	Ayuno en días alternados (c/25% de RET); Grupo de comparación: Control	12 semanas	↓	s/i	LDL ↔ HDL ↔ TG ↓	n/a
Catenacci et al. (2016) <sup>25</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con obesidad (n = 25, 19F, 6M)	Ayuno en días alternados (día 0 calorías, día normal) (ADA); Grupo de comparación: REC (-400 kcal/d)	8 semanas	ADA: ↓ REC: ↓	ADA: Glucosa en ayunas ↓ Insulina ↔ REC: Glucosa en ayunas ↔ Insulina ↔	ADA: Col. total ↓ LDL ↓ HDL ↓ TG ↓ REC: Leptina ↓ HDL ↓ TG ↓	n/a

Trepanowski et al. (2018) <sup>88</sup>	Estudio controlado aleatorizado (análisis secundario)	Adultos con sobrepeso y obesidad (n = 79, 66F, 13M)	Ayuno en días alternados (25% de RET en ayuno; 125% RET en días sin ayuno), n = 25; REC (75% de RET), n = 29; Grupo de comparación: Control sin intervención, n = 25	24 semanas ↔	ADA: Glucosa ↔ Insulina ↓ REC: Glucosa ↔ Insulina ↓	s/í	ADA: Leptina ↓ Adiponectina ↔ Resistina ↔ IL-6 ↔ TNF-α ↔ REC: Leptina ↓ Adiponectina ↔ Resistina ↔ IL-6 ↔ TNF-α ↔	ADA: HOMA-IR ↓ Tej. adiposo visceral ↔ REC: HOMA-IR ↔ Tej. adiposo visceral ↔	Existió una interacción dieta-tiempo en insulina, HOMA-IR y leptina, y un efecto del tiempo sobre la adiponectina, IL-6 y resistina
Trepanowski et al. (2017) <sup>32</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con obesidad (n = 69, 57F, 12M)	Ayuno en días alternados (25% de RET en ayuno; 125% RET en días sin ayuno); REC (75% de RET); Grupo de comparación: Control sin intervención	Fase pérdida de peso: 6 meses Fase de mantenimiento: 6 meses	↔	Pérdida de peso: LDL ↔ HDL ↑ (sólo ADA) TG ↔ Mantención: LDL ↑ (sólo ADA) HDL ↔ TG ↔	Amas fases: Ambas fases: PCR ↔ (en ambos grupos) Homocisteína ↔ (en ambos grupos)	Amas fases: Presión arterial ↔ Homocisteína ↔ (en ambos grupos)	n/a
Cho et al. (2019) <sup>31</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con sobrepeso y obesidad (n = 31, 16F, 15M)	Grupo ADA + Ejercicio (ADA+E); Grupo (ADA); Grupo de comparación: Control	8 semanas	ADA+E: ↓ ADA: ↓ Ejercicio: ↓	ADA+E: Col. total ↔ TG ↓ HDL ↔ LDL ↔ ADA: Col. total ↔ TG ↔ HDL ↔ LDL ↔ Ejercicio: Col. total ↔ TG ↓ HDL ↑ LDL ↓	s/í	ADA+E: HOMA-IR ↔ ADA: HOMA-IR ↔ Ejercicio: HOMA-IR ↔ HOMA-IR ↔	Los participantes del grupo ADA y ADA+E consumieron el 25% de su RET (aprox. 500 kcal/d) en los días de ayuno, mientras que en los días de no ayuno su ingesta fue <i>ad libitum</i>
Stekovic et al. (2019) <sup>15</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos sanos sin obesidad (n = 60)	Ayuno en días alternados (c/ intervalo de 2 días); Grupo de comparación: Control	4 semanas	↔	LDL ↓ HDL ↔ TG ↓	s/í	T3 ↓ βHB ↑	n/a
Cai et al. (2019) <sup>27</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con esteatosis hepática no alcohólica (n = 264)	Ayuno en días alternados (c/ intervalo de ayuno de 24 h); Grupo de comparación: ART, 16:8 Control	12 semanas	ADA: ↓ ART: ↓	ADA: Col. total ↓ LDL ↔ TG ↓ ART: Col. total ↔ LDL ↔ TG ↓	s/í	ADA y ART: PAS ↔ PAD ↔	Resultados corresponden a las medidas realizadas tras las 12 semanas de intervención

†: aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ); ↓: disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ); ↔: cambio no significativo ( $p \geq 0,05$ ). ADA: ayuno en días alternados; ADA+E: ADA + Ejercicio; AGL: ácidos grasos libres; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; βHB: β-hidroxibutirato; CC: circunferencia de cintura; F: femenino; M: masculino; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IL-6: interleuquina 6; Col.: colesterol; LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; n/a: ninguna; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; REC: restricción energética continua; RET: requerimiento energético total; s/í: sin información; sICAM-1: molécula de adhesión intercelular soluble tipo 1; T3: triyodotironina; ART: Alimentación con restricción de tiempo; TG: triglicéridos; TMR: tasa metabólica de reposo; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α.

**Tabla 2. Estudios evaluando el ayuno en días alternados modificado, sobre el peso corporal y biomarcadores de salud metabólica en humanos**

Autor (año) <sup>(ref.)</sup>	Diseño del estudio	Participantes	Tipo de intervención	Duración	Cambios en peso corporal	Cambios en la concentración de biomarcadores	Otros cambios	Observaciones	
					Regulación de glucosa <td>Lípidos <td>Marcadores inflamatorios <td></td> </td></td>	Lípidos <td>Marcadores inflamatorios <td></td> </td>	Marcadores inflamatorios <td></td>		
Goldhamer (2001) <sup>39</sup>	Estudio de intervención de un brazo	Adultos con hipertensión (n = 174, 100F, 74M)	Ayuno de agua Grupo comparación: No	10 a 11 días	↓	s/í	s/í	El ayuno de agua fue precedido por un período de alimentación basada en plantas y baja en grasas (media 2,8 días). Luego de la intervención vino un período de realimentación supervisado (media 6,8 días)	
Varady et al. (2009) <sup>39</sup>	Estudio de intervención de un brazo, de 3 fases	Adultos con obesidad (n = 16, 12F, 4M)	ADAm (25% de RET en ayuno; <i>ad libitum</i> en días sin ayuno); Grupo de comparación: No	10 semanas (3 fases)	↓	s/í	s/í	Las 10 semanas contemplaban 3 fases: (i) fase de control de 2 semanas (ii) fase de ingesta de alimentos controlada (pérdida de peso/ADAm) durante 4 semanas, con un consumo de 25% de la ingesta habitual en días de ayuno e ingesta <i>ad libitum</i> en días sin ayuno, y (iii) fase de ingesta de alimentos autoseleccionados (pérdida de peso/ADAm) en forma ambulatoria	
Bhutani et al. (2013) <sup>40</sup>	Estudio controlado aleatorizado con brazos de alimentación paralelo	Adultos con obesidad (n = 64)	Grupo ADAm + Ejercicio (ADAm+E); Grupo (ADA); Grupo Ejercicio; Grupo de comparación: Control (n = 16; por grupo)	12 semanas	ADAm+E: ↓ ADA: ↓ Ejercicio: ↓	ADAm+E: Glucosa ↓ Insulina ↔ ADA: Glucosa ↓ Insulina ↔ Ejercicio: Glucosa ↔ Insulina ↔	ADAm+E: Col. total ↔ TG ↔ HDL ↑ LDL ↓ ADA: Col. total ↔ TG ↔ HDL ↔ Ejercicio: LDL ↔	ADAm+E: PAS ↔ PAD ↔ HOMA-IR ↔ ADA: PAS ↓ PAD ↓ HOMA-IR ↔ Ejercicio: PAS ↓ PAD ↓ HOMA-IR ↔	El ejercicio era del tipo "endurance"

Eshghinia & Mohamadzadeh (2013) <sup>43</sup>	Estudio de intervención de un brazo, de 2 fases	Mujeres adultas con sobrepeso u obesidad (n = 15)	ADAm (25-30% del RET en ayuno x 3 días; 1.700-1.800 kcal x 3 días; ad libitum 1 día); Grupo de comparación: No	8 semanas	↓	s/í	Col. total ↔ TG ↔ HDL ↔ LDL ↔	s/í	CC ↓ PAS ↓ PAD ↓	Intervención dividida en 2 fases: (i) 2 semanas de observación, y (ii) 6 semanas de ADAm
Klempel et al. (2013) <sup>51</sup>	Estudio aleatorizado	Mujeres adultas con obesidad (n = 32)	ADAm con dieta alta y baja en grasas (ADA-DAG y ADA-DBG) (c/ intervalo de ayuno de 24 h); Grupo de comparación: No	10 semanas	ADA-DAG ↓ ADA-DBG ↓	s/í	ADA-DAG: Col. total ↓ LDL ↓ HDL ↔ TG ↓ ADA-DBG: Col. total ↓ LDL ↓ HDL ↔ TG ↓	ADA-DAG: Adiponectina ↑ Leptina ↓ Resistina ↓ ADA-DBG: Adiponectina ↑ Leptina ↓ Resistina ↓	ADA-DAG: CC ↓ DMF ↓ PAS ↔ PAD ↔ ADA-DBG: CC ↓ DMF ↑ PAS ↔ PAD ↔	Intervención dividida en 2 fases: (i) 2 semanas de mantenimiento de peso, y (ii) 8 semanas de pérdida de peso con ADAm
Horne et al. (2013) <sup>52</sup>	Estudio aleatorizado cruzado	Adultos sanos (n = 30, 20F, 10M)	Ayuno de agua (24 h); Grupo de comparación: No	1 día	↓	Glucosa ↔ Insulina ↔	Col. total ↑ LDL ↔ HDL ↑ TG ↓	Adiponectina ↔ PCR ↔	HOMA-IR ↔ HC ↑	La mayoría de los factores, incluyendo HC y colesterol, volvieron a la línea de base después de 48 horas, a excepción del peso y TG
Hoddy et al. (2014) <sup>90</sup>	Estudio controlado aleatorizado con brazos de alimentación paralelos	Adultos con obesidad (n = 59, 50F, 9M)	ADAm (ADAm-A: almuerzo) (n = 20) (ADAm-C: cena) (n = 19) (ADAm-Pequeñas comidas) (n = 20) Grupo de comparación: No	8 semanas	Todos: ↓	Todos: Glucosa ↔ Insulina ↔	Todos: Col. total ↔ TG ↔ HDL ↔ LDL ↔	s/í	Todos: HOMA-IR ↔ ADAm-Pequeñas comidas: PAS ↓	Los lípidos plasmáticos no presentaron cambios significativos. No obstante, el tamaño de las partículas de LDL aumentó significativamente en todos los grupos
Varady et al. (2015) <sup>91</sup>	Estudio aleatorizado	Mujeres adultas con obesidad (n = 29)	Ayuno en días alternados con dieta alta en grasas (ADA-DAG) (45% del RET en grasas) Grupo de comparación: Ayuno en días alternados con dieta baja en grasas (ADA-DBG) (25% del RET en grasas)	10 semanas	Ambos: ↓	Ambos: Glucosa ↔ Insulina s/í	Ambos: Col. total ↓ LDL ↓ HDL ↔ TG ↓	s/í	Ambos: CC ↓ AGL ↓	Las 10 semanas contemplaban 2 fases: (i) fase de 2 semanas con mantenimiento de peso corporal, y (ii) fase de 8 semanas con ADA-DAG o ADA-DBG

Wei et al. (2017) <sup>17</sup>	Estudio controlado aleatorizado (un brazo cruzado)	Adultos sanos (n = 100, 63F, 37M)	Dieta de ayuno simulado (c/intervalo de 5 días consecutivos por mes); Grupo de comparación: Control (hábitos alimentarios usuales)	3 meses	↓	Glucosa ↔ Insulina s/í	Col., total ↓ LDL ↓ HDL ↓ TG ↔	PCR ↔	CC ↓ PAS ↓ PAD ↓ βHB ↔ IGFBP-1 ↔ IGF-1 ↓	Se compararon a aquellos sujetos que siguieron la dieta de ayuno simulado por un periodo de 3 meses, vs el grupo control. En total hubo 71 personas que completaron 3 ciclos de dieta de ayuno simulado
Bowen et al. (2018) <sup>36</sup>	Estudio aleatorizado	Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 163, 132F, 31M)	ADA+REC Grupo de comparación: REC	16 semanas	Ambos: ↓	Ambos: Glucosa ↓ Insulina ↓	Ambos: Col., total ↓ LDL ↓ HDL ↓ TG ↓	s/í	Ambos: PAS ↓ PAD ↓	Se comparó un programa de sustitución de comidas rico en proteínas y REC, con otro que proporcionaba una mayor restricción energética añadiendo ADA (ADA+REC más 1 día de ingesta ad libitum a la semana)
Headland et al. (2019) <sup>37</sup>	Estudio aleatorizado paralelo	Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 146, 124F, 22M)	Alimentación con REC Grupo de comparación: REI (1 semana sí; 1 semana no); ADAM (5:2)	12 meses	Todos: ↓	Todos: Glucosa ↔ Insulina s/í	Todos: Col., total ↓ LDL ↔ HDL ↑ TG ↓	s/í	s/í	Ninguna de las dos intervenciones con restricción de energía intermitente (REI y ADAM) presentaron diferencias significativas en cuanto a la pérdida de peso, composición corporal y factores de riesgo cardiometabólicos, en comparación con la REC
Panvaresh et al. (2019) <sup>38</sup>	Estudio clínico aleatorizado	Adultos con síndrome metabólico (n = 69, 28F, 41M)	Ayuno en días alternados modificado (ADAM) (n = 35) (25% del RET en día de ayuno; 100% del RET en día sin ayuno) Grupo de comparación: REC (n = 34) (75% del RET todos los días)	8 semanas	↓	Sólo ADAM: Glucosa ↓ Ambos: Insulina ↔	Ambos: Col., total ↔ LDL ↔ HDL ↔ TG ↔	s/í	Ambos: CC ↓ PAD ↔ HOMA-IR ↔ Sólo ADAM: PAS ↓	Ninguno de los participantes afirmó tener dificultades para adherirse a ADAM o REC



Washburn et al. (2019) <sup>92</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos sanos (n = 30, 20F, 10M)	Ayuno de agua (24 h) y Alimentación ad libitum (24 h); Grupo de comparación: No	2 días	s/í	s/í	TMAO ↔	s/í	Niveles de TMAO volvieron a línea de base tras la realimentación. Se observaron alteraciones agudas en los niveles plasmáticos de prolina, tirosina, galactitol, urea y en otros 24 metabolitos durante el período de ayuno
--------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	---	--------	-----	-----	--------	-----	---

↑: aumento estadísticamente significativo (p < 0.05); ↓: disminución estadísticamente significativa (p < 0.05); ↔: cambio no significativo (p ≥ 0.05). ADA: ayuno en días alternados; ADAm: ayuno en días alternados modificado; AGL: ácidos grasos libres; βHB: β-hidroxibutirato; CC: circunferencia de cintura; DAG: dieta alta en grasas; DBG: dieta baja en grasas; DMF: dilatación mediada por flujo; M: masculino; F: femenino; HC: hormona del crecimiento; Coli: colesterol; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IGFBP-1: proteína de unión al factor de crecimiento insulínico tipo 1; LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; REC: restricción energética continua; REI: requerimiento energético total; s/í: sin información; TG: triglicéridos; TMAO: N-óxido de trimetilamina.

**Tabla 3. Estudios evaluando la alimentación con restricción de tiempo sobre el peso corporal y biomarcadores de salud metabólica en humanos**

Autor (año) <sup>(Ref.)</sup>	Diseño del estudio	Participantes	Tipo de intervención	Duración	Cambios en peso corporal	Cambios en Regulación de glucosa	Cambios en biomarcadores Lipídicos	Marcadores inflamatorios	Otros cambios	Observaciones
Carlson et al. (2007) <sup>53</sup>	Estudio controlado aleatorizado cruzado	Adultos sanos normopeso (n = 15, 10F, 5M)	1 comida al día (4:00 pm - 8:00 pm); Grupo de comparación: 3 comidas al día	8 semanas	↓	Glucosa ↓ Insulina ↔	LDL ↑ HDL ↑ TG ↑	Leptina ↔ Resistina ↔ Adiponectina ↔	Ghrelin ↔ BDNF ↔	Glicemia en ayunas más elevada, respuesta de la glucosa y la insulina retardada a un TTGO en el grupo de una comida al día. No se redujo la ingesta de energía
Stote et al. (2007) <sup>54</sup>	Estudio controlado aleatorizado cruzado	Adultos sanos normopeso (n = 15, 5F, 10M)	Dieta con restricción de energía con 3 comidas/día Grupo de comparación: 1 comida/día (4:00 pm - 8:00 pm)	8 semanas	1 comida/día ↓	s/í	1 comida/día: Col. total ↑ LDL ↑ HDL ↑	s/í	1 comida/día: Presión arterial ↑ Cortisol ↓	Aumento del hambre en el grupo de una comida al día. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de macronutrientes, ácidos grasos, colesterol y fibra, entre dietas
LeCheminant et al. (2013) <sup>55</sup>	Estudio cruzado	Hombres adultos sanos (n = 29)	ART (ventana de alimentación entre 6 am y 7 pm); Grupo de comparación: Control (sin restricción de tiempo)	2 semanas	↓	s/í	s/í	s/í	s/í	Reducción de la ingesta de energía. Reducción del peso corporal (-0.4 kg después de la ART). Aumento del hambre por la mañana (después de despertarse) tras la ART

Kahleova et al. (2014) <sup>56</sup>	Estudio aleatorizado cruzado	Adultos con DM2 (n = 54, 25F, 29M)	Dos tratamientos: 1) 3 comidas y 3 snacks 2) 2 comidas (desayuno y almuerzo entre 6 am y 4 pm)	12 semanas	Ambos: ↓	Ambos: Glucosa ↓	Ambos: Col. total ↔ HDL ↔ TG ↓ Grupo 3 comidas y 3 snacks: LDL ↓	s/í	Ambos: CC ↓	Disminución de la masa grasa del hígado en ambos grupos, con una mayor disminución en el grupo de dos comidas/día. Disminución de los niveles de glucosa en ayunas, péptido C y glucagón en el grupo de 2 comidas/día. Ingesta dietética disminuyó en ambos tratamientos
Moro et al. (2016) <sup>57</sup>	Estudio aleatorizado cruzado	Hombres adultos deportistas (n = 34)	ART (ventana de alimentación de 8 h) (1 pm - 8/9 pm) Grupo de comparación: Dieta normal (ventana de alimentación de 12 h) (8 am - 8 pm)	8 semanas	↓	ART: Glucosa ↓ Insulina ↓	Ambos: Col. total ↔ LDL ↔ HDL ↔ TG ↓	Ambos: Leptina ↔ Adiponectina ↑	ART: IGF-1 ↓	Los sujetos sometidos a la ART dividieron su ingesta energética en 3 comidas (1 pm, 4 pm, y 8 pm). Estos debían haber realizado entrenamiento de resistencia durante al menos 5 años y estar en el momento del reclutamiento realizando entrenamiento regular de resistencia
Sutton et al. (2018) <sup>56</sup>	Estudio aleatorizado con alimentación controlada (isocalórica)	Hombres adultos con prediabetes (n = 8)	Ayuno temprano (ventana de alimentación de 6 h con cena antes de las 3 pm); Grupo de comparación:	5 semanas	s/í	Glucosa ↔ Insulina ↓	Col. total ↑ LDL ↔ HDL ↔ TG ↑	s/í	PAS ↓ PAD ↓	Aumento de la sensibilidad a la insulina y de la respuesta de las células β. Reducción de la presión arterial sistólica y diastólica matutina. Reducción del estrés oxidativo y de los marcadores inflamatorios. Mejora del apetito y de la sensación de saciedad
Hutchison et al. (2019) <sup>67</sup>	Estudio controlado aleatorizado cruzado	Hombres adultos con riesgo de DM2 (n = 15)	ARTtem (8:00 am - 5:00 pm) Grupo de comparación: ARTtar (12:00 pm - 9:00 pm)	1 semana	Ambos: ↓	Ambos: Glucosa ↔ Insulina ↔	Ambos: TG ↓ (ayunas) TG ↔ (postprandial)	s/í	Ambos: GLP-1 ↓ (ayunas) GLP-1 ↔ (postprandial) GIP ↔ PYY ↔ Amilina ↔ Ghrelin ↔	Ghrelin fue menor en la ARTtem en comparación con la ARTtar. La glicemia en ayunas fue menor (en comparación con el valor inicial) sólo después de la ARTtem

McAllister et al. (2020) <sup>53</sup>	Estudio aleatorizado (diseño entre sujetos)	Hombres adultos jóvenes físicamente activos (n = 22)	ART e ingesta isocalórica (ventana de 8 h); Grupo de comparación: ART e ingesta ad libitum (ventana de 8 h)	4 semanas	↔	↔	Ampos: ↓ Ampos: ↓	Ampos: Glucosa ↔ ART e ingesta ad libitum: Insulina ↑	Ampos: HDL ↑ TG ↔ ART e ingesta ad libitum: LDL ↑	Ampos: Adiponectina ↑	Ampos: Presión arterial ↓	Todos los participantes realizaron más de 150 min/sem de actividad física regular. Cada sujeto eligió el horario de la alimentación, siempre cuando este mantuviese una ventana de 8 h. Se pidió al grupo isocalórico que observara su ingesta calórica diaria mediante una aplicación y que se mantuviese dentro de las 300 kilocalorías la ingesta dietética habitual
Ravussin et al. (2019) <sup>58</sup>	Estudio aleatorizado con asignación controlada	Adultos sanos con sobrepeso (n = 11, 4F, 7M)	ARTtem (ventana de alimentación de 8 am a 2 pm) Grupo de comparación: Control (alimentación con horario normal (8 am a 8 pm))	4 días en cada condición	↔	↔	sí	sí	Oxidación de grasas ↓	Leptina ↓ (matutina) Leptina ↔ (nocturna)	Oxidación de proteínas ↑ Ghrelin ↓ GLP-1 ↓ PYY ↔ (matutina) PYY ↑ (nocturna)	ART redujo el apetito, pero no afectó el gasto energético. El estudio concluye que las intervenciones en el horario de las comidas facilitan la pérdida de peso, principalmente al disminuir el apetito, en lugar de aumentar el gasto energético
Tinsley et al. (2019) <sup>60</sup>	Estudio aleatorizado controlado con placebo	Mujeres sanas con entrenamiento de resistencia (n = 40)	ART (ventana de alimentación: 12 pm - 8 pm.) ART (ventana de alimentación: 12 pm - 8 pm) + suplementación de βHB (3 g por día) Grupo de comparación: Control	8 semanas	↔	↔	sí	sí	sí	sí	sí	Ingesta similar de energía y proteínas entre grupos. Disminución de la masa grasa en los grupos ART y ART + βHB. Además, hubo presencia de mejoras similares en el rendimiento muscular
Jamshed et al. (2019) <sup>68</sup>	Estudio controlado aleatorizado cruzado	Adultos con sobrepeso (n = 11, 4F, 7M)	ARTtem (8:00 am - 2:00 pm) Grupo de comparación: Control (8:00 am - 8:00 pm)	4 días	↔	↔	sí	Mañana: Glucosa ↓ Insulina ↓ Noche: Glucosa ↔ Insulina ↑	Mañana: Col. total ↑ LDL ↑ HDL ↑ TG ↔ Noche: Col. total ↔ LDL ↔ HDL ↔ TG ↔	sí	Mañana: HOMA-IR ↓ Expresión de IRS2 ↑ Cortisol ↔ Noche: HOMA-IR ↑ Expresión de AKT2 ↑ Cortisol ↓	Durante la mañana, antes del desayuno, la ARTtem aumentó las cetonas, colesterol y la expresión del gen de respuesta al estrés y al envejecimiento SIRT1, y del gen de la autofagia LC3A, mientras que, por la tarde, tendió a aumentar el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF (no significativo) y también aumentó la expresión de mTOR (p = 0,007)

Lowe et al. (2020) <sup>63</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 116, 46F, 70M)	ART (12:00 pm - 8:00 pm); Grupo de comparación: 3 comidas al día con horarios fijos (CHF)	12 semanas	ART: ↓ CHF: ↔	ART y CHF: Glucosa ↔ Insulina ↔	ART y CHF: Col. total ↔ LDL ↔ HDL ↔ TG ↔	Leptina ↔	ART: PAS ↔ PAD ↓ HOMA-IR ↔ CHF: PAS ↓ PAD ↔ HOMA-IR ↔	La intervención solo incluyó recomendaciones del tiempo de ingesta alimentaria, no incluyó recomendaciones respecto a calorías, ni macronutrientes ni actividad física
Pureza et al. (2020) <sup>59</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Mujeres adultas con obesidad (n = 58)	ART (ventana de 12 h) y dieta hipoenergética (RC ~650 kcal); Grupo de comparación: Dieta hipoenergética	3 semanas	↔	Glucosa ↔ Insulina ↔	Leptina ↔	CC ↓ HOMA-IR ↔	Se les permitió elegir el horario de la alimentación, siempre cuando este mantuviese una ventana de 12 h. Por otra parte, a partir del requerimiento energético de cada mujer se hizo la restricción energética de 500 a 1.000 kcal dependiendo del caso	
Wilkinson et al. (2020) <sup>65</sup>	Estudio de un brazo	Adultos con síndrome metabólico (n = 19, 6F, 13M)	ART (ventana de alimentación de 10 h) Grupo de comparación: No ración: No	12 semanas	↓	Glucosa ↔ Insulina ↔	Col. total ↓ LDL ↓ HDL ↔ TG ↔	Grasa visceral ↓ CC ↓ %GC ↓ PAS ↓ HbA1c ↓ HOMA-IR ↔	Se les permitió a los participantes elegir el horario de alimentación, siempre cuando este mantuviese una ventana de 10 h	
Jones et al. (2020) <sup>61</sup>	Estudio controlado	Hombres adultos sanos (n = 16)	ARTem (n = 8) (8:00 am - 4:00 pm) Grupo de comparación: Control/ Restricción calórica (n = 8)	2 semanas	↓	Glucosa ↔ Insulina ↔	TG ↔	Sensibilidad a insulina ↑ Captación de glucosa ↑ músculo ↑ Captación de BCAAs ↑	La ARTem era con ingesta ad libitum. ART indujo reducción de ingesta energética (400 Kcal)	

Chow et al. (2020) <sup>62</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 20, 17F, 3M)	ART (ventana 8 h) Grupo de comparación: Control	12 semanas	↓	Glucosa ↓ Insulina ↔	LDL ↔ HDL ↔ TG ↓	s/í	PAS ↔ PAD ↔ HOMA-IR ↔	Se les permitió a los participantes elegir el horario de la alimentación, siempre cuando este mantuviese una ventana de 8 h
Martens et al. (2020) <sup>58</sup>	Estudio aleatorizado cruzado	Adultos sanos de mediana edad y mayores (n = 24)	ART (ventana de alimentación de 8 h, entre 10-11 am a 6 pm) Grupo de comparación: Control	6 semanas	↔	Glucosa ↔ AUC-G ↓ Insulina ↔	Col. total ↑ LDL ↑	PCR ↔	Presión arterial ↔ βHB ↔	ART se asoció con una excelente adherencia y reducción de la sensación de hambre por la mañana y noche y no influyó en la masa magra, la densidad ósea o la ingesta de nutrientes.
Parr et al. (2020) <sup>69</sup>	Estudio aleatorizado cruzado con alimentación controlada	Hombres adultos sedentarios con sobrepeso u obesidad (n = 11)	ART (10 am - 6 pm) Grupo de comparación: Alimentación prolongada (7 am - 9 pm) Los 2 patrones consistieron en un 50% de la energía total proveniente de grasas, 30% proveniente de carbohidratos y 20% proveniente de proteínas	5 días	s/í	Glucosa ↓ Insulina ↓	s/í	s/í	s/í	Horarios fijos para cada tiempo de comida. Las actitudes hacia ART fueron positivas con una mejor sensación de bienestar
Cienfuegos et al. (2020) <sup>82</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con obesidad (n = 49, 44F, 5M)	ART 4h (ventana de alimentación: 3 pm - 7 pm); ART 6 h (ventana de alimentación: 1 pm - 7 pm) Grupo de comparación: Control	8 semanas	↓	Glucosa ↔ Insulina ↓	LDL ↔ HDL ↔ TG ↔	TNF- ↔ IL-6 ↔	Presión arterial ↔ 8-isoprostano ↓	Reducciones comparables en el peso corporal, la ingesta de energía, la resistencia a la insulina (cambios significativos en la insulina en ayunas y la resistencia a la insulina) y el estrés oxidativo en los grupos de ART de 4 y 6 h. Las ART de 4 y 6 h no afectaron a los marcadores inflamatorios, la presión arterial, el colesterol o los niveles de TG.

Stratton et al. (2020) <sup>84</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Hombres adultos jóvenes que realizan entrenamiento de resistencia 2-4 veces por semana (n = 26)	ART con 25% de déficit energético (ventana de alimentación: 12 pm /1 pm - 8 pm/9 pm) Grupo de comparación: Alimentación diaria regular con un déficit calórico del 25%	4 semanas	Ambos: ↓	s/i	s/i	Ambos: Leptina ↓ Adiponectina ↓	s/i	Ambos grupos ingirieron 1,8 g/kg/d de proteínas. Hubo disminución significativa en peso, porcentaje de grasa corporal, testosterona, adiponectina y gasto energético en reposo, en los 2 grupos
Kotarsky et al. (2021) <sup>85</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos con sobrepeso u obesidad (n = 21, 18F, 3M)	ART de 8 h con ventana de alimentación desde las 12 pm hasta 8 pm (n = 11, 9F, 2M); Grupo de comparación: Alimentación normal (n = 10, 9F, 1M). Ambos grupos fueron sometidos a ejercicio aeróbico y entrenamiento de resistencia supervisado	8 semanas	↓	s/i	s/i	s/i	s/i	Disminución significativa de la masa grasa en el grupo ART. La masa magra aumentó en ambos grupos. Reducción significativa de la ingesta energética en ambos grupos (~300 y 250 kcal/día para ART y alimentación normal, respectivamente)
Phillips et al. (2021) <sup>80</sup>	Estudio controlado aleatorizado	Adultos (n = 54) con ventana de alimentación >14 h, y al menos un componente del SM; IMC (IQR): 28,3 (24,6 - 30,5)	ART con ventana de 12 h autoseleccionada (desde ~8,3 am a 8,8 pm) Grupo de comparación: Grupo con asesoramiento dietético estándar	6 meses	↓	Glucosa en ayunas: ↔ Insulina: s/i	HDL ↔ TG ↔	s/i	CC ↔ Presión arterial ↔	Reducción del peso corporal (1,6%) en el grupo ART, pero sin diferencias entre los grupos a los 6 meses. No hubo cambios significativos en la CC, la presión arterial, perfil lipídico, ni la glucosa en ayunas

↑: aumento estadísticamente significativo (p < 0,05); ↓: disminución estadísticamente significativa (p < 0,05); ↔: cambio no significativo (p ≥ 0,05). AκT2: proteína quinasa serina/treonina; ART: alimentación con restricción de tiempo; ARTtem: ART temprana; ARTtar: ART tardía; AUC-G: área bajo la curva de glucosa; BCAAs: aminoácidos ramificados; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; βHB: β-hidroxibutirato; CC: circunferencia de cintura; CHF: comidas con horarios fijos; DM2: diabetes mellitus tipo 2; F: femenino; M: masculino; GLP-1: polipéptido inhibidor gástrico; GLP-1: péptido similar a glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glicosilada; Col.: colesterol; HDL: colesterol de lipoproteína de alta densidad; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; IL-6: interleuquina 6; IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartil; IRS2: sustrato receptor de insulina tipo 2; LC3A: anticuerpo policlonal; LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; mTOR: diana de rapamicina en mamíferos; TTGO: test de tolerancia a la glucosa oral; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PY: péptido YY; s/i: sin información; SIRT1: anticuerpo policlonal sirtuina; PCR: proteína C reactiva; SM: síndrome metabólico; TG: triglicéridos; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α; %GC: porcentaje de grasa corporal.

### Metabolismo de glucosa

Bowen et al.<sup>25</sup>, sometieron a individuos con sobrepeso u obesidad a 2 intervenciones: (i) ADA + restricción calórica diaria (ADA + RCD), y (ii) RCD, por 16 semanas, reportando una disminución significativa de la insulinemia y glicemia de ayuno en ambos grupos<sup>25</sup>; la disminución de la glicemia en ayunas concuerda con un estudio que utilizó ADAM restringido en energía<sup>27</sup>, pero no con otro estudio<sup>28</sup>. En adultos con obesidad (n = 64), se evaluó el efecto de: (i) ADAM + ejercicio (ADAM + E); (ii) ADAM; y (iii) Ejercicio (de resistencia muscular), por 12 semanas<sup>29</sup>. El peso disminuyó en las 3 intervenciones, mientras que la glucosa disminuyó sólo en los grupos ADAM + E y ADAM, sin cambios en la insulinemia<sup>29</sup>. En pacientes con DT2 tomando hipoglicemiantes orales, se observó una disminución del peso (~ 3,5 kg) y de la CC, sin cambios en la hemoglobina glicosilada o insulinemia. La terapia de ayuno no indujo efectos adversos<sup>30</sup>.

### Presión arterial

Quince mujeres adultas con sobrepeso u obesidad fueron sometidas a un ADAM con ingesta del 25%-30% del RET durante 3 días; los siguientes 3 días consumieron entre 1.700-1.800 kcal/d y un día con ingesta *ad libitum*, repitiendo este ciclo por 8 semanas<sup>31</sup>. Se observó una disminución del peso y de la CC junto con una reducción significativa de la presión arterial diastólica y sistólica<sup>32</sup>, hallazgo concordante con otros estudios en mujeres con obesidad<sup>29</sup>. Esos datos concuerdan parcialmente con otros<sup>27</sup>, quienes mostraron que un ADAM junto con restricción calórica (25% del RET) por 8 semanas, disminuyó la presión arterial sistólica en pacientes con SM<sup>27</sup>. Wei et al.<sup>33</sup> sometieron a 100 individuos sanos (63 mujeres) a una dieta de ayuno simulado (aportando entre 717 a 1.099 Kcal/día), con intervalos de 5 días consecutivos por mes, durante 3 meses<sup>33</sup>. En los 71 sujetos que terminaron la intervención, hubo una disminución significativa del peso y de la presión arterial diastólica y sistólica en el grupo intervenido vs. el grupo control<sup>33</sup>, resultados concordantes con otros estudios<sup>25</sup>.

### Perfil lipídico

Klempel et al.<sup>34</sup>, sometieron a 32 mujeres con obesidad a: i) ADAM con dieta alta en grasas (45% de lípidos; 14% grasas saturadas,

20% monoinsaturadas y 11% poliinsaturadas) y ii) ADAM con dieta baja en grasas (25% de lípidos; 6% grasas saturadas, 13% monoinsaturadas y 6% poliinsaturadas), por 10 semanas. En ambos grupos hubo una disminución significativa del peso, leptina, col-LDL y triglicéridos, sin cambios en el col-HDL<sup>35</sup>. Otro estudio aleatorizó a un grupo de adultos sanos (n = 59, 50 mujeres) en: i) ADA - almuerzo; ii) ADA - cena; y iii) ADA en pequeñas comidas, por 8 semanas<sup>28</sup>. En todos los grupos hubo una reducción significativa del peso. No obstante, en ninguno de estos se observaron cambios significativos respecto del colesterol total, col-LDL, col-HDL y triglicéridos, al igual que en otros estudios<sup>27,32,33</sup>. Esos resultados contrastan con aquellos del estudio de Headland et al.<sup>26</sup>, y otros<sup>25</sup>, quienes mostraron que un ADAM y una REC disminuyeron similarmente los niveles de colesterol total y triglicéridos, un aumento significativo del col-HDL, sin cambios en los niveles de col-LDL. Por otro lado, en sujetos sanos bajo un ayuno simulado por 5 días consecutivos/mes, por 3 meses, disminuyó el colesterol total, col-LDL y col-HDL, sin cambios en el nivel de triglicéridos<sup>33</sup> (Tabla 2).

### Alimentación con restricción de tiempo

#### Pérdida de peso

Un estudio evaluó una ART por 2 semanas (ventana de alimentación entre 6 am y 7 pm) en 29 hombres sanos, observándose una reducción significativa del peso (-0,4 kg) en el grupo ART vs. una condición control<sup>36</sup>, resultados similares a los encontrados en pacientes con DT2, donde además hubo una disminución de la CC y del contenido de grasa hepática<sup>37</sup> (Tabla 3).

Similares resultados en la composición corporal se observaron en otro estudio en adultos y adultos mayores (n = 24, ventana de alimentación de 8 h) por 6 semanas<sup>38</sup>. En adultos con sobrepeso u obesidad, la ART durante 12 semanas resultó en disminución del peso (3,7 %) en conjunto con reducción de la masa grasa total y visceral<sup>41,42</sup>, disminución del apetito y el deseo de comer, y aumentó la saciedad en el corto plazo<sup>43</sup>, resultados similares a los de otro estudio en pacientes con SM<sup>44</sup>.

### Metabolismo de glucosa

En el estudio de Sutton et al.<sup>45</sup>, 8 hombres adultos con prediabetes fueron sometidos a:

i) ART con una ventana de alimentación de 6 horas, y ii) 3 comidas al día con 12 horas de alimentación (condición control), por 5 semanas. Se observó un aumento de la sensibilidad a la insulina y de la respuesta de las células  $\beta$  pancreáticas, con disminución en los niveles de insulina posprandial y de la resistencia a la insulina en el grupo con ART<sup>45</sup>. En adultos con obesidad ( $n = 11$ , 4 mujeres) se reportó que una ART de 6 horas y 3 comidas diarias<sup>46</sup>, resultó en una disminución del índice glicémico nocturno, aumento de la respuesta de insulina y glucosa de ayunas, así como un aumento en la insulina posprandial y menor resistencia insulínica (medido por HOMA-IR), sin cambios en la glicemia de ayuno<sup>46</sup>; este último resultado es concordante con otros<sup>42,47</sup>, sin embargo, la reducción en la glicemia de ayunas también ha sido reportada<sup>37</sup>. En hombres con obesidad sometidos a una ART (ventana alimentación 10 am a 5 pm) durante 15 días, se observó una disminución del AUC-G en 24 horas ( $-5,5 \pm 9,0$  mmol/L/h), la glicemia nocturna ( $-4,2 \pm 5,8$  mmol/L/h) y del AUC de insulina durante 24 horas ( $-114 \pm 197$  mUI/mL/h), en comparación a una condición control<sup>48</sup>.

### Presión arterial

McAllister et al.<sup>49</sup>, estudiaron 2 tratamientos: (i) ART e ingesta isocalórica, y (ii) ART e ingesta ad libitum (ambas con ventanas de alimentación de 8 horas), en un grupo de hombres jóvenes y físicamente activos ( $n = 22$ ), por 4 semanas, observando una disminución significativa de la presión arterial en ambos grupos. Por otro lado, en el estudio de Lowe et al.<sup>42</sup> descrito previamente, se observó una reducción significativa del peso corporal y presión arterial diastólica en el grupo ART, mientras que en el grupo de tres comidas diarias sólo se apreció una disminución significativa de la presión arterial sistólica. En pacientes con SM, la ART por 12 semanas resultó en una caída en la presión arterial sistólica (-3%) y diastólica (-8%). Es interesante, además, que la reducción en los niveles de presión arterial se produjo en conjunto con el tratamiento antihipertensivo, por lo que la ART podría ser un tratamiento adyuvante para mejorar el control metabólico de los pacientes<sup>44</sup>. El estudio de Sutton et al.<sup>45</sup> en hombres con prediabetes, también mostró una reducción de los niveles de presión

arterial sistólica y diastólica en las horas de la mañana luego de una ART de 6 h/día.

### Perfil lipídico

Una ART tardía (4 pm a 8 pm) en adultos sanos aumentó el nivel de col-HDL y col-LDL, a la vez que existió un aumento en el nivel de colesterol total en un grupo que consumió 1 comida/día comparado con un grupo control<sup>47,50</sup>. Esos resultados deben ser tomados con cautela debido a que el diseño del estudio utilizó además de la ART una restricción muy importante de la frecuencia alimentaria. Moro et al.<sup>51</sup>, observaron tras una ART, una reducción del peso corporal, triglicéridos e IGF-1, y un aumento significativo de la adiponectina en comparación al grupo control. Sin embargo, los parámetros de leptina, colesterol total, col-LDL y col-HDL no presentaron cambios significativos.

En el estudio de Chow et al.<sup>41</sup>, se observó que una ART con ventana de 8 horas por 12 semanas, resultó en una disminución significativa del peso corporal, masa libre de grasa y grasa visceral. Sin embargo, no se observó ningún cambio significativo en los indicadores HOMA-IR, col-LDL, col-HDL y triglicéridos. No obstante, otros estudios con un ART de 8 horas por 12 semanas, sí han mostrado una disminución en los niveles de colesterol total y el col-LDL, sin cambios en el col-HDL<sup>44</sup> (Tabla 3).

### Discusión

El presente trabajo resumió la evidencia acerca de tres tipos de AI y su relación con la salud y enfermedad metabólica. Se desprende que el AI puede ser un tratamiento útil para la pérdida de peso y mejoramiento del perfil glicémico y lipídico, con cambios favorables en la presión arterial.

Se propone que los beneficios en salud metabólica tendrían su base en la "flexibilidad metabólica", la que podría explicarse como el cambio de la utilización de glucosa hacia una utilización preferentemente de cuerpos cetónicos provenientes de la oxidación de ácidos grasos<sup>52</sup>. Este cambio ocurre al agotarse las reservas de glucógeno hepático, con lipólisis acelerada en el tejido adiposo, lo cual suele suceder entre las primeras 12 y 36 horas de ayuno<sup>53</sup>. Tras la lipó-



lisis, se comienzan a generar ácidos grasos libres los cuales son transportados hacia la sangre con destino a los hepatocitos, donde serán metabolizados mediante  $\beta$ -oxidación para producir los cuerpos cetónicos acetoacetato y  $\beta$ -hidroxiubutirato<sup>54</sup>. La utilización de los cuerpos cetónicos a nivel celular da lugar al aumento de acetyl-CoA, sustrato inicial para la producción de energía en forma de ATP<sup>54</sup>.

Es interesante mencionar que, en estudios de ART, se logra una reducción no intencionada de la ingesta energética y una pérdida de peso en el corto plazo similar a la REC (alrededor del 3%)<sup>55,56</sup>, siendo una alternativa favorable en grupos específicos de pacientes con baja adherencia a la REC<sup>55,57</sup>. Es importante señalar que las intervenciones que han utilizado AI han mostrado ser seguras. En ADA y ADAM, estudios han descrito efectos secundarios menores<sup>28</sup>. Respecto de ART se han descrito síntomas como mareos, dolores de cabeza y náuseas, todas complicaciones leves y que cesan a los 7-10 días de iniciada la intervención, no exacerbando síntomas de trastornos alimentarios<sup>58</sup>.

Por otra parte, la adherencia es clave para el éxito de las intervenciones. En ADA, algunos estudios han mostrado una alta adherencia al ayuno (~ 90%) y al horario de las comidas indicadas en adultos con obesidad<sup>28</sup>. En la ART se ha descrito una adherencia superior al 80% en diversos estudios, con ventana de alimentación corta<sup>59</sup> o moderada<sup>60</sup>, con otros mostrando adherencia al horario de alimentación cercana al 85%<sup>38,61</sup>. Es importante señalar que esos datos provienen de estudios de hasta 3 meses.

## Conclusión

El AI puede ser utilizado como una estrategia eficaz para la pérdida de peso y mejoramiento de parámetros cardiometabólicos. Existe una gran heterogeneidad con respecto a las poblaciones de estudio. En general, los tamaños de las muestras son bajos, variables, y de corta duración (< 12 semanas). Se requieren estudios de mayor duración y seguimiento que permitan determinar los efectos de estas intervenciones sobre biomarcadores de regulación de glucosa, perfil lipídico, presión arterial, marcadores inflamatorios y de salud circadiana en sujetos sanos y en pacientes con enfermedades cardio-metabólicas.

## Referencias

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2018.
2. Kheniser K, Saxon DR, Kashyap SR. Long-term weight loss strategies for obesity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab091>
3. Jiménez R. Caloric restriction, a way for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Rev Chil Nutr*. 2012; 39 (3): 88-93.
4. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2003; 78 (3): 361-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.3.361>
5. Gonzalez L, Giraldo N, Estrada A, Muñoz A, Mesa E, Herrera C. Adherence to the nutritional treatment and body composition: A cross-sectional study in patients with obesity or overweight. *Rev Chil Nutr*. 2007; 34 (1).
6. Mann T, Tomiyama AJ, Westling E, Lew AM, Samuels B, Chatman J. Medicare's Search for Effective Obesity Treatments: Diets Are Not the Answer. *Am Psychol*. 2007; 62 (3): 220-33.
7. Dandanell S, Skovborg C, Præst CB, Kristensen KB, Nielsen MG, Lionett S, et al. Maintaining a clinical weight loss after intensive lifestyle intervention is the key to cardiometabolic health. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2017; 11 (4): 489-98. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871403X16301077>
8. Stockman M-C, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2018; 7 (2): 172-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13679-018-0308-9>
9. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2017; 37 (1): 371-93. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>
10. Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007; 86 (1): 7-13. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.7>
11. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet* [Internet]. 2015; 115 (8): 1203-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.018>
12. Longo VD, Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab* [Internet]. 2016; 23 (6): 1048-59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413116302509>

13. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, et al. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *J Acad Nutr Diet*. 2015; 115 (8): 1203-12.
14. 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 [Internet]*. 2016; 24 (9): 1874-83. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.21581>
15. 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): 1874-83.
16. Cai H, Qin Y-L, Shi Z-Y, Chen J-H, Zeng M-J, Zhou W, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol [Internet]*. 2019; 19 (1): 219. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1132-8>
17. Cai H, Qin Y-L, Shi Z-Y, Chen J-H, Zeng M-J, Zhou W, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19 (1): 219.
18. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2013; 12 (1): 146.
19. Cho A-R, Moon J-Y, Kim S, An K-Y, Oh M, Jeon JY, et al. Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. *Metabolism [Internet]*. 2019; 93: 52-60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049519300095>
20. Cho A-R, Moon J-Y, Kim S, An K-Y, Oh M, Jeon JY, et al. Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. *Metabolism*. 2019; 93: 52-60.
21. 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): 930-8.
22. Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting Involve Adipose Tissue Modulations. *Obesity [Internet]*. 2010; 18 (11): 2152-9. Available from: <https://doi.org/10.1038/oby.2010.54>
23. Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting Involve Adipose Tissue Modulations. *Obesity*. 2010; 18 (11): 2152-9.
24. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, Aon MA, Royer P, Pein L, et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab*. 2019; 30 (3): 462-476.e6.
25. Bowen J, Brindal E, James-Martin G, Noakes M. Randomized Trial of a High Protein, Partial Meal Replacement Program with or without Alternate Day Fasting: Similar Effects on Weight Loss, Retention Status, Nutritional, Metabolic, and Behavioral Outcomes. *Nutrients*. 2018; 10 (9): 1145.
26. 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 Obes [Internet]*. 2019; 43 (10): 2028-36. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0247-2>
27. Parvaresh A, Razavi R, Abbasi B, Yaghoobloo K, Hassanzadeh A, Mohammadifard N, et al. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med*. 2019; 47: 102187.
28. Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, Varady KA. Meal timing during alternate day fasting: Impact on body weight and cardiovascular disease risk in obese adults. *Obesity*. 2014; 22 (12): 2524-31.
29. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity [Internet]*. 2013; 21 (7): 1370-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.20353>
30. Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, et al. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017; 125 (09): 618-24.
31. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord [Internet]*. 2013; 12 (1): 4. Available from: <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-4>
32. Eshghinia S, Mohammadzadeh F. The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD

- risk factors in overweight and obese women. *J Diabetes Metab Disord*. 2013; 12 (1): 4.
33. Min W, Sebastian B, Mahshid S, Hamed M, Wei CC, Julia B, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. *Sci Transl Med*. 2017; 9 (377):eaa18700.
  34. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism [Internet]*. 2013; 62 (1): 137-43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049512002569>
  35. Klempel MC, Kroeger CM, Varady KA. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet. *Metabolism*. 2013; 62 (1): 137-43.
  36. LeCheminant JD, Christenson E, Bailey BW, Tucker LA. Restricting night-time eating reduces daily energy intake in healthy young men: a short-term cross-over study. *Br J Nutr [Internet]*. 2013/05/23. 2013; 110 (11): 2108-13. Available from: <https://www.cambridge.org/core/article/restricting-nighttime-eating-reduces-daily-energy-intake-in-healthy-young-men-a-short-term-crossover-study/3627087601F148E8D16163468FCB3F05>
  37. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study. *Diabetologia*. 2014; 57 (8): 1552-60.
  38. Martens CR, Rossman MJ, Mazzo MR, Jankowski LR, Nagy EE, Denman BA, et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *GeroScience*. 2020; 42 (2): 667-86.
  39. Pureza IROM, Melo ISV, Macena ML, Praxedes DRS, Vasconcelos LGL, Silva-Júnior AE, et al. Acute effects of time-restricted feeding in low-income women with obesity placed on hypoenergetic diets: Randomized trial. *Nutrition*. 2020; 77: 110796.
  40. Tinsley GM, Moore ML, Graybeal AJ, Paoli A, Kim Y, Gonzales JU, et al. Time-restricted feeding plus resistance training in active females: A randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2019; 110: 628-40.
  41. Chow LS, Manoogian ENC, Alvear A, Fleischer JG, Thor H, Dietsche K, et al. Time-Restricted Eating Effects on Body Composition and Metabolic Measures in Humans who are Overweight: A Feasibility Study. *Obesity*. 2020; 1-10.
  42. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: The TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (11): 1491-9.
  43. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity*. 2019; 27 (8): 1244-54.
  44. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2020; 31: 1-13.
  45. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab*. 2018; 27: 1-10.
  46. Jamshed H, Beyl RA, Manna DLD, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*. 2019; 11 (6): 1234.
  47. Carlson O, Martin B, Stote KS, Golden E, Maudsley S, Najjar SS, et al. Impact of reduced meal frequency without caloric restriction on glucose regulation in healthy, normal-weight middle-aged men and women. *Metabolism [Internet]*. 2007; 56 (12): 1729-34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049507002806>
  48. Parr EB, Devlin BL, Radford BE, Hawley JA. A delayed morning and earlier evening time-restricted feeding protocol for improving glycemic control and dietary adherence in men with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020; 12 (2): 505.
  49. McAllister MJ, Pigg BL, Renteria LI, Waldman HS. Time-restricted feeding improves markers of cardio-metabolic health in physically active college-age men: a 4-week randomized pre-post pilot study. *Nutr Res*. 2020; 75: 32-43.
  50. Stote KS, Baer DJ, Spears K, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85 (4): 981-8.
  51. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med*. 2016; 14 (1): 290.

52. Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and 'metabolic switch': Effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2020; 22 (9): 1496-510.
53. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous III AG, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity [Internet]*. 2018; 26 (2): 254-68. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.22065>
54. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res [Internet]*. 2014; 55 (11): 2211-28. Available from: <https://doi.org/10.1194/jlr.R048975>
55. Gabel K, Varady KA. Current research: effect of time restricted eating on weight and cardiometabolic health. *J Physiol.* 2020.
56. Adafer R, Messaadi W, Meddahi M, Patey A, Harderbache A, Bayen S, et al. Food Timing, Circadian Rhythm and Chrononutrition: A Systematic Review of Time-Restricted Eating's Effects on Human Health. *Nutrients.* 2020; 12 (12): 3770.
57. Phillips NE, Mareschal J, Schwab N, Manoogian ENC, Borloz S, Ostinelli G, et al. The Effects of Time-Restricted Eating versus Standard Dietary Advice on Weight, Metabolic Health and the Consumption of Processed Food: A Pragmatic Randomised Controlled Trial in Community-Based Adults. *Nutrients.* 2021; 13 (3): 1042.
58. Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019.
59. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab.* 2020.
60. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr Heal Aging.* 2018.
61. Kesztyüs D, Cermak P, Gulich M, Kesztyüs T. Adherence to time-restricted feeding and impact on abdominal obesity in primary care patients: Results of a pilot study in a pre-post design. *Nutrients.* 2019.