



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA
TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

EFFECTO DO XAXÚN INTERMITENTE SOBRE O PESO E SOBRE A COMPOSICIÓN CORPORAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA.

Autor: García Fociños, Carlos
Titor: Araújo Vilar, David
Cotitor: Botana López, Manuel Antonio
Curso académico: 2020-2021
Convocatoria: Xullo 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. OBESIDADE	1
1.1.1. Definición.....	1
1.1.2. Prevalencia	2
1.1.3. Factores que interveñen no peso corporal	4
1.1.3.1. Control da inxesta de alimentos	6
1.1.4. Tratamento	8
1.1.5. Adaptacións fisiolóxicas á perda de peso e factores que favorecen a súa recuperación	10
1.2. XAXÚN INTERMITENTE	11
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	13
3. RESULTADOS.....	14
4. DISCUSIÓN.....	27
5. CONCLUSIÓNS	33
6. BIBLIOGRAFÍA.....	34

Glosario de abreviaturas

α -MSH = Hormona Estimulante dos Melanocitos α

5-HT_{2C} = Receptor de Serotonina tipo 2C

ADF = Xaxún en Días Alternos

AgRP = Péptido Relacionado coa Proteína Agouti

ATP = Adenosín Trifosfato

BAT = Tecido Adiposo Marrón

CART = Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetaminas

CCK = Colecistocinina

CCR = Restrición Calórica Continua

CD = Restrición Calórica Diaria

CER = Restrición Enerxética Continua

CR = Restrición Calórica Diaria

CRH = Hormona Liberadora de Corticotropina

DM = Diabetes Mellitus

ECV = Enfermidades Cardiovasculares

ENSE = Enquisa Nacional de Saúde en España

FMD = Dieta que Simula o Xaxún

GLP-1 = Péptido Similar ao Glicagón tipo 1

HDL = Lipoproteína de Alta Densidade

HIIT = Adestramento por Intervalos de Alta Intensidade

HTA = Hipertensión Arterial

ICR = Restrición Calórica Intermitente

ID = Dieta Intermitente

IER = Restrición enerxética Intermitente

IF = Xaxún Intermitente

IMC = Índice de Masa Corporal

LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade

MCR-4 = Receptor Melanocortínico tipo 4

MOP-R = Receptor Opiode tipo Mu

NHANES = *National Health and Nutrition Examination Surveys*

NPY = Neuropeptido Y

PCR = Proteína C Reactiva

POMC = Proopiomelanocortina

PYY = Péptido YY

SAT = Tecido Adiposo Subcutáneo

SERD = Dieta Estándar de Restrición Enerxética

SNC = Sistema Nervioso Central

SNS = Sistema Nervioso Simpático

TAS = Tensión Arterial Sistólica

TMB = Taxa de Metabolismo Basal

TRH = Hormona Liberadora de Tirotropina

UCP1 = Proteína Desacopladora 1

VAT = Tecido Adiposo Visceral

WOWO = *Week-On Week-Off*

RESUMO

Introdución: O tratamento da obesidade implica necesariamente conseguir un balance calórico negativo, para o cal é necesario realizar modificacións dietéticas que leven a que a inxesta calórica sexa inferior ao gasto enerxético. Nos últimos anos, foi adquirindo auge, para o tratamento do exceso de peso, un tipo de restrición calórica denominada globalmente "xaxún intermitente", ou "restrición calórica intermitente". Calquera procedemento de perda de peso implica necesariamente unha modificación da composición corporal. É importante atopar o método que induza unha perda significativa de masa graxa e que, ao mesmo tempo, minimize a perda de masa magra.

Obxectivos: O obxectivo do noso traballo é facer unha revisión sistemática dos posibles ensaios clínicos nos que se analizase o efecto do xaxún intermitente, non só sobre a perda de peso, senón tamén sobre os cambios na composición corporal, co obxecto de poder establecer se a perda de peso do xaxún intermitente é saudábel ou non.

Metodoloxía: Realizouse unha busca bibliográfica sistemática na base de datos PubMed.

Resultados: Incluíronse 16 artigos na revisión. Os réximes de xaxún intermitente diferiron dun estudo a outro (xaxún días alternos, xaxún dous días á semana consecutivos...), así como a duración dos estudos, que tamén presentou unha ampla variedade. Os resultados mostran que o xaxún intermitente produce unha perda de peso significativa e mellora de parámetros cardiometabólicos e na composición corporal, aínda que as diferenzas coa restrición continua non sempre resultaron significativas, é máis, a maior parte dos estudos establecen comparacións similares.

Conclusións: O xaxún intermitente é unha opción eficaz e segura para o tratamento da obesidade, mais non superior á restrición enerxética continua, pois produce melloras similares na perda de peso, variábeis cardiometabólicas e na composición corporal. Así mesmo, son necesarios máis estudos para avaliar a adherencia e seguridade do xaxún intermitente e establecer posibles diferenzas coa restrición diaria que puideron quedar enmascaradas polas limitacións presentes dos estudos, como o escaso número de participantes ou a falta de representatividade de poboacións como as de idade avanzada ou cun IMC dentro da normalidade.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento de la obesidad implica necesariamente conseguir un balance calórico negativo, para el cual es necesario realizar modificaciones dietéticas que lleven a que la ingesta calórica sea inferior al gasto energético. En los últimos años, fue adquiriendo auge, para el tratamiento del exceso de peso, un tipo de restricción calórica denominada globalmente "ayuno intermitente", o "restricción calórica intermitente". Cualquier procedimiento de pérdida de peso implica necesariamente una modificación de la composición corporal. Es importante encontrar el método que induzca una pérdida significativa de masa grasa y que, al mismo tiempo, minimice la pérdida de masa magra.

Objetivos: El objetivo de nuestro trabajo es hacer una revisión sistemática de los posibles ensayos clínicos en los que se hubiese analizado el efecto del ayuno intermitente, no solo sobre la pérdida de peso, sino también sobre los cambios en la composición corporal, con objeto de poder establecer si la pérdida de peso del ayuno intermitente es saludable o no.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos PubMed.

Resultados: Se han incluido 16 artículos en la revisión. Los regímenes de ayuno intermitente difirieron de un estudio a otro (ayuno días alternos, ayuno dos días a la semana consecutivos...), así como la duración de los estudios, que también presentó una amplia variedad. Los resultados muestran que el ayuno intermitente produce una pérdida de peso significativa y mejora de parámetros cardiometabólicos y en la composición corporal, aunque las diferencias con la restricción continua no siempre resultaron significativas, es más, la mayor parte de los estudios establecen comparaciones similares.

Conclusiones: El ayuno intermitente es una opción eficaz y segura para el tratamiento de la obesidad, mas no superior a la restricción energética continua, pues produce mejoras similares en la pérdida de peso, variables cardiometabólicas y en la composición corporal. Asimismo, son necesarios más estudios para evaluar la adherencia y seguridad del ayuno intermitente y establecer posibles diferencias con la restricción diaria que pudieron quedar enmascaradas por las limitaciones presentes de los estudios, como el escaso número de participantes o la falta de representatividad de algunas poblaciones como las de edad avanzada o con un IMC dentro de la normalidad.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of obesity necessarily involves achieving a negative caloric balance, for which it is necessary to make dietary modifications that lead to caloric intake being lower than energy expenditure. In recent years, a type of caloric restriction globally known as "intermittent fasting" or "intermittent caloric restriction" has been gaining popularity for the treatment of excess weight. Any weight loss procedure necessarily involves a modification of body composition. It is important to find the method that induces a significant loss of fat mass while minimizing the loss of lean mass.

Objectives: The aim of our study is to make a systematic review of possible clinical trials in which the effect of intermittent fasting has been analyzed, not only on weight loss, but also on changes in body composition, in order to be able to establish whether intermittent fasting weight loss is healthy or not.

Methodology: A systematic literature search was carried out in the PubMed database.

Results: 16 articles were included in this review. Intermittent fasting regimens differed between studies (alternate-day fasting, fasting two consecutive days a week...), as well as the duration of the studies, which also presented a wide variety. The results show that intermittent fasting produces significant weight loss and improvement in cardiometabolic parameters and in body composition, although the differences with continuous restriction were not always significant, what is more, most of the studies establish similar comparisons.

Conclusions: Intermittent fasting is an effective and safe option for the treatment of obesity, but not superior to continuous energy restriction, since it produces similar improvements in weight loss, cardiometabolic variables and body composition. Further studies are needed to evaluate the adherence and safety of intermittent fasting and to establish possible differences with daily restriction that may have been masked by the present limitations of the studies, such as the small number of participants or the lack of representativeness of some populations such as those of advanced age or with a BMI within the normal range.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. OBESIDADE

A capacidade de almacenar gran cantidade de enerxía para a posterior utilización en posibles escenarios de fame foi un elemento clave para a supervivencia da especie humana. Neste sentido, son os adipocitos as células encargadas da reserva enerxética (en forma de triglicéridos) e da liberación da mesma (mediante ácidos graxos) cando sexa necesario, constituíndo o tecido adiposo. Non obstante, numerosos factores poden desencadear un desequilibrio neste sistema, ocasionando problemas graves para a saúde (8).

1.1.1. Definición

Segundo a Organización Mundial da Saúde, a obesidade e o sobrepeso defínense como unha acumulación anormal ou excesiva de graxa que pode ser prexudicial para a saúde (34).

Para cuantificar a obesidade, pódense empregar distintas estratexias como a antropometría (grosor do prego cutáneo), densitometría (peso baixo a auga), tomografía computarizada, resonancia magnética, impedancia eléctrica ou o Índice de Masa Corporal (IMC), que é o máis usado (8). Este establece unha relación entre o peso (expresado en kg) e a talla (expresada en m) das persoas, de maneira que un $IMC \geq 25$ se consideraría como sobrepeso, e un $IMC \geq 30$ como obesidade (8).

Clasificación	IMC (kg/m ²)	Clase de obesidade	Risco de enfermidade
Peso baixo	<18.5	-	-
Peso normal	18.5-24.9	-	-
Sobrepeso	25.0-29.9	-	Aumenta
Obesidade	30.0-34.9	I	Alto
Obesidade	35.0 - 39.9	II	Moi alto
Obesidade extrema	≥ 40	III	Extremadamente alto

Táboa 1: clasificación do estado ponderal e risco de enfermidade. Datos extraídos do Harrison TR. Principios de medicina interna. McGraw-Hill Companies; 2019 (8).

Cómpre destacar que, se ben o IMC se correlaciona coa porcentaxe de graxa corporal, esta estimación alérase nalgúns casos (por exemplo, nos individuos con moita masa muscular, nos cales está sobreestimada; ou nas persoas de idade avanzada, nas cales queda infraestimada) (35). Así mesmo, a distribución corporal da graxa tamén é importante en canto á morbilidade que implica a obesidade, tendo maior transcendencia a graxa intraabdominal e abdominal

subcutánea, posiblemente pola maior actividade lipolítica destes adipocitos (maior concentración de ácidos graxos na circulación sanguínea) (8). Deste xeito, a determinación doutras medidas como o perímetro de cintura (con valores patolóxicos de ≥ 102 cm en homes e ≥ 88 cm en mulleres), o índice cintura-talla (tomando 0.5 como valor límite) e o índice cintura-cadeira (cifras anormais de ≥ 0.9 eh homes e ≥ 0.85 en mulleres) cobran un gran interese para a valoración do exceso de graxa abdominal (36).

Tanto a obesidade coma o sobrepeso teñen efectos adversos maiores para a saúde e levan asociadas diversas comorbilidades, entre as que destacan (8, 9):

- Resistencia á insulina
- Diabetes mellitus tipo 2
- Trastornos reprodutivos (hipogonadismo masculino, síndrome de ovario poliquístico...)
- Enfermidade cardiovascular (cardiopatía isquémica, hipertensión, insuficiencia cardíaca...)
- Enfermidades pulmonares (insuficiencia respiratoria, síndrome de apnea obstrutiva)
- Alteracións dixestivas (colelitiase, esteatose hepática, reflujo gastroesofáxico...)
- Alteracións musculoesqueléticas (artrose, lesións articulares, deformidades óseas)
- Cancro (en varóns, de esófago, colon, recto, páncreas, fígado e próstata; en mulleres, de vías biliares, vexiga, mama, endometrio, cervicouterino e ovárico).

1.1.2. Prevalencia

As cifras de obesidade e sobrepeso son cada vez maiores. Segundo a Organización Mundial da Saúde, en 2016 máis de 1900 millóns de adultos de ≥ 18 anos tiñan sobrepeso, dos cales máis de 650 millóns eran obesos (34). Amais, 41 millóns de nenos < 5 anos e máis de 340 millóns de nenos e adolescentes entre 5 e 19 anos tiñan tamén sobrepeso ou obesidade (34).

Os datos de *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) mostran a prevalencia de sobrepeso e obesidade na poboación estadounidense (táboas 2 e 3) (37).

	Total > 20 anos	Homes	Mulleres
Sobrepeso	30.7	34.1	27.5
Obesidade	42.4	43	41.9
Obesidade extrema	9.2	6.9	11.5
Total	82.3	84	80.9

Táboa 2: prevalencia en adultos de sobrepeso, obesidade e obesidade severa en EEUU no ano 2018. Datos extraídos do *National Health and Nutrition Examination Surveys* (37).

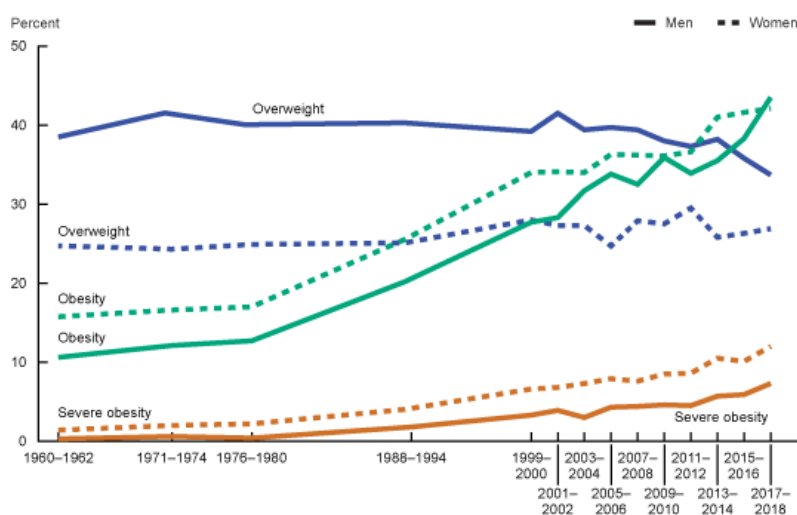
*Excluídas mulleres embarazadas.

	Total 2-19 anos	Nenos	Nenas
Sobrepeso	16.1	14.7	17.6
Obesidade	19.3	20.5	18
Obesidade extrema	6.1	6.9	5.2
Total	41.5	42.1	40.8

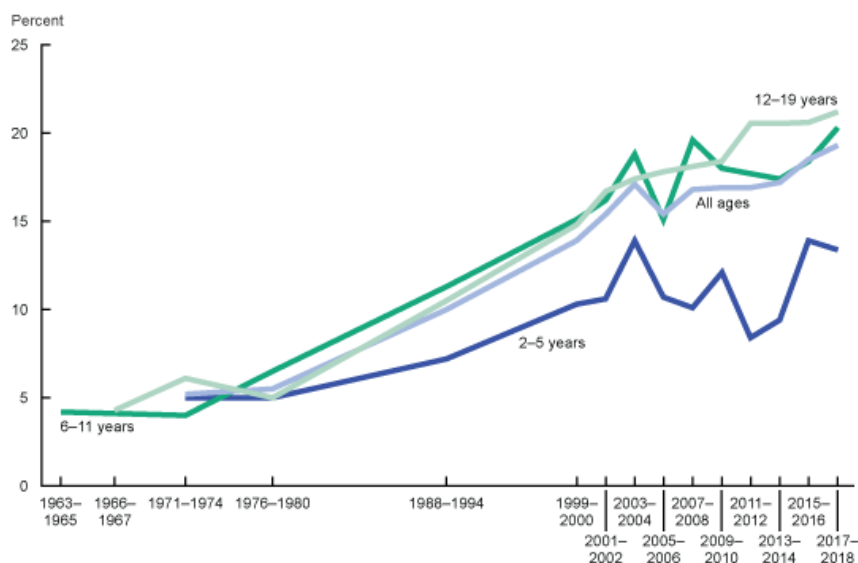
Táboa 3: prevalencia en nenos e adolescentes entre 2 e 19 anos de sobrepeso, obesidade e obesidade severa en EEUU no ano 2018. Datos extraídos do *National Health and Nutrition Examination Surveys* (37).

*Excluídas adolescentes embarazadas.

Como podemos observar, a prevalencia de obesidade é maior en homes e nenos que en mulleres e nenas, mais isto non sempre foi así. Analizando ás gráficas 1 e 2 con detalle percíbese, ademais dun claro incremento de obesidade, o cambio de patrón de xénero que se está a levar a cabo nos últimos anos.



Gráfica 1: evolución de sobrepeso, obesidade e obesidade severa entre homes e mulleres de 20-74 anos en EEUU. National Health and Nutrition Examination Surveys.



Gráfica 2: evolución de obesidade en nenos e adolescentes de 2-19 anos en EEUU. National Health and Nutrition Examination Surveys.

No que respecta a España, segundo a ENSE (Enquisa Nacional de Saúde en España) (38), elaborada polo Ministerio de Sanidade, Consumo e Benestar Social, en 2017 o 17.4% dos adultos tiñan obesidade, cunha maior frecuencia en varóns (18.2%) que en mulleres (16.7%). Ademais, se temos en conta o sobrepeso, un 54.5% dos adultos contaban cun IMC \geq 25, cun claro predominio de novo en varóns (44.3%) que en mulleres (30%) (38). Así mesmo, nos últimos 30 anos a prevalencia de obesidade en adultos multiplicouse por 2.4, do 7.4% en 1987 ao actual 17.4% en 2017 (38).

1.1.3. Factores que interveñen no peso corporal

En condicións de peso corporal estábeis, a enerxía subministrada é empregada polo organismo para o metabolismo basal, para a termoxénese e para o gasto enerxético da actividade física que realizamos (39). Calquera exceso de enerxía será almacenada en forma de graxa para o seu uso posterior, tendo a xenética un protagonismo substancial na configuración do peso (40). Mais neste axuste vense implicados tamén numerosos compoñentes e procesos que se poderían incluír en tres grandes categorías: factores homeostáticos (sinais nerviosos e endócrinos integrados no hipotálamo que regulan o control da inxesta alimentaria), factores ambientais e hábitos de vida, atopándose os tres influenciados de forma inherente tamén pola xenética de cada persoa, tal como se amosa na figura 1 (4, 6). Desta forma, a ganancia de peso é o resultado da alteración no balance entre o aporte total de enerxía e o consumo da mesma, a favor dun incremento no aporte (7).

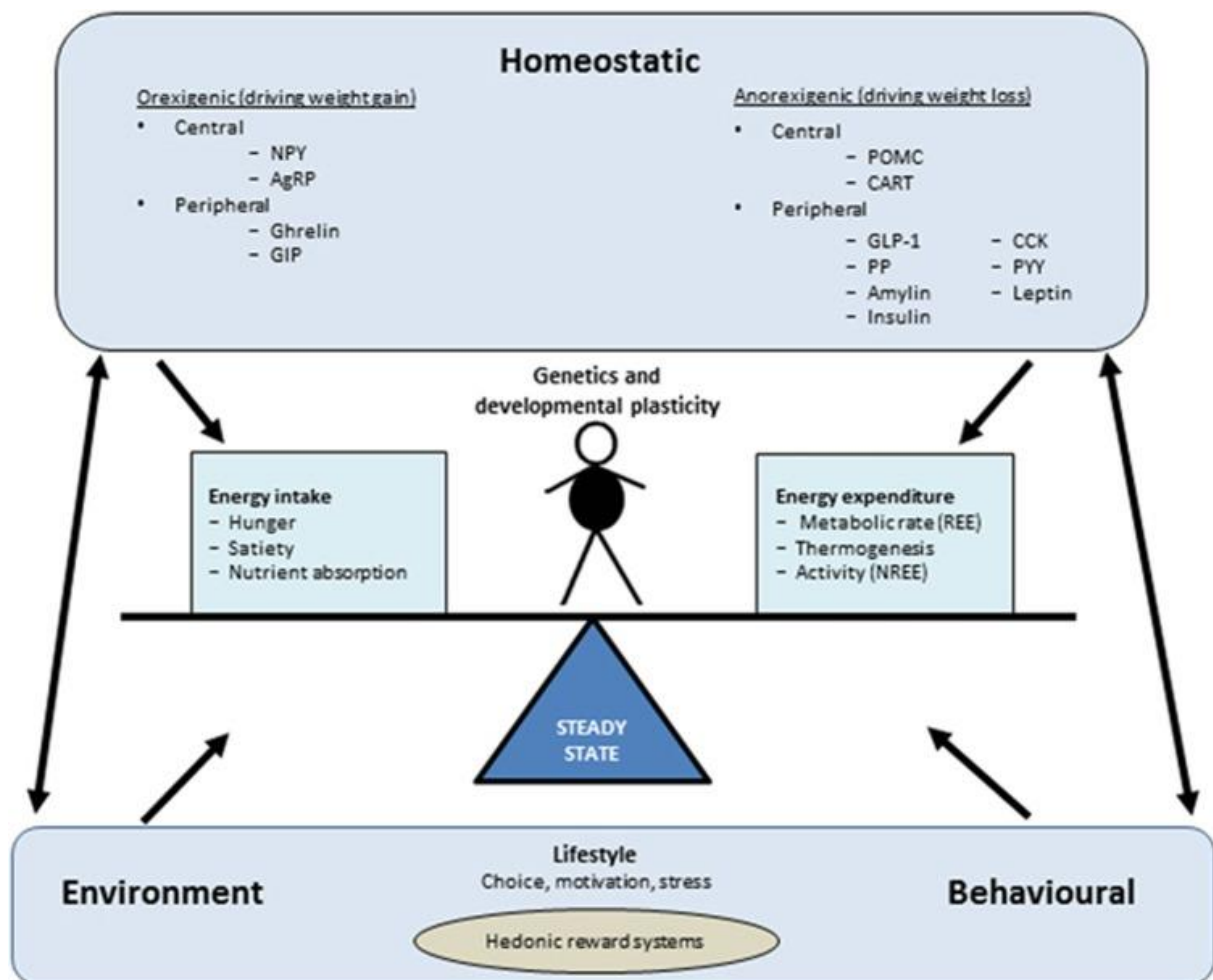


Figura 1: factores que afectan ao balance enerxético (4).

Por unha banda, o consumo enerxético total diario está formado principalmente por 3 compoñentes (46):

- Gasto enerxético basal: consiste no gasto metabólico derivado do mantemento das funcións vitais do organismo (47) como o gradiente de ións entre membranas ou a actividade de sistemas e aparatos coma o cardíaco ou o pulmonar (48). Constitúe aproximadamente o 60% do gasto total (48). Ademais, depende de varios factores como son o peso corporal, idade, composición corporal e sexo (49).
- Efecto térmico dos alimentos: é a enerxía requirida para dixerir, transportar e almacenar os nutrientes e supón un 10% do gasto total (46).
- Gasto enerxético non basal, principalmente procedente da actividade física, correspóndese cun 30% do gasto enerxético total (46).

Os xenes tamén xogan, como se mencionou anteriormente, un papel importante na configuración do peso corporal, ata o punto de que se coñecen mutacións específicas nalgúns

deles encargados da regulación da inxesta, que acabarían favorecendo un estado de hiperfaxia (8). Algunhas desas mutacións atópanse descritas na táboa 5.

XEN MUTADO	MECANISMO DE OBESIDADE
Lep (ob): leptina	A mutación impide que a leptina emita sinal de saciedade
LepR (db): receptor de leptina	Igula ao anterior
POMC	A mutación impide a síntese de MSH, que emite sinais de saciedade
MCR-4: receptor 4 de MSH	A mutación impide a sinalización de MSH
PC-1: prohormona convertasa 1, necesaria para a síntese de MSH	Impídese a síntese de MSH

Táboa 5: algúns xenos implicados na aparición da obesidade. Datos extraídos do Harrison TR. Principios de medicina interna. McGraw-Hill Companies; 2019 (8).

En canto aos factores ambientais, é ben sabido que unha porcentaxe importante da obesidade se debe ao medio obesoxénico ao que estamos expostos: a industria alimentaria incentivando continuamente ao consumo de comida rápida ultraprocesada (máquinas expendedoras ás que podemos acceder 24h a este tipo de alimentos, publicidade nos medios de comunicación...), a falta de sono ou o estrés co que lidiamos no día a día son algúns elementos que acaban por favorecer unha maior inxesta. (41).

Os hábitos de vida non só fan referencia á dieta e ao exercicio físico (que xogan un papel importante no control do peso, sendo por tanto, pilar do tratamento da obesidade) (42), tamén o fai a motivación persoal que se ten de cara a estas condutas que se propoñen como saudábeis (43), o pensar que un mesmo é capaz de realizar e seguir un hábito.

Pola súa parte, no que respecta aos factores homeostáticos, explícanse a continuación como o control da inxesta alimentaria.

1.1.3.1. Control da inxesta de alimentos

O proceso de alimentación iníciase co apetito, que inclúe tres conceptos: a fame (que estimula a inxesta), a satisfacción (induce o cese da inxesta) e a saciedade (estado de plenitude que se perpetúa ata o inicio do próximo sinal de fame) (1).

O hipotálamo constitúe un importante regulador deste mecanismo (44), se ben tamén participan outros elementos, como os factores ambientais (horario das comidas, aparencia dos alimentos...) (1).

Dentro do hipotálamo podemos destacar o núcleo arcuato, no cal se aloxan dous tipos de neuronas que son o centro deste fino axuste grazas á proxección que establecen cara o núcleo paraventricular: as neuronas POMC/CART e as NPY/AgRP (45). As primeiras sintetizan proopiomelanocortina (POMC) e o Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetaminas (CART), dous neuropéptidos que inhiben o apetito (son, polo tanto, anorexixénicos) e incrementan o gasto enerxético (3). O segundo grupo mencionado encárgase da produción de neuropéptido Y (NPY) do péptido relacionado coa proteína agouti (AgRP: *Agouti-Related Protein*), que son estimulantes do apetito (orexixénicos) (3).

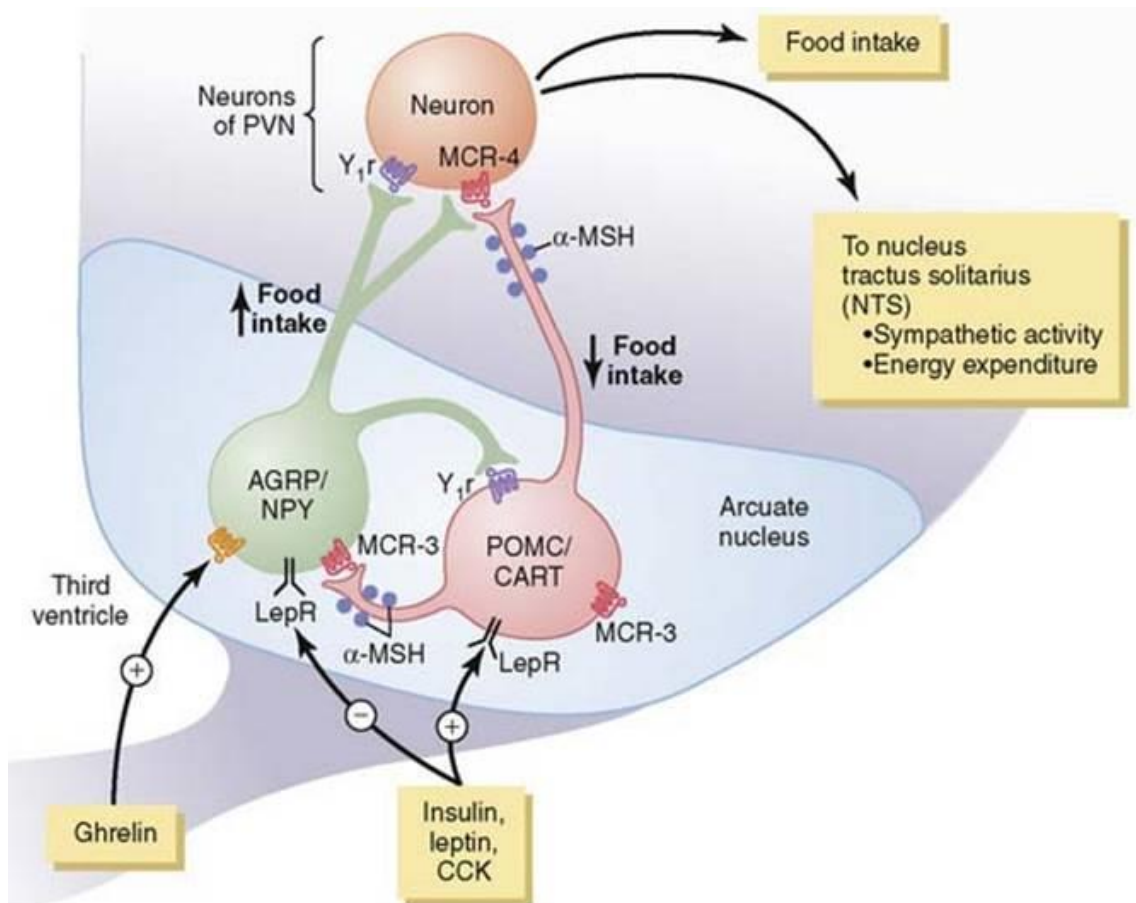


Figura 2: Control do equilibrio enerxético a nivel hipotalámico. Imaxe extraída de Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Medica + Studentconsult. 12th ed. Elsevier; 2014 (2).

Son moitas as substancias que participan neste circuío controlando a conducta alimentaria, tanto de forma central como periférica, de tal maneira que as concentracións das mesmas no

organismo van variando ao longo do día en función da inxesta (5). Algunhas destas hormonas e péptidos inclúense na táboa 4.

DIMINÚEN A INXESTA (ANOREXIXÉNICOS)		ESTIMULAN A INXESTA (OREXIXÉNICOS)	
Noradrenalina	Serotonina	Grelina	Endorfinas
Leptina	CRH	Neuropéptido Y	Orexinas A e B
α -MSH	Péptido YY	AgRP	Cortisol
Colecistocinina	Insulina		
GLP-1	CART		

Táboa 4: substancias de orixe periférico e central que participan na regulación da conducta alimentaria. Datos extraídos de Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Medica + Studentconsult. 12th ed. Elsevier; 2014 (2).

1.1.4. Tratamento

Os principais obxectivos do tratamento na obesidade, máis que a perda de peso, son manter aos paciente metabolicamente sans co fin de previr a aparición de comorbilidades (ou tratalas se están presentes), así como evitar a estigmatización e a discriminación e promover a mellora de autoestima (50).

O pilar fundamental para tratar a obesidade é o cambio de estilo de vida, composto principalmente por tres elementos: hábitos alimentarios saudábeis, exercicio físico e intervención conductual (36).

- **Hábitos alimentarios:** unha redución enerxética de 500-1000 kcal ao día sería suficiente para producir unha perda de peso de 0.5/1 kg á semana que, a longo prazo, acabaría por converterse nunha baixada de peso dun 5% aos 6 meses, obxectivo que se considera realista e con claros beneficios para a saúde (51). O éxito de alcanzar esta meta está máis determinado pola adherencia á dieta que pola composición e reparto dos nutrientes (35). Faise tamén fincapé no concepto de densidade enerxética, promovendo o consumo de alimentos que teñan valores reducidos deste índice, xa que as persoas tendemos a inxerir un volume constante de alimentos, sexa cal sexa o seu contido calórico ou de macronutrientes (52).

De entre os distintos tipos de plans alimentarios, a dieta mediterránea hipocalórica é a que está recomendada tanto pola SEEDO (Sociedad Española de Obesidad) como pola SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) (35). As bases desta residen nunha baixa inxesta de ácidos graxos saturados, graxas trans e azucres engadidos, así como de alcol, e un alto consumo de fibra e ácidos graxos monoinsaturados (53).

Mais estas dietas hipocalóricas levan inherente un efecto non desexado: a perda de masa magra, chegando incluso a supoñer un 25% do peso perdido (54), o que leva a unha desaceleración da perda de peso (35) e a unha diminución da funcionalidade física, especialmente en adultos maiores (55).

- **Actividade física**: a perda de peso realizando exclusivamente exercicio físico é insignificante, mais considérase fundamental para o mantemento do peso perdido e a limitación da súa recuperación (57). Ademais, o exercicio físico aporta unha mellora psicolóxica que pode axudar a reducir a inxesta cando esta é debida a causas emocionais, coma o estrés (56). Así mesmo, e facendo referencia en concreto ao adestramento de forza, axuda a preservar a masa magra e a que a perda de peso sexa sobre todo a expensas de masa graxa, sendo recomendábeis ao menos 2-3 sesións semanais de exercicios nos que se vexan involucrados grandes grupos musculares, aínda que os máximos beneficios obtéñense ao combinar este exercicio de forza con exercicio aeróbico (58). En relación con este último, suxírense 30 min de exercicio de intensidade moderada-alta 5 días á semana, aínda que todas estas prescricións deben ser sempre adaptadas a cada individuo (56).
- **Intervención condutual**: consiste na elaboración de obxectivos claros e razoables para que asegurar unha boa adherencia ao novo estilo de vida do paciente (50, 36). Son moitas as actuacións que se poden levar a cabo para isto, como por exemplo o autocontrol do peso e da inxesta de alimentos, emprego de novas tecnoloxías, terapia cognitivo-condutual, entrevistas motivacionais ou o asesoramento psicolóxico (50).

Por outro lado, en pacientes con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ no caso de presentar comorbilidades derivadas da obesidade) está indicado o emprego de fármacos (50). O seu mecanismo de acción baséase en suprimir o apetito (anorexíxenos) ou en bloquear a dixestión e absorción das graxas no tubo dixestivo (8). Algúns deles podemos velos na táboa 6

FÁRMACOS CON ACCIÓN NO SNC	
Fármaco	Mecanismo de acción
Fentermina/topiramato	Fentermina: E un liberador de catecolaminas, que estimulan o hipotálamo provocando unha resposta anorexixénica. Topiramato: antiepiléptico que presenta como efecto secundario a perda de peso, mais aínda non se coñece exactamente o seu mecanismo de acción.
Lorcaserina	Agonista selectivo do receptor 5-HT _{2c} , que activa as neuronas POMC/CART.

Naltrexona/bupropión	Bupropión: estimula actividade de neuronas POMC/CART. Naltrexona: bloquea o efecto autoinhibitorio das neuronas POMC/CART sobre si mesmas (bloquea os receptores das β -endorfinas - MOP-R - , que son derivadas da POMC - así como a MSH - e actúan exercendo unha retroalimentación negativa inhibindo as propias células POMC/CART).
Liraglutida	Análogo de GLP-1, que reduce o apetito.
FÁRMACOS DE ACCIÓN PERIFÉRICA	
Fármaco	Mecanismo de acción
Orlistat	Inhibidor de lipasas gástricas e pancreáticas, impedindo a absorción de graxas.

Táboa 6: fármacos empregados no tratamento da obesidade e mecanismo de acción. Datos extraídos de Harrison TR. Principios de medicina interna. McGraw-Hill Companies; 2019 (8).

A cirurxía bariátrica tamén sería unha opción no caso de persoas con obesidade grave (IMC ≥ 40 kg/m², ou ≥ 35 kg/m² no caso de acompañarse dalgún trastorno médico grave) (8).

1.1.5. Adaptacións fisiolóxicas á perda de peso e factores que favorecen a súa recuperación

Como acabamos de ver, as intervencións baseadas na modificación do estilo de vida son fundamentais para o tratamento da obesidade. Non obstante, se ben é certo que si se pode conseguir a perda de peso, a longo prazo observouse que moitos individuos recuperan o peso que perderan (11).

Cada vez hai máis evidencia de que os cambios compensatorios á perda de peso que ocorren nas vías de sinalización implicadas na regulación do apetito e no uso de enerxía (así como no seu almacenamento) favorecen a recuperación do peso perdido. Entre os máis importantes, poderíamos resaltar os seguintes (4):

- **Niveis de hormonas circulantes:** ao reducir o peso corporal, observouse que este vai acompañado dun incremento nos niveis de grelina (orexixénica) (59) e dun descenso nos de leptina, insulina (10), PYY (60), CCK (61) e GLP-1 (62) (anorexixénicas), modificacións que se demostraron que se mantiñan a longo prazo (10) e que levan un aumento da fame e da inxesta (4).

- **Equilibrio enerxético**: o gasto enerxético varía co peso corporal, de maneira que a maior peso, maior gasto e viceversa (7). De acordo con isto, a perda de peso vai ligada a unha redución no gasto enerxético (63). Esta redución do gasto enerxético implicaría unha ganancia de peso que levaría de novo á obesidade e que acabaría seguida novamente de perda de peso, asociada unha vez máis a unha redución do gasto (48). Éntrase, desta forma, nun círculo vicioso. Este concepto de perda de peso responsable dunha posterior caída do gasto enerxético é coñecido como “termoxénese adaptativa” (7).
- **Metabolismo dos nutrientes**: a composición da dieta seguida no proceso da perda de peso inflúe na súa recuperación (7). Segundo *Ebbeling et al.* (11), o gasto enerxético total diminúe en maior medida en suxeitos que seguen unha dieta hipocalórica baixa en graxas que naqueles nos que a dieta é baixa en carbohidratos, polo que esta última (ao diminuír en menor medida o gasto enerxético) pode chegar a limitar a recuperación de peso non desexada.
- **Apetito**: o acto de comer non deixa de ser un estímulo de pracer para a maior parte das persoas (35), se ben ademais se comprobou unha redución de receptores D2 de dopamina no núcleo estriado en suxeitos obesos, o que lles leva a consumir maior cantidade de alimentos para compensar esta menor activación da vía dopaminérxica (64).

1.2. XAXÚN INTERMITENTE

O xaxún intermitente xorde como alternativa á restrición calórica continua para o tratamento da obesidade. Como vimos de explicar, os cambios compensatorios á perda de peso restrinxen substancialmente a efectividade do tratamento clásico, sendo o metabolismo basal un dos principais protagonistas deste fracaso. Se ben é certo que existe unha caída deste co descenso do peso, esta redución é maior da que se esperaba (65). Porén, algúns estudos suxiren que estas respostas do organismo poden ser revertidas se despois dun período de perda de peso se introduce outro período de dieta normocalórica (66). Esta alternativa propón, daquela, instaurar durante a intervención dietética uns períodos nos que exista un equilibrio enerxético (inxesta = gasto) e aprobeitalos para potenciar a efectividade da perda de peso e para que atenúen esas respostas compensatorias do organismo ante a restrición enerxética continua mantida no tempo (13).

Neste contexto nace, daquela, o xaxún intermitente, un termo amplo que abarca unha variedade de programas dietéticos que teñen en común a modificación da distribución dos momentos de inxesta empregando períodos cortos de xaxún (14). Aparece como unha opción máis a esas dietas hipocalóricas con restrición continua, pero este novo réxime capta máis a atención da comunidade sobre as anteriores por dúas razóns principais (73):

- Por unha banda, o xaxún intermitente require unha restrición enerxética un menor número de días á semana, o que vén sendo, a priori, máis alcanzable para a poboación

e implicaría maior adherencia (74), algo que se viu que nas dietas con restrición continua supoñía un gran problema (71).

- Por outro lado, tamén se suxire que algúns dos beneficios metabólicos alcanzados coa restrición calórica (como os niveis de glicosa, presión sanguínea, frecuencia cardíaca e perda de masa graxa) son debidos máis á restrición enerxética en si que implica o xaxún que á perda de peso corporal (67).

Cando estamos en períodos de inanición, prodúcese unha serie de cambios no metabolismo da glicosa e das graxas para garantir a continua dispoñibilidade de substratos para a obtención de enerxía. A glicosa afórrase para órganos e funcións vitais e os ácidos graxos pasan a ser o principal combustible (obtidos a partir dos triglicéridos) (67). Os triglicéridos pasan a almacenarse no músculo para a posible utilización inmediata e, en menor medida, no fígado. Este último tamén produce corpos cetónicos que son empregados polo sistema nervioso central. Con todo isto o organismo adáptase para permitir unha rápida capacidade de resposta en canto ao metabolismo dos nutrientes ante un cambio na demanda e nas condicións nutricionais, como pode ser o exercicio (15).

Á súa vez, existen distintos protocolos de xaxún intermitente (14):

- Xaxún de días alternos (ADF: *Alternate Day Fasting*): é o máis estudado e supón alternar días de inxesta calórica normal con días de xaxún, nos que se realiza só unha comida que represente aproximadamente o 25% das calorías necesarias.
- Xaxún de día enteiro: implica realizar 1 ou 2 días á semana de abstinencia calórica completa ou ben unha restrición severa.
- Alimentación restrinxida nun período de tempo: consiste en adherirse a unha rutina diaria na cal se realiza xaxún durante un número concreto de horas e se inxiren alimentos nas horas restantes. Un exemplo sería un programa no cal durante 16 horas se restrinxe a comida e nas 8 restantes se inxiren os alimentos.

O xaxún intermitente está sendo estudado profundamente e xa é moita a información que hai sobre os seus beneficios na perda de peso (17), na regulación e sensibilidade á insulina (17), presión arterial (68), frecuencia cardíaca, perda de graxa abdominal e incluso na microbiota intestinal (16); ademais de ser presentado como unha axuda efectiva en patoloxías como a diabetes mellitus (69), sobrepeso e obesidade (71), enfermidades cardiovasculares (70) ou o cancro (72).

Todas estas utilidades levaron a este réxime a ser visto como unha alternativa atractiva ante a convencional restrición calórica continua. Con todo, na nosa sociedade está moi arraigada unha dieta con 4-6 comidas, e unha alternativa tan distinta será poucas veces contemplada tanto polos pacientes como polos profesionais (16). Ademais, realizar este tipo de xaxún xera fame, irritabilidade e unha capacidade reducida para concentrarse durante os períodos de restrición de alimentos (se ben é certo que estes efectos secundarios adoitan desaparecer nun mes) (71). Por outra banda, son necesarias máis investigacións para avaliar o tipo de xaxún óptimo, o número de días de xaxún por semana, o grao de restrición enerxética e outras variables que definen a clase de xaxún intermitente a realizar (16). Así mesmo, e dado o interese que despertou para substituír nalgúns casos á restrición continua, vese preciso avaliar e comparar os efectos do xaxún intermitente cos desas dietas clásicas co obxecto de plasmar as posibles diferenzas entre os dous réximes e poder así identificar aquel con maior efectividade para o tratamento da obesidade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o presente traballo realizouse unha análise de artigos relacionados co xaxún intermitente atopados na base de datos PubMed. Empregáronse tamén para a introdución outras fontes de información como a Organización Mundial da Saúde ou o Tratado de Fisioloxía Médica (Arthur C. Guyton e John E. Hall) (2).

Para levar a cabo a busca, utilizáronse como palabras clave *intermittent fasting*, *weight loss*, *obesity* e *body composition*, unidos polo operado booleano *AND*. Tras a obtención de resultados, aplicáronse os seguintes criterios de selección:

- Ensaio clínico aleatorizado.
- Publicados nos últimos 10 anos.
- Os suxeitos a estudar son adultos.
- Os artigos tratan o efecto do xaxún intermitente no peso corporal así como tamén os efectos na súa composición.
- Escritos en inglés ou español.

Excluídos os estudos que non cumprisen con estes requisitos, realizouse unha análise dos restantes lendo o título e o resumo, descartando entón aqueles que non se adaptasen ao contido buscado.

Na figura 3 móstrase o desenvolvemento do procedemento seguido.

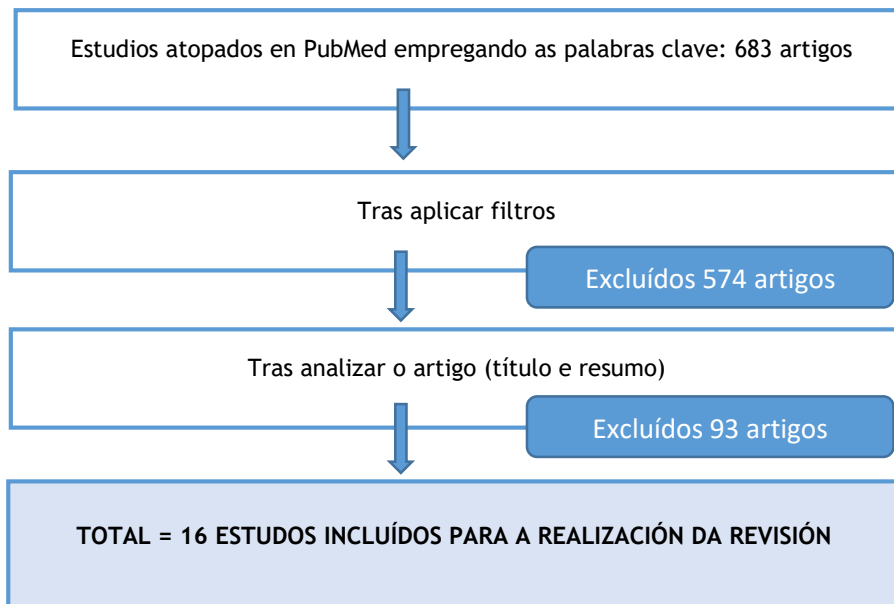


Figura 3: estratexia de busca.

3. RESULTADOS

As características dos estudos incluídos neste traballo, así como a síntese dos seus resultados, poden verse na táboa 7.

Catenacci et al. (17) no 2016 tiveron como obxectivo avaliar a seguridade e tolerabilidade de xaxún en días alternos (ADF) e comparar os cambios no peso, composición corporal, perfil lipídico e sensibilidade á insulina con respecto á restrición calórica moderada diaria (CR). Levaron a cabo un estudo piloto aleatorizado de 32 semanas totais de duración, no cal os individuos se asignaron a dous grupos de intervención cunha duración de 8 semanas seguidas de 24 semanas de seguimento non supervisado:

- CR: dieta cun déficit calórico de 400 kcal/día con respecto ás súas calorías requiridas estimadas.
- ADF: días de inxesta (comían unha dieta que cubría as súas necesidades enerxéticas) alternados con días de xaxún (só podían consumir auga, bebidas sen calorías e caldos e sopas).

Os participantes foron 29 adultos entre 18 e 55 anos con $IMC > 30$, non fumadores e cunha variación de peso $< 4.5\text{kg}$ nos 6 meses previos, asignándose 15 suxeitos a ADF e 14 a CR.

Ao final das 8 semanas de intervención, o cambio no peso absoluto non diferiu entre os dous grupos (ADF $-8.2 \pm 0.9\text{ kg}$; CR $-7.1 \pm 1.0\text{ kg}$). Non houbo diferenzas entre os dous grupos en termos absolutos de masa graxa, masa graxa en tronco nin masa magra. Entre o fin das 8 semanas de intervención e o seguimento 24 semanas despois, non houbo diferenzas entre os grupos en canto á ganancia de peso, mais a composición desta recuperación si diferiu: CR gañou $1.2 \pm 0.8\text{ kg}$ de masa graxa e $1.1 \pm 0.5\text{ kg}$ de masa magra, mentres que ADF perdeu $-0.4 \pm 0.8\text{ kg}$ de masa graxa e gañou $2.0 \pm 0.5\text{ kg}$ de masa magra.

Á semana 8, a taxa de metabolismo basal diminuíu tanto en CR como en ADF sen diferenzas significativas entre os grupos. Despois das 24 semanas de seguimento, só diminuíra significativamente en CR con respecto ao comezo do estudo, mais as diferenzas entre os grupos non foron significativas. Así mesmo, o colesterol total, HDL e LDL diminuíron significativamente nos dous grupos, e os triglicéridos diminuíron significativamente só en ADF, non obstante, non houbo ningunha diferenza significativa entre os grupos para ningún dos parámetros lipídicos. Non houbo diferenzas significativas entre os grupos en canto a cambios na leptina ou grelina nas semanas 8 nin 12.

Bhutani et al. no 2013 (18) examinaron se a combinación de xaxún en días alternos (ADF) e exercicio produce máis cambios na composición corporal e niveis de lípidos que cada unha desas intervencións por separado. Deseñaron un ensaio aleatorizado, controlado e en paralelo de 12 semanas de duración nas cales os suxeitos se destinaron a 4 grupos de intervención:

- ADF: 4 semanas de xaxún en días alternos (consumo dun 25% das súas necesidades enerxéticas) con días de alimentación ad libitum, seguidas de 8 semanas nos que tamén practicaban ADF pero non se lles proporcionaba a comida nos días de xaxún (tiveron consultas con dietistas para aprender a manter o programa pola súa conta).

- Exercício: primeiras 4 semanas con sesións de 25 min a un 60% da frecuencia cardíaca máxima. Foise aumentando progresivamente intensidade e duración das sesións.
- ADF + exercicio: cumprían todos os criterios anteriores.
- Grupo control

Para iso, tomaron 83 adultos entre 25 e 65 anos cun IMC entre 30 e 39.9 sen cambios no peso nos 3 meses previos, non diabéticos nin historia de ECV, lixeiramente activos, non fumadores, sen historia de cirurxía bariátrica nin toma de medicamentos para baixar de peso. No grupo ADF foron 25 suxeitos, no grupo exercicio 24, en ADF + exercicio 18 e no grupo control, 16.

O peso corporal foi reducido nos tres grupos de intervención despois das 12 semanas. Non obstante, foi maior no grupo ADF + exercicio (-6 ± 4 kg) que en ADF (-3 ± 1 kg) e no grupo de exercicio (1 ± 0 kg). IMC tamén diminuíu nos tres grupos de intervención coa mesma distribución, sendo a diminución maior en ADF + exercicio (-2 ± 0) que en ADF (-1 ± 0) ou no grupo de exercicio (1 ± 0). A masa graxa diminuíu só en ADF + exercicio (-5 ± 1 kg) e en ADF (2 ± 1 kg). A masa magra mantívose nos tres grupos de intervención. O perímetro de cintura diminuíu en ADF + exercicio (-8.1 ± 1 cm), en ADF (-5 ± 1 cm) e en menor medida no grupo de exercicio (-3 ± 1 cm).

O colesterol total, os triglicéridos, a frecuencia cardíaca, a resistencia á insulina e a PCR non se viron afectados en ningún grupo de intervención ao longo do estudo. Só o grupo de exercicio + ADF sufriu unha diminución do colesterol LDL e un incremento do HDL. As presións sistólica e diastólica diminuíron só en ADF.

No 2012, *Argüin et al.* (19) compararon cambios na composición corporal e perfil metabólico entre xaxún intermitente (ID) e restrición calórica continua (CD) en mulleres postmenopáusicas con sobrepeso e obesidade. Elaboraron un estudo piloto aleatorizado no que os participantes foron sometidos a un mesmo período de 4 semanas de estabilización de peso, despois do cal se asignaron a dous grupos de intervención: dieta intermitente (ID, 3 períodos de 5 semanas de restrición enerxética alternados con 3 períodos de estabilización de 5 semanas, cun total de 30 semanas) e dieta continua (CD, 15 semanas de restrición enerxética seguidas de 5 semanas de estabilización de peso, 20 semanas en total).

Os suxeitos foron 25 mulleres post-menopáusicas con obesidade, en ausencia de menstruación no ano previo, cun perímetro de cintura > 90 cm, sedentarias, non fumadoras, cun consumo de alcol baixo-moderado, sen evidencia de anomalías no perfil lipídico nin de ECV, DM, HTA, consumo de drogas ou condicións médicas severas (cancro, enfermidades renais, hepáticas...) e cunha flutuación do peso corporal < 5 kg nos 6 meses previos. Distribuíronse 13 mulleres para ID e 12 para CD.

O peso corporal, o perímetro de cintura, a porcentaxe de masa graxa e a masa graxa total diminuíron significativamente despois da intervención, sen cambios significativos entre os grupos. As mulleres que seguiron ID perderon masa magra entre a 5ª semana e o fin da intervención (-0.8 kg), mentres que as de CD a mantiveron ($+0.2$ kg).

A taxa de metabolismo basal non experimentou cambios significativos en ningún grupo. Os niveis de colesterol total e triglicéridos (nos dous grupos) e o colesterol LDL (só en CD) melloraron significativamente despois da perda de peso. Non se observaron cambios significativos no colesterol HDL. Os niveis de glicosa melloraron só en ID.

Varady et al. en 2013 (20) examinaron o efecto de xaxún en días alternos (ADF) no peso corporal e marcadores de risco cardiovascular en suxeitos non obesos. Deseñaron un ensaio aleatorizado controlado e en paralelo de 12 semanas de duración no que os individuos se clasificaron en dous grupos:

- ADF: días de xaxún (25% das súas necesidades enerxéticas) alternados con días de alimentación ad libitum.
- Grupo control: ad libitum todos os días

Foron 32 adultos os que participaron, de entre 35 e 65 anos cun IMC entre 20 e 29, lixeiramente activos, sen variación de peso nos 3 meses previos, non diabéticos, sen historia de ECV, nin fumadores nin toma de mediación hipolipemiente, hipoglicémica ou para baixar de peso. O grupo ADF estivo formado por 16 participantes, e outros 16 formaron parte do grupo control.

O peso corporal diminuíu en ADF (-5.2 ± 0.9 kg) en relación co grupo control na semana 12. A masa graxa tamén se viu reducida en ADF (-3.6 ± 0.7 kg) en relación co grupo control, mentres que a masa magra non variou entre os grupos.

Pola súa parte, o colesterol total diminuíu en ADF, mais os seus niveis non foron estatisticamente diferentes comparándoos cos do comezo do estudo. O colesterol LDL diminuíu en ADF, pero sen diferenzas significativas entre os grupos. Os triglicéridos e a PCR diminuíron en ADF. O colesterol HDL, a homocisteína e a resistina mantivéronse sen cambios ao longo do estudo nos dous grupos. As presións sistólica e diastólica diminuíron en ADF, pero sen diferenzas significativas entre os grupos. Adiponectina aumentou en ADF, mentres que a leptina diminuíu.

Coutinho et al. en 2018 (21) compararon o efecto de xaxún intermitente (IER) coa restrición calórica continua (CER) na composición corporal e nas respostas compensatorias inducidas pola perda de peso. Elaboraron un ensaio aleatorizado e controlado de 12 semanas de duración no que os participantes se aleatorizaron en 2 grupos:

- IER: 3 días non consecutivos de xaxún parcial á semana (dieta moi baixa en calorías, 550 kcal para as mulleres e 660 kcal para os homes) cunha inxesta que cubrise as súas necesidades o resto dos días da semana.
- CER: dieta baixa en calorías todos os días.

Os participantes foron 35 adultos cun IMC entre 30 e 40, con estabilidade do peso nos 3 meses previos e estilo de vida sedentario, sen enfermidades relevantes, cirurxías bariátricas, toma de mediación para a perda de peso ou que afecte ao apetito. En IER houbo 18 suxeitos e en CER 17.

Os dous grupos perderon unha cantidade significativa de peso, masa graxa (en termos absolutos e relativos) e masa magra (en termos absolutos), sen diferenzas significativas entre eles. Así mesmo, incrementouse significativamente a masa magra en termos relativos en ambos os dous grupos, sen diferenza significativa entre os mesmos.

A taxa de metabolismo basal viuse reducida só en IER, non obstante, os cambios ao longo do tempo non foron significativos entre os grupos. Ao final da perda de peso, IER tivo un

incremento significativo de grelina e CER amosou unha certa tendencia ao aumento, sendo a diferenza entre os grupos non significativa. GLP-1 diminuíu só en CER, sen diferenzas significativas entre os grupos. Así mesmo, as concentracións post-pandriais de CCK e insulina diminuíron de forma similar nos dous grupos.

Steger et al. no 2020 (22) avaliaron os cambios no peso e composición corporais e na inxesta de macronutrientes no xaxún intermitente (IER) e na restrición calórica continua (CONT). Foi un estudo piloto aleatorizado de 24 semanas de duración (12 semanas de perda de peso e 12 de mantemento) con 2 grupos de intervención: CONT (1200-1600 kcal/día) e IER (3 días/semana de dieta moi baixa en calorías [550-800 kcal/día] e 4 días cunha alimentación saudable). Na fase de perda de peso, aos participantes aconsellóuselles que seguisen o protocolo dietético da etapa anterior.

Participaron 35 adultos con obesidade ou sobrepeso (IMC entre 25 e 35) de entre 21 e 65 anos, co peso estable nos 6 meses previos, sen seguir ningún réxime dietético. Foron excluídas as embarazadas ou nais que deron lactancia nos 6 meses previos, con intención de embarazo nos 6 meses posteriores, persoas con problemas médicos importantes (DM, cancro, cardiopatías, HTA non controlada...), trastornos alimenticios, a tratamento psiquiátrico/psicolóxico, con mediación que influíse no peso e os que realizaban > 75 min/semana de actividade física moderada/vigorosa. Distribuíronse 18 participantes en IER e 17 en CONT.

Despois das 24 semanas, nos dous grupos houbo unha diminución significativa do peso (CONT -10.8 kg; IER -8.73 kg), IMC (CONT -3.4; IER -3.03), masa graxa (CONT -9.12 kg; IER -8.1 kg) e perímetro de cintura (CONT -8.9 cm; IER -8.08 cm); mentres que a masa magra diminuíu significativamente en CONT (-1.7 kg, $p=0.005$) e non en IER (-0.65 kg, $p=0.351$).

Nos dous grupos houbo unha redución da frecuencia cardíaca e da presión sistólica, pero só CONT experimentou unha diminución da presión diastólica.

Headland et al. no ano 2019 (23) compararon os efectos da restrición calórica continua (CER) cos de dúas formas de xaxún intermitente (IER): programa 5:2 e restrición enerxética semana si/semana non, valorando a perda de peso, a composición corporal, perfil lipídico e a glicosa. Deseñaron un ensaio aleatorizado e en paralelo dun ano de duración con 3 grupos de intervención:

- CER: restrición calórica diaria.
- IER semana si/semana non (WOWO: week-on-week-off): 1 semana de restrición enerxética (1003 kcal/día en mulleres e 1203 kcal/día en homes) seguida de 1 semana da súa dieta habitual.
- IER 5:2: dous días á semana cunha dieta moi baixa en calorías (501 kcal en mulleres e 601 kcal en homes) e 5 días coa súa dieta habitual.

Os suxeitos foron 332 adultos con obesidade ou sobrepeso (IMC > 27), de entre 18 e 72 anos, con peso estable nos 6 meses previos, sen cirurxía bariátrica, excluindo ás embarazadas ou lactantes, aos non dispostos a abandonar hábitos alcohólicos ou de consumición de comida rápida e aos que se consideraron incapaces de adherirse a un protocolo dietético. En CER houbo 104 participantes, en WOWO 81 e en 5:2 82.

O peso diminuíu nos tres grupos sen diferenzas significativas entre os mesmos (CER -6.6 ± 6.1 kg; WOWO -5.1 ± 5.4 kg; 5:2 -5.2 ± 4.9 kg). A masa graxa e a masa magra diminuíron tamén significativamente nos tres grupos pero sen diferenzas entre os mesmos.

Os niveis de colesterol HDL e os triglicéridos melloraron coa perda de peso nos tres grupos dunha maneira similar (aumentando os de colesterol HDL e diminuíndo os de triglicéridos), sen cambios significativos entre os grupos. Non houbo cambios na glicosa en xaxún nin no colesterol LDL.

No 2018, *Trepanowski et al.* (24) compararon os cambios entre xaxún días alternos (ADF) e restrición calórica diaria (CR) en canto a ratio VAT:SAT (VAT: Tecido Adiposo Visceral; SAT: Tecido Adiposo Subcutáneo), ratio masa magra:masa total e perfil de adipocinas.

Tratouse dun ensaio controlado aleatorizado de 1 ano de duración (4 semanas de período de estabilización + 24 semanas de intervención + 24 semanas de mantemento de peso) con 2 grupos de intervención:

- ADF: alternou días de consumir o 25% das súas necesidades enerxéticas con días nos que consumía un 125%.
- CR: inxesta dun 75% das súas necesidades enerxéticas todos os días.

Formaron parte do estudo 100 adultos de entre 18 e 65 anos cun IMC entre 25 e 40, excluídos os fumadores, os que practicaban exercicio físico máis de 3h á semana, os diabéticos, con historia de ECV, embarazadas ou con ciclo menstrual irregular, os que tiveran unha flutuación de peso > 4 kg previa ao estudo, os que tiñan contraindicacións para RMN e os que estaban a tomar medicación que afectase ao metabolismo lipídico. ADF foi seguido por 34 individuos, CR por 35 e o grupo control foi asignado a 31.

Os grupos de intervención perderon máis VAT e masa graxa que o grupo control, sen diferenzas entre os dous grupos. ADF perdeu máis SAT que CR, e este máis que o grupo control. O ratio VAT:SAT non cambiou en ningún grupo. A masa magra diminuíu nos dous grupos de intervención e aumentou no grupo control (sen diferenzas significativas entre os grupos), mais a relación entre masa magra/masa total incrementouse tanto en ADF como en CR, sen diferenzas entre estes.

A insulina experimentou unha maior redución nos grupos ADF e CR sen diferenzas entre os mesmos. A resistencia á insulina diminuíu en maior medida en ADF que en CR. As concentracións de leptina diminuíron máis nos grupos de intervención pero sen diferenzas entre os mesmos.

Klempel et al. no 2012 (25) examinaron os efectos de xaxún intermitente (IF) en combinación con restrición calórica continua (CR) no peso e composición corporais e no marcadores de risco cardiovascular. Consistiu nun ensaio aleatorizado cunha duración de 10 semanas (2 de mantemento de peso de 8 de perda de peso). 2 grupos de intervención:

- IFCR-L: consumiu dieta líquida para unha restrición calórica durante os primeiros 6 días da semana (substitutivos alimenticios líquidos para o almorzo e xantar de 240 kcal cada un, xunto con comida como cea de 400-600 kcal), e o último día da semana

practicaban xaxún (inxesta só de auga e 120 kcal de zume en polvos). Mantiñan así un déficit calórico dun 30%.

- IFCR-F: dieta con comidas sólidas e baixa en calorías durante 6 días á semana, e o último xaxún (auga e 120 kcal de zume en polvo). Mantiñan tamén un déficit calórico dun 30%.

Os suxeitos foron 60 mulleres entre 35 e 65 anos, cun IMC entre 30 e 39.9, perímetro de cintura > 88cm, peso estable nos 3 meses previos, non diabéticas, non historia de ECV nin cancro, sedentarias ou lixeiramente activas, non fumadoras, non claustrofóbicas nin con toma de mediación para a perda peso, hipolipemientes ou hipoglicemiantes. 30 mulleres seguiron IFCR-L e outras 30 IFCR-F.

O peso corporal diminuíu máis en IFCR-L (-3.9 ± 1.4 kg) que en IFCR-F (-2.5 ± 0.6 kg) cunha diferenza significativa. O IMC diminuíu nos dous grupos (IFCR-L -1.3 ± 0.5 ; IFCR-F -0.8 ± 0.5), así como a masa graxa (IFCR-L -2.8 ± 1.2 kg; IFCR-F -1.9 ± 0.7 kg). A masa magra mantívose sen cambios nos dous grupos. A graxa visceral diminuíu en IFCR-L (-0.7 ± 0.5 kg) e IFCR-F (-0.3 ± 0.5 kg) e a graxa abdominal subcutánea non se viu afectada. Para ningún destes últimos parámetros houbo diferenzas significativas entre os grupos.

O colesterol total diminuíu en maior medida en IFCR-L, así como o colesterol LDL. O colesterol HDL non se viu afectado en ningún dos grupos, e os triglicéridos diminuíron só en IFCR-L. A presión arterial e a PCR non se alteraron en ningún dos grupos. A frecuencia cardíaca, a glicosa, homocisteína e a insulina diminuíron só en IFCR-L. A adiponectina e a leptina reducíronse tanto en IFCR-L como en IFCR-F.

Jospe et al. (2020) (26) examinaron en adultos con sobrepeso a adherencia, inxesta dietética, perda de peso e parámetros metabólicos en tres grupos de intervención: dieta mediterránea, xaxún intermitente (IR) e dieta paleolítica, acompañada de exercicio estándar ou ben adestramentos por intervalos de alta intensidade (HIIT). Tratouse dunha análise secundaria dun ensaio aleatorizado e controlado: SWIFT (33), cunha duración de 12 meses no cal os suxeitos podían escoller, por un lado, entre unha dieta paleo, unha restrición intermitente (IF) ou dieta mediterránea, e polo outro, seguir un programa de exercicio físico con recomendacións estándar ou con intervalos de alta intensidade.

Participaron 250 adultos con sobrepeso (IMC > 27), maiores de 18 anos, excluídos aqueles con alto risco de eventos cardiovasculares, DM tipo 1 ou 2, enfermidades sistémicas malignas, endócrinas ou inflamatorias, PAS > 160mmHg, PAD > 100 mmHg e cunha glicosa en xaxún > 7 mmol/mol. No grupo de dieta mediterránea houbo 68 participantes, en IF 136 e en dieta paleo 46. Pola súa parte, 104 suxeitos escolleron HIIT, mentres que 146 optaron polo programa de exercicio estándar.

Os tres grupos de intervención perderon peso ao sexto mes, pero a continuidade da perda de peso só seguiu en IF e na dieta mediterránea aos 12 meses. Ademais, aos 12 meses tamén diminuíu a graxa corporal, graxa visceral e perímetro de cintura nos tres grupos de intervención (sen diferenzas significativas entre os mesmos).

A presión diastólica diminuíu en todos os grupos, mentres que a sistólica só en IF. O grupo de dieta mediterránea experimentou unha maior redución de HbA1c. Non houbo cambios importantes en canto ao colesterol, inflamación sistémica, triglicéridos ou grelina.

Sadeghian et al. no 2021 (27) compararon o efecto da dieta que simula o xaxún (FMD polas súas siglas en inglés: Fasting-Mimicking Diet) co da restrición enerxética continua (CER) en medidas antropométricas, composición corporal, metabolismo da glicosa e niveis séricos de leptina, neuropéptido Y e grelina. Deseñaron un ensaio aleatorizado e controlado no que se someteu aos participantes durante 2 meses a uns dos seguintes programas de intervención:

- CER: ofrecéuselles un plan dietético cun déficit calórico de 500 kcal/día.
- FMD: practicaron esta dieta 5 días seguidos e descansaban 25. Durante os 5 días de intervención, só podían comer unha dieta baseada en plantas (sopas vexetais, bebidas, aperitivos... con comprimidos como suplementos para cubrir as necesidades de micronutrientes e ácidos graxos). O primeiro día deses 5 consumían 1099 kcal, mentres que os outros 4, 717 kcal.

Os suxeitos foron 60 mulleres con obesidade (IMC entre 30 e 35) de entre 18 e 55 anos, excluídas embarazadas, lactantes e aquelas con hiperandroxenismo, síndrome de ovario poliquístico, ECV, fumadoras, con alerxias alimentarias e as que subiron > 3 kg de peso nos 3 meses previos. Distribuíronse 30 mulleres para cada grupo.

O peso corporal diminuíu de forma significativa tanto en FMD (-1.1 ± 2.3 kg) como en CER (-2.3 ± 1.9 kg). Os dous grupos presentaron, ademais, redución do IMC e perímetro de cintura, pero a diferenza entre os grupos non foi significativa para ningunha destas variábeis. En FMD houbo unha diminución significativa de masa graxa (-0.6 ± 3 kg), mentres que en CER houbo unha redución significativa de masa muscular (-0.8 ± 1.2 kg). Así a todo, a diferenza entre os grupos foi significativa para a masa graxa, mais non para a masa muscular.

A taxa de metabolismo basal diminuíu significativamente tanto en FMD como en CER, sen diferenzas significativas entre os mesmos. Observouse unha maior redución significativa da glicosa en xaxún en CER en comparación con FMD. Ademais, houbo tamén unha maior diminución de insulina e resistencia á insulina en FMD en comparación con CER, cunha diferenza significativa, mais as variacións destes parámetros (insulina e resistencia á insulina) dentro dos propios grupos non foron significativas. En canto á leptina e NPY, non houbo diferenzas significativas nin dentro dos grupos nin entre eles. A grelina si experimentou unha diferenza significativa entre FMD e CER (cunha redución en FMD).

Schiübel et al. (2018) (28) avaliaron se a restrición calórica intermitente (ICR) en formato 5:2 ten máis efectos que a restrición calórica continua (CCR) en medidas antropométricas e de composición corporal e biomarcadores metabólicos. Desenvolveron un ensaio aleatorizado e controlado de 50 semanas de duración (12 de intervención, 12 de mantemento de peso e 26 de seguimento) no cal os suxeitos foron asignados a un dos seguintes grupos:

- CCR: consumían o 25% dos seus requirimentos dous días non consecutivos á semana, os outros 5 seguían unha dieta normocalórica, de forma que á semana tiñan unha media de consumo dun 80% das súas calorías necesarias.
- CCR: inxerían un 80% das calorías necesarias todos os días.
- Grupo control

Foron un total de 150 adultos os que participaron de entre 35 e 65 anos cun IMC entre 25 e 40, sendo 49 individuos en ICR, 49 en CCR e 52 no grupo control.

O grupo ICR experimentou unha maior perda de peso ($-7.1 \pm 0.7\%$), seguido de CCR ($-5.2 \pm 0.6\%$) e do grupo control ($-3.3 \pm 0.6\%$). As diferenzas entre os grupos ICR-Control e CCR-control si foron significativas, mais entre ICR-CCR atópase no límite da significación ($p=0.053$).

A excepción da glicosa en xaxún, non houbo efectos diferenciais das 3 intervencións nos biomarcadores. Todos os grupos experimentaron unha redución de compoñentes lipídicos en xaxún (LDL, HDL, colesterol e triglicéridos), así como de insulina, resistencia á insulina e adipocinas, e un aumento de resistina e IGF-1. Aínda así, as diferenzas entre os grupos non foron significativas. Os marcadores inflamatorios non amosaron diferenzas significativas entre os grupos. O único parámetro para o que se observou unha diferenza significativa nos tres grupos e entre ICR e CCR foi a glicosa en xaxún, cun maior descenso en CCR.

Byrne et al. (2018) (13) investigaron se a restrición enerxética intermitente (INT) mellora a efectividade da perda de peso comparándoa coa restrición calórica continua (CON), e se é así, se o xaxún intermitente atenúa as respostas compensatorias asociadas á restrición enerxética. Levaron a cabo un ensaio aleatorizado, controlado e en paralelo con dous grupos:

- CON: 4 semanas de estabilización do peso previas á intervención, 16 semanas seguidas de restrición calórica continua e 8 semanas de equilibrio enerxético. Total da duración: 28 semanas.
- INT: 4 semanas de estabilización do peso previas á intervención seguidas de 8 bloques de 2 semanas de restrición enerxética intermitente intercalados con 7 bloques doutras 2 semanas de equilibrio enerxético ($8 \times 2 + 7 \times 2 = 30$ semanas en total). Posterior a isto, 8 semanas de equilibrio enerxético. Total da duración: 42 semanas.

Os suxeitos foron 51 homes adultos con obesidade (IMC entre 30 e 45) entre 25 e 54 anos con peso estable nos 6 meses previos e sedentarios, estando 25 en CON e 26 en INT.

A perda de peso foi significativamente maior en INT que en CON. Houbo unha maior perda de masa graxa en INT en comparación con CON, mentres que a masa magra apenas experimentou cambios en ningún dos grupos, sen diferenzas significativas entre os mesmos.

Harvie et al. no 2013 (30) compararon os efectos da restrición enerxética diaria (DER) cos da restrición enerxética intermitente (IER) en canto á sensibilidade á insulina e control do peso. Deseñaron un ensaio aleatorizado de 4 meses de duración (3 meses de intervención e 1 mes de estabilización do peso), no que as participantes se asignaron a 3 grupos de intervención:

- IEER: restrición intermitente de enerxía e hidratos de carbono, cun inxesta dous días á semana de 597-684 kcal/día e < 40 g de hidratos de carbono.
- IEER + PF: igual que o anterior pero consumindo ad libitum proteínas e graxas.
- DER: 1433 kcal/día os 7 días da semana.

Para iso, escolleron a 115 mulleres de entre 20 e 69 anos cun IMC entre 24 e 45 e/ou graxa corporal $> 30\%$ e con historia familiar de cancro de mama. Quedaron excluídas aquelas que estivesen a dieta ou perdendo peso, con DM, morbilidade cardiovascular, respiratoria, psiquiátrica ou musculoesquelética. A distribución foi de 37 mulleres para IEER, 38 para IEER + PF e 40 para DER.

Tanto IECR como IECR + PF experimentaron de forma significativa unha maior perda de masa graxa (e similar entre eles) con respecto a DER. Non houbo maiores reducións significativas no peso nin no perímetro de cintura, cadeira e peito. A masa magra diminuíu lixeiramente nos tres grupos.

Aos 3 meses, IECR obtivo unha redución significativa nos niveis de insulina e de resistencia á insulina en comparación con DER. IECR + PF tamén tivo resultados similares, pero as diferenzas entre este e DER non foron significativas. Ademais, aos 3 meses os tres grupos tamén experimentaron reducións comparábeis de leptina e da proporción leptina/adiponectina, así como diminución de marcadores inflamatorios (como a IL-6); mais a adiponectina non sufriu cambios significativos. Nos tres grupos reduciuse o colesterol total, LDL e triglicéridos, así como a presión sistólica e diastólica.

Harvie et al en 2011 (31) contrastaron a viabilidade e efectividade da restrición enerxética intermitente (IER) coa restrición enerxética continua (CER) en canto a perda de peso, sensibilidade á insulina e outros marcadores de risco cardiovascular. Para iso, elaboraron un ensaio aleatorizado cunha duración de 6 meses e 2 grupos:

- IER: 2 días á semana cunha inxesta do 25% das necesidades enerxéticas (647 kcal/día).
- CER: inxesta dunhas 1497 kcal/día os 7 días da semana.

Participaron 107 mulleres pre-menopáusicas de entre 30 e 45 anos cun IMC entre 24 e 40 (54% delas con historia familiar de cancro de mama). As participantes non eran fumadoras, non estaban a dieta ou perdendo peso, tiñan ciclos menstruais regulares, sen evidencia de hiperandroxenismo ou síndrome de ovario poliquístico, sen toma de anticonceptivos orais nos 6 meses previos nin tomas de altas cantidades de alcol ou fitoestróxenos, non DM, ECV, morbilidade psiquiátrica maior ou cancro. 53 delas seguiron IER e 54 CER.

O grupo IER perdeu peso dende unha media de 81.5kg aos 75kg, e CER pasou dos 84.4kg aos 78.7kg (falando tamén en termos de medias de peso). Ambos os grupos experimentaron unha redución comparable de masa graxa, masa magra e perímetros de peito, cadeira e muslo.

Os dous grupos experimentaron lixeiros descenso de insulina en xaxún e melloras na sensibilidade á insulina, cambios que se deron en maior medida en IER. Por outra banda, houbo un aumento de adiponectina en IER pero non en CER. Os dous grupos experimentaron descenso de PCR. Non houbo cambios significativos na grelina nin na glicosa en xaxún. Os dous grupos tiveron reducións similares de LDL, triglicéridos e presión sistólica e diastólica. Ningún experimentou cambios en colesterol HDL.

Conley et al. (2018) (32) propuxéronse determinar se a restrición enerxética intermitente no formato 5:2 podía alcanzar $\geq 5\%$ de perda de peso e melloras máis importantes en marcadores bioquímicos e de peso corporal que a dieta estándar de restrición enerxética (SERD). Idearon un estudo piloto aleatorizado de 6 meses de duración no que os participantes foron asignados ou ao grupo IER (xaxún 2 días non consecutivos á semana cunha inxesta de 600 kcal/día e ad libitum os outros 5 días) ou ao grupo SERD (restrición enerxética diaria cun déficit dunhas 500 kcal ao día).

Escolleron a 24 homes entre 55 e 75 anos e cun $IMC \geq 30$. Foron excluídos aqueles con cancro, DM insulino-dependentes, ERC en estadios finais, ingresos psiquiátricos nos 12 meses previos, alta toma de alcol ou os que tomaban mediación antipsicótica asociada coa ganancia de peso. 12 homes foron asignados ao grupo IER e outros 12 a SERD.

Despois de 6 meses, o grupo 5:2 perdeu 5.3 ± 3.0 kg e o grupo SERD, 5.5 ± 4.3 kg. O perímetro de cintura reduciuse nos dous grupos (SERD -6.4 ± 10 cm; 5:2 -8 ± 10 cm), mais a diferenza entre os grupos non foi significativa nin para a perda de peso nin para a redución no perímetro de cintura.

Ambos os grupos experimentaron unha redución significativa da presión sistólica, pero non da diastólica, e sen diferenzas significativas entre os grupos en ningunha das dúas medidas. A glicosa en xaxún e o perfil lipídico non se alteraron significativamente ao longo do curso do estudo en ningún grupo. Todos estes parámetros estaban dentro da normalidade tanto ao comezo como ao final do estudo.

Referencia	Metodoloxía	Parámetros analizados	Suxeitos	Resultados (entre grupos)	Variabeis cardiometabólicas
17	ADF vs CR → 32 semanas (8 intervención + 24 seguimento)	Variación de peso, composición corporal, perfil lipídico, IR	29 (18-55 anos), IMC > 30. ADF = 15; CR = 14	NS a 8 semanas en peso corporal. NS MG, MM. En seguimento: CR ↑ MG; ADF ↑ MM e ↓ MG.	NS TMB. NS lípidos, leptina ou grelina.
18	Control vs ADF vs AF vs ADF+AF (12 semanas de intervención)	Composición corporal, niveis de lípidos	83 (25-65 anos), IMC 30-39,9 ADF= 25; AF= 24; ADF+AF= 18; Control= 16.	Perda de peso: ADF+AF > ADF > AF. MG: ↑ ADF+EF > ADF. MM SC. CC ↓ ADF+AF > ADF > AF.	CT, Trigl, FC, IR, PCR: SC. ADF+AF ↓ LDL e ↑ HDL. ADF ↓ TAs e TAd.
19	ID vs CD (15 semanas de intervención)	Cambios na composición corporal, perfil metabólico	25 mulleres ID= 13 CD= 12	NS en peso corporal, CC, MG. ID ↓ MM	SC TMB, HDL. ID e CD ↓ CT e Trigl. CD ↓ LDL. ID ↓ Glic.
20	ADF vs control (12 semanas de intervención)	Peso corporal, marcadores de risco cardiovascular	32 (35-65 anos), IMC 20-29 ADF= 16 Control= 16	Peso corporal e MG ↓ ADF. NS MM.	NS LDL. SC ADF. Trigl. e PCR ↓ ADF. SC HDL, homocisteína, resistina. TAs, TAd ↓ ADF (NS). ADF: ↓ leptina, ↑ adiponectina.
21	IER vs CER (12 semanas de intervención)	Composición corporal	35 IMC 30-40 IER= 18 CER= 17	NS perda de peso, MG, MM.	IER ↓ TMB (NS), ↑ grelina (NS). CER ↓ GLP-1 (NS). IER e CER: ↓ CCK e insulina (NS).
22	IER vs CONT → 24 semanas (12 intervención + 12 mantemento)	Cambios no peso, composición corporal	35 (21-65 anos) IMC 25-35 IER= 18 CONT= 17	Perda de peso: ↓ CONT > IER. MG ↓ CONT > IER. CC ↓ CONT > IER.	IER e CONT: ↓ FC, TAs. CONT: ↓ TAd.

				MM ↓ CONT.	
23	CER vs WOWO vs IER 5:2 (un ano de duración)	Perda de peso, composición corporal, glicosa, perfil lipídico.	332 (18-72 anos) IMC>27 CER= 104 WOWO= 81 5:2= 82	NS perda de peso, MM, MG.	NS HDL, Trigl. SC Glic., LDL.
24	ADF vs CR vs Control → 1 ano (4 semanas estabilización + 24 semanas intervención + 24 semanas mantemento de peso)	Composición corporal	100 (18-65 anos) IMC 25-40 ADF= 34 CR= 35 Control= 31	ADF e CR ↓ MG (NS). NS MM. Relación MM/MG ↑ ADF e CR (NS).	Insulina ↓ ADF e CR > control (NS entre ADF e CR). IR ↓ ADF > CR. Leptina ↓ ADF e CR > control (NS entre ADF e CR).
25	IFCR-L vs IFCR-F → 10 semanas (2 mantemento + 8 perda de peso)	Peso corporal, composición corporal, marcadores de risco cardiovascular.	60 mulleres (35-65 anos) IMC 30-39.9 IFCR-L= 30 IFCR-F= 30	Perda de peso: IFCR-L > IFCR-F. MG: ↓ IFCR-L > IFCR-F (NS). NS MM.	CT e LDL ↓ IFCR-L > IFCR-F. SC HDL. Trigl. ↓ IFCR-L. SC TA e PCR. FC, Glic., homocisteína e insulina ↓ IFCR-L. Adiponectina e leptina ↓ IFCR-L e IFCR-F (NS).
26	Dieta mediterránea vs IF vs Dieta paleo (12 meses de intervención)	Adherencia, perda de peso, parámetros metabólicos.	250 (>18 anos) IMC>27 Mediterránea= 68 IF= 136 Paleo= 46	Aos 6 meses, todos os grupos ↓ peso. Aos 12 meses, perda de peso só en IF e Mediterráneo. Aos 12 meses, ↓ MG e CC nos tres grupos (NS).	TAd ↓ Mediterránea, IF e Paleo. TAs ↓ IF. HbA1c ↓ Mediterránea SC CT, Trigl., grelina.
27	FMD vs CER (2 meses de duración)	Composición corporal, glicosa, leptina, NPY.	60 mulleres (18-65 anos) IMC 30-35 CER= 30 FMD= 30	Perda de peso: CER > FMD. NS CC. FMD ↓ MG. NS MM.	NS TMB. Glic. ↓ CER > FMD. Insulina e IR ↓ FMD > CER. SC leptina, NPY. Grelina ↓ FMD.

28	ICR vs CCR → 50 semanas (12 intervención + 26 seguimiento)	Composición corporal, biomarcadores metabólicos.	150 (35-65 años) IMC 25-40 ICR= 49 CCR= 49 Control= 52	Perda de peso: ICR > CCR > Control.	NS CT, LDL, HDL, Triglic., insulina, IR, adipocinas, resistina, IGF-1. Glic. ↓ CCR > ICR.
13	INT vs CONT (28 semanas para CON e 42 semanas para INT)	Perda de peso.	51 varóns (25-54 años) IMC 30-45) CON= 25 INT= 26	Perda de peso: INT > CON. MG: ↓ INT > CON. NS MM.	Non se valoraron parámetros cardiometabólicos.
30	DER vs IECR vs IECR + PF → 4 meses (3 intervención + 1 estabilización)	Perda de peso, IR.	115 mulleres (20-69 años) IMC 24-45 IECR= 37 IECR + PF= 38 DER= 40	MG: ↓ IECR e IECR + PF > DER. NS perda de peso, CC, MM.	Insulina e IR ↓ IECR > IECR + PF > DER. SC adiponectina. NS leptina, IL-6, CT, LDL, Triglic., TAs, TAd.
31	IER vs CER (6 meses de intervención)	Perda de peso, IR, marcadores de risco cardiovascular.	107 mulleres (30-45 años) IMC 24-40 IER= 53 CER= 54	NS perda de peso, MG, MM, CC.	Insulina e IR: ↓ IER > CER. IER ↑ adiponectina. NS PCR, LDL, Triglic., TAs, TAd. SC grelina, Glic., HDL.
32	IER 5:2 vs SERD (6 meses de duración)	Peso corporal.	24 varóns (55-75 años) IMC ≥ 30 IER 5:2= 12 SERD= 12	NS perda de peso, CC.	NS TAs, TAd. SC Glic., lípidos.

Táboa 7: características e resultados dos estudos analizados neste traballo

ADF: *Alternate Day Fasting*; AF: exercicio; CC: Perímetro de Cintura; CD: *Continuous Diet*; CER: *Continuous Energy Restriction*; CONT: *Continuous Energy Restriction*; CR: *Caloric Restriction*; CT: Colesterol Total; DER: *Daily Energy Restriction*; FC: Frecuencia Cardíaca; FMD: *Fast Mimicking Diet*; Glic.: Glicosa en xaxún; ID: *Intermittent Diet*; IER: *Intermittent Energy Restriction*; IMC: Índice Masa Coporal; INT: *Intermittent Energy Restriction*; IR: Resistencia á Insulina; MG: Masa Graxa; MM: Masa Magra; NPY: Neuropeptido Y; NS: sen diferencias entre grupos; PCR: Proteína C Reactiva; SC: sen cambios en ningún grupo; SERD: *Standard Energy-Restricted Diet*; TAd: Tensión Arterial diastólica; TAs: Tensión Arterail sistólica; TMB: Taxa Metabolismo Basal; Triglic: triglicéridos; WOWO: *Week-on-Week-*

4. DISCUSIÓN

Vista a expansión do xaxún intermitente e o interese que despertou na poboación, comezouse a considerar necesario avaliar os seus efectos non só en canto á perda de peso, senón tamén en relación cos cambios que produce na composición corporal e comparalos cos que se dan na restrición calórica continua.

Malia que si existen estudos que analizaron algúns destes aspectos, atópanse discordancias nos mesmos e quedan aínda cuestións por aclarar pola escasa cantidade (senón nula) de investigacións neses ámbitos, como son a súa efectividade a longo prazo, a aplicación na poboación adulta de maior idade, a súa seguridade ou a validez en persoas cun IMC dentro da normalidade.

O obxectivo do presente Traballo de Fin de Grao foi realizar unha revisión sistemática dos posíbeis ensaios clínicos nos que se analizara o efecto do xaxún intermitente, no só sobre a perda de peso, senón tamén sobre os cambios na composición corporal, co fin de poder establecer se a perda de peso do xaxún intermitente é saudábel ou non.

Catenacci et al. (17) chegaron á conclusión no 2016 de que o xaxún intermitente en días alternos (ADF) é seguro e tolerable, ademais de supoñer unha perda de peso e mellora de composición corporais equivalentes á restrición continua (CR). Se ben é certo que a perda de peso foi maior en ADF, a diferenza entre os grupos foi minimamente significativa ($P = 0.056$) e esta puido ser debida ás diferenzas que había entre os dous grupos ao comezo do estudo.

Así mesmo, a inxesta enerxética durante as semanas de intervención foi menor en ADF; porén, a perda de peso non seguiu unha evolución esperábel para esta inxesta calórica: obtívose un menor descenso de peso do previsto. Estes resultados puideron ser debidos, por exemplo, a un maior consumo do recoñecido polos individuos que seguiron ADF, ou incluso tamén a unha posible redución dalgún compoñente do gasto enerxético non basal.

Por outra banda, a recuperación de peso foi distinta, resultado máis favorecedor para ADF (perdeu masa graxa e só gañou masa magra, en contraste con CR que gañou tanto masa graxa como masa magra). Esta diferenza, non obstante, pode ter a raíz no feito de que os participantes de ADF confirmaron que seguían realizando algún día de xaxún á semana no período de seguimento, aínda que tamén pode ser causa da maior redución do metabolismo basal que se deu en CR.

No 2013, *Bhutani et al.* (18) concluíron que a combinación de ADF + exercicio produce máis melloras no peso e composición corporais que cada unha desas intervencións por separado. En concreto, foi maior a perda de peso e a perda de masa graxa, así como a conservación da masa magra (importante para manter o gasto metabólico), aínda que esta última tamén se mantivo tanto en ADF como no grupo de exercicio. Non obstante, nun estudo elaborado por *Johnson et al.* (75) o grupo ADF diminuíra a súa masa magra, polo que atopamos entón datos contraditorios para esta variábel, o que implica a necesidade de máis investigación neste ámbito.

En canto aos FRCV, o grupo ADF + exercicio supuxo unha diminución de LDL e incremento de HDL (cambios que non se observaron nos outros grupos). Noutros estudos, ADF inducira unha redución de LDL e triglicéridos (75, 76, 77), mentres que o exercicio físico un incremento de HDL (78, 79). Neste que estamos a analizar, os niveis de triglicéridos non se viron modificados en ningún dos grupos, e no grupo ADF tampouco se afectou o colesterol LDL, posiblemente porque a perda de peso alcanzada non fose suficiente para producir eses descensos del LDL.

Arguin et al. (19) no 2012 observaron descensos significativos similares en peso corporal, perímetro de cintura, % masa graxa e masa graxa total en suxeitos que seguían un xaxún intermitente e unha restrición calórica continua. Ademais, no seu estudo a masa magra diminuíu máis no grupo de xaxún intermitente, aínda que non se atopou unha relación entre esta diminución e unha caída do gasto metabólico basal, nin con cambios no perfil lipídico nin na glicosa en xaxún. Conclúen, polo tanto, que serían necesarias maiores perdas de masa magra para que se visen afectados estes parámetros. Por outra banda, decatáronse de que as melloras observadas en colesterol total e triglicéridos (nos dous grupos), LDL (só en restrición continua -CD-) e glicosa en xaxún (só en xaxún intermitente -ID-) se produciron durante o primeiro 5% de perda de peso corporal. De forma complementaria, *Depres et al.* (36) e *Tremblay et al.* (37) demostraron que unha perda de máis de 5-10 kg non supoñía xa unha mellora dos parámetros metabólicos.

Un ano máis tarde, *Varady et al.* (20) no 2013 indicaron que ADF é unha estratexia efectiva para unha perda de peso moderada (6%) en suxeitos con normopeso ou sobrepeso. Este grao de perda de peso é similar ao que se obtivo en estudos previos con ADF, coma o de *Bhutani et al.* (18) ou *Klempel et al.*(25).

O principal obxectivo do estudo de *Varady et al.* foi determinar se os individuos non obesos se podían beneficiar de ADF en termos de perda de peso, xa que noutras investigacións previas sobre ADF aplicado en suxeitos non obesos reportáranse achados incongruentes. Mentres que algunha demostrara unha diminución en peso corporal dun 2% despois de 3 semanas de ADF (76), outra non manifestara ningún efecto despois de 2 semanas de ADF en canto á perda de peso (80). Isto puido deberse á corta duración dos períodos de intervención, polo que no estudo de *Varady et al.* decidiron ampliála a 12 semanas. Cabe salientar que os niveis de fame non se modificaron co paso do tempo nos suxeitos deste estudo, achado importante dado que en individuos obesos si se viu que os niveis diminuían despois de 8-12 semanas de ADF (81, 82). Ademais, os autores deste estudo sinalaron a posibilidade de ADF de producir efectos cardio-protectores en suxeitos non obesos ao diminuír os triglicéridos, PCR e leptina e aumentar tamaño de LDL e concentración de adiponectina. Malia estes efectos, non se viron cambios en HDL, homocisteína nin resistina, se ben isto cobra sentido se temos en conta que os FRCV só melloran cunha perda de peso >10% (16, 18). É considerable mencionar que dous suxeitos experimentaron dores de cabeza durante a primeira semana de intervención, así como un individuo máis que manifestou síntomas de arrefriado nas dúas primeiras semanas, mais en todos os casos na semana 3 do programa xa non presentaban ningún síntoma.

Coutinho et al. (21) no 2018 formularan no seu estudo a hipótese de que a perda de peso inducida por unha restrición enerxética intermitente (IER) produciría unha menor resposta compensadora no organismo que a restrición continua (CER), mais esta hipótese non a puideron chegar a confirmar. A perda de peso foi similar a CER, e no grupo IER foi maior (12%) que a que se rexistrou en estudos anteriores (dun 4-7% practicando xaxún 3-4 días por semana) (83)). Isto pode explicarse porque neste ensaio as dietas foron reaxustadas nas semanas 4 e 8 para manter o déficit enerxético nun 33% con respecto aos requirimentos para o mantemento do peso, ademais de que a dieta nos días nos que non practicaban xaxún foi adaptada ás necesidades enerxéticas dos individuos, mentres que na maior parte dos outros estudos esa dieta é *ad libitum*.

Na mesma liña, *Steger et al.* (22) no 2020 concluíron que o xaxún intermitente era un método válido para a perda de peso e cunha efectividade similar á dieta continua e melloras na composición corporal. Neste ensaio, tanto IER coma CER tiveron unha perda de peso e de masa graxa similar e sen diferenzas significativas entre eles. Ambos os dous melloraron a composición corporal con reducións de masa graxa e preservación de masa magra en combinación con exercicio físico. Se ben IER tivo mellores resultados en canto á conservación da masa magra, non está de todo claro que isto sexa así, xa que noutros estudos (84) observouse unha conservación similar nos dous grupos.

Un ano antes, *Headland et al.* (23) tamén demostraron un efecto similar entre tres grupos de intervención: restrición continua e dúas formas distintas de xaxún intermitente (WOWO e 5:2).

Trepanowski et al. no 2018 (24), ao contrario das hipóteses que se propuxeran, viron que ADF e CR incrementaron a proporción de masa magra:masa total e diminuíron a leptina ciculante de forma similar, sen afectar á proporción VAT:SAT nin ningunha outra adipocina medida. Cabe destacar que os niveis de adiponectina pareceron responder máis á perda de peso inducida pola dieta en homes que en mulleres. Ademais, a insulina en xaxún e a resistencia á insulina diminuíron máis en ADF que en CR, sendo unicamente significativa a diferenza entre os grupos para a resistencia á insulina.

Klempel et al. (25) no 2020 chegaron á conclusión de que a combinación de xaxún intermitente (IF) e restrición continua (CR) é efectiva para reducir o peso corporal, masa graxa e masa graxa visceral en mulleres obesas, así como os factores de risco cardiovascular (LDL e triglicéridos, entre eles). Observaron, daquela, unha perda de peso nos dous grupos despois de 8 semanas de tratamento, sendo maior no grupo IF-CR-L (dieta líquida) cunha diferenza significativa. Tamén se demostraron reducións na masa graxa e masa graxa visceral ao final do estudo nos dous grupos, pero non houbo diferenzas significativas entre os mesmos. En canto á masa magra, non se notaron cambios significativos en ningún grupo, o que resultou sorprendente, xa que nun estudo previo no que se incorporaba á dieta comidas líquidas si se viron pequenos pero significativos descensos na masa magra (85).

A maior redución de peso corporal por parte de IF-CR-L pódese explicar, en certa medida, por unha maior adherencia á dieta, dado que a estes individuos proporcionóuselles a comida todos os días con porcións controladas de alimentación líquida para o almorzo e o xantar (o que tamén implicou unha maior restrición calórica).

Este estudo demostra, entón, que IF en combinación con CR é unha medida eficaz para a mellora do perfil lipídico a curto prazo (8 semanas), e que engadir un compoñente líquido na dieta acentúa esta mellora (aínda que isto tamén se podería explicar pola maior perda de peso que houbo neste grupo). Pola súa parte, a leptina tamén se viu reducida nos dous grupos, probablemente pola diminución de masa graxa e masa graxa visceral. É importante destacar, ademais, o papel desta hormona na formación de placas de aterosclerosis pola estimulación da biosíntese de colesterol, polo que diminucións das súas concentracións xogan tamén un papel importante na mellora de riscos cardiovasculares.

Por outra banda, *Jospe et al.* no 2020 fixeron un estudo comparando os efectos de xaxún intermitente (IF), dieta paleolítica e dieta mediterránea. IF acabou tendo un maior déficit enerxético e perda de peso que as outras dietas, aínda tendo maior inxesta de comida ultraprocesada nos días de non xaxún. Pola contra, foi a dieta paleo a que consumiu menos ultraprocesados, mais isto tampouco resulta sorprendente, xa que é un dos principios desta dieta. Pese a algunha evidencia de que a dieta paleolítica (86, 87) e IF (30) producen unha maior perda de peso, maior redución de graxa e maiores melloras metabólicas en comparación coa dieta continua estándar, neste estudo observamos uns resultados máis discretos, e isto pode ser un reflexo das dificultades de adherencia á dieta nun ambiente cotiá.

Á súa vez, o grupo da dieta mediterránea obtivo mellores resultados en canto ao control da glicemia. Se ben hai evidencia de que esta dieta produce beneficios sobre o control da glicosa (88, 89), hai algún outro estudo que indica que IF podería producir mellores resultados para a sensibilidade á insulina e para insulina en xaxún (31, 30, 90). Neste de *Jospe et al.*, IF consumiu menos fibra e máis proporción de ultraprocesados, polo que puido ser isto o que reducise o impacto favorable sobre a glicemia e a glicosa en xaxún. Pode ser, xa que logo, que a dieta mediterránea (que aconsella seleccionar comidas menos procesadas e de maior calidade) sexa unha intervención máis realista para mellorar o control da glicemia en caso de que o xaxún non se poida cumprir durante un longo período de tempo.

Así mesmo, IF e a dieta mediterránea foron asociados con reducións significativas de TAS aos 12 meses (maior que a que se observou na dieta paleolítica), o que pode deberse ben á maior perda de peso nestes dous grupos ou ben tamén ao aumento na inxesta de froita e verduras, que pode reducir de forma importante a presión arterial debido ao maior aporte de potasio e baixa concentración de sodio (o grupo de dieta paleolítica tomou menos hidratos de carbono, o que se podería interpretar como unha menor inxesta de froitas e verduras, que son alimentos ricos en potasio).

Un ano máis tarde, *Sadeghian et al.* (27) estableceron que non había diferenzas estatisticamente significativas entre un grupo de restrición calórica continua (CER) e unha dieta que simula o xaxún (FMD) en canto á perda de peso. Ademais, observaron unha maior perda de peso corporal, IMC e perímetro de cintura en CER en comparación con FMD, aínda que a diferenza non foi estatisticamente significativa. CER amosou unha maior redución do metabolismo basal, mentres que só se observaron cambios favorábeis na masa graxa, masa magra e resistencia á insulina en FMD. Por outra banda, e apuntando a favor de FMD, viuse un incremento significativo tanto de grelina como de NPY en CER, xa que a grelina estimula a inxesta de comida e diminúe o metabolismo basal.

Igualmente, *Schübel et al.* en 2018 (28) demostraron que a restrición intermitente (ICR) non exercía maiores efectos que a continua (CCR) no transcriptoma do tecido adiposo, biomarcadores circulantes, peso corporal ou volumes SAT e VAT en suxeitos obesos ou con sobrepeso. A glicosa foi unha excepción, xa que se observou unha maior diminución da mesma á semana 12 en CCR (a pesar de que foi en ICR onde se observou unha maior perda de peso). Non obstante, non houbo diferenzas significativas na concentración de glicosa entre CCR e grupo control nin entre ICR co grupo control, nin se volveron observar efectos diferentes entre os distintos grupos para este parámetro nas semanas 24 e 50. Polo tanto, dado o considerable número de veces que se tomaron medidas de todas as variábeis e sendo só nunha ocasión na que se contemplou esa diferenza na glicosa, carece de importancia e incluso se considerou que puido ser debida ao azar.

Ademais, non houbo diferenzas significativas na expresión de xenes preseleccionados implicados no metabolismo enerxético e de macronutrientes, sinalización de insulina, inflamación e factor de crecemento.

Por outra banda, ao contrario do que se describiron nalgúns estudos coma os de *Harvie et al.* (30, 31), nos que se observaran nos grupos de restrición intermitente diminucións de insulina (30, 31), resistencia á insulina (30, 31) e masa graxa total (30) cunha diferenza significativa cos grupos de dieta continua; neste ensaio de *Schübel et al.* non se viron esas diferenzas significativas entre os grupos de intervención. Aínda que se descoñece a causa exacta disto, un dos posibles motivos puido ser que os días de restrición calórica nos grupos de xaxún nos ensaios de *Harvie et al.* foron consecutivos, mentres que neste de *Schübel et al.* non. A pesares disto, e en vista doutros parámetros cardiometabólicos, os resultados tanto de *Harvie et al.* coma os de *Schübel et al.* son consistentes en que todos suxiren efectos similares de ICR e CCR.

Observouse, así mesmo, unha lixeira recuperación de peso en ICR (non en CCR), ademais dun repuntamento en SAT, aínda que sen diferenzas significativas entre ICR e CCR en peso corporal, perímetro cintura nin volumes SAT ou VAT. A pesar da recuperación de peso en ICR, os resultados deste estudo sosteñen que CCR e o xaxún en forma de 5:2 son igualmente viables e beneficiosos en individuos con obesidade. Non menos importante, a diminución da adherencia á dieta 5:2 supón que este método é factible para unha perda de peso inicial, mentres que a longo prazo este enfoque podería quedar reservado para un grupo máis restrinxido de suxeitos. Ao mesmo tempo, propoñen tamén un esquema de xaxún 6:1 para o mantemento de peso unha vez alcanzado o obxectivo do seu descenso, para que non sexa necesario o cumprimento de dous días de xaxún á semana.

No mesmo ano que *Schübel et al.* e contradicindo os resultados dos estudos que vimos de describir, *Byrne et al.* (13) confirmaron a súa hipótese de que a restrición enerxética intermitente (INT) resultaría, en comparación cunha restrición calórica continua (CON), nunha maior perda de peso e masa graxa, sen maiores perdas de masa magra (tendo os dous grupos unha dose restrición enerxética equivalente). Ademais, a pesares de haber unha maior perda de peso en INT, este grupo diminuíu en menor medida o metabolismo basal, cunha diferenza significativa con respecto a CON. Por outra banda, aínda que os dous grupos recuperaron peso despois da intervención, a perda de peso total aos seis meses de seguimento foi, de media, 8.1 kg maior en INT que en CON, de forma que nese momento o grupo CON non presentou unha perda de peso significativa con respecto ao comezo do estudo, mentres que INT si.

Esta maior perda de peso no grupo INT contrasta, como se mencionou, coa maior parte doutros estudos previos, que non reportaron apenas ningunha vantaxe de INT sobre CON. A razón que máis aprobación recibiu foi o propio deseño do programa de intervención do estudo, que inclúe o establecemento de períodos de inxesta normocalórica alternados cos de restrición calórica, de xeito que se empregan períodos de distinta inxesta enerxética. Esta estrutura foi sinalada, pois, como unha posible medida necesaria para optimizar os efectos do xaxún intermitente. Con todo, convén destacar que, por unha banda, neste estudo os participantes recibiron a comida que debían consumir e foron estritamente controlados ao longo do estudo; e por outra banda, que este ensaio contou cun número moi reducido de participantes (n=51).

Seguindo nesta liña, *Harvie et al.* en 2013 (30) demostraron no seu ensaio que, a curto prazo, a restrición enerxética intermitente é superior á continua en canto a melloras na sensibilidade á insulina e perda de masa graxa. Así mesmo, a maior redución da resistencia á insulina con IECR (grupo de restrición enerxética e de hidratos de carbono) en comparación con DER (restrición diaria) é congruente coa maior redución de adiposidade neste primeiro grupo.

Por outra banda, aínda que a restrición enerxética en IECR e DER era dun 25% e en IECR + PF (grupo de xaxún intermitente con libre consumo de proteínas e graxas) dun 15%, este último grupo sufriu unha maior redución de masa graxa que DER, e isto pode ter que ver coa adherencia aos plans dietéticos, xa que aínda que no primeiro mes a adherencia nos tres grupos foi alta e similar, aos tres meses en IECR e IECR + PF foi dun 70% mentres que en DER dun 39%. Mais o maior éxito nas dietas intermitentes non só radica nesta maior adherencia, senón tamén na inesperada restrición enerxética e de hidratos de carbono que se viu igualmente nos días de non xaxún. As inxestas durante estes días en IECR e IECR + PF foron comparábeis coas que realizaban os participantes do grupo DER, polo tanto, pódese concluír que a dieta intermitente non leva a un consumo excesivo de alimentos nos días de non xaxún.

Harvie et al. no 2011 (31) atopáronse con que tanto a restrición continua (CER) como a intermitente (IER) alcanzaron de forma similar perdas de peso e melloras en parámetros de risco para o cancro, diabetes e enfermidades cardiovasculares, así como reducións da insulina en xaxún, resistencia á insulina, leptina, relación leptina:adiponectina, lípidos plasmáticos ou presión sanguínea., aínda que foron máis pronunciados en IER.

Os dous grupos demostraron boa adherencia e perda de peso aos 6 meses, podendo ser isto un reflexo da motivación dos participantes, alentada, en parte, pola constante monitorización que tiveron ao longo do estudo, xunto con abundantes conversas motivacionais que se levaron a cabo. Por outra banda, resulta importante destacar que IER non levou a un maior consumo de comida nos días de non xaxún, e que houbo un 4.8% de suxeitos de IER que presentaron síntomas como falta de enerxía, dor de cabeza e arrefriados.

Da súa parte, *Conley et al.* en 2017 (32) realizaron o primeiro estudo no que empregaban o xaxún intermitente en homes de idades máis avanzadas (de entre 55 e 75 anos), chegando á conclusión de que a forma de xaxún 5:2 era unha estratexia de perda de peso factible, ben tolerada e eficaz, pero non superior á restrición calórica continua. As dúas dietas foron ben toleradas e cunha boa adherencia, e supuxeron unha redución do perímetro de cintura e presión

sanguínea. Non se observaron cambios nos niveis de lípidos nin de glicosa, mais estes niveis xa estaban en valores dentro da normalidade ao comezo do estudo.

5. CONCLUSIÓNS

A partir dos resultados obtidos ao realizar esta revisión, podemos establecer as seguintes conclusións:

- 1) O xaxún intermitente é un método eficaz para a perda de peso en pacientes con obesidade e produce melloras na composición corporal, mais a maioría dos estudos conclúen que estes cambios son similares aos que se dan coa restrición enerxética continua, polo que se pode considerar como unha estratexia alternativa pero non superior.
- 2) O xaxún intermitente tamén produce unha mellora dos parámetros cardiometabólicos como a glicosa ou o perfil lipídico, pero estas melloras non son maiores que no caso da restrición continua.
- 3) O xaxún intermitente pode chegar a provocar certos efectos secundarios como dor de cabeza, cansazo ou síntomas de arrefriado, mais estes efectos adversos foron percibidos nunha cantidade reducida de estudos. Así, son necesarias máis investigacións para comprobar a completa tolerabilidade deste réxime, se ben é considerado xa un método seguro.
- 4) Parece que, a longo prazo, o xaxún intermitente ten unha discreta tendencia a asociarse cunha maior adherencia que a restrición continua, mais son moi poucos os estudos que avalían esta variábel e podemos atopar incluso datos contraditorios.
- 5) Son necesarios máis estudos que comparen o xaxún intermitente coa restrición calórica continua, pois os que se dispoñen ata a data teñen, na súa maioría, carencias considerábeis, como cortos períodos de seguimento que impiden unha correcta avaliación das xa comentadas seguridade e adherencia, reducido número de suxeitos incluídos nas investigacións ou escasa presenza de poboacións concretas como os suxeitos con peso corporal dentro dos límites da normalidade ou individuos de maior idade. Así mesmo, algúns estudos proporcionáronlles a comida que debían consumir aos participantes, polo que non representan de forma fiel a realidade.
- 6) O exercicio físico xoga un papel clave na preservación de masa magra á hora de perder peso e na conservación da taxa de metabolismo basal.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Carranza QLI/Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión- Vol. 1 No. 3 2016 (Jul-Sep)
- (2) Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Medica + Studentconsult. 12th ed. Elsevier; 2014
- (3) Orr J, Davy B. Dietary Influences on Peripheral Hormones Regulating Energy Intake: Potential Applications for Weight Management. *Journal of the American Dietetic Association*. julio de 2005;105(7):1115-24.
- (4) Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. agosto de 2015;39(8):1188-96.
- (5) Gale SM, Castracane VD, Mantzoros CS. Energy Homeostasis, Obesity and Eating Disorders: Recent Advances in Endocrinology. *The Journal of Nutrition*. 1 de febrero de 2004;134(2):295-8.
- (6) MacLean PS, Bergouignan A, Cornier M-A, Jackman MR. Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. septiembre de 2011;301(3):R581-600.
- (7) Blomain ES, Dirhan DA, Valentino MA, Kim GW, Waldman SA. Mechanisms of Weight Regain following Weight Loss. *ISRN Obes*. 2013;2013:210524.
- (8) Harrison TR. Principios de medicina interna. McGraw-Hill Companies; 2019.
- (9) Gargallo, E., Casado, P. & Conthe, P. 2008. Obesidad y sobrepeso: criterios de intervención y tratamiento. *JANO*. Nº 1.716.
- (10) Sumithran P, Delbridge E, Kriketos A. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *The New England Journal of Medicine*. 2011;8.
- (11) Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, Garcia-Lago E, et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA*. 27 de junio de 2012;307(24):2627-34.
- (12) Larson DE, Ferraro RT, Robertson DS, Ravussin E. Energy metabolism in weight-stable postobese individuals. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de octubre de 1995;62(4):735-9.
- (13) 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*. febrero de 2018;42(2):129-38.
- (14) Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. octubre de 2015;73(10):661-74.
- (15) 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*. 15 de diciembre de 2012;303(12):E1397-1407.
- (16) Canicoba M. Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente. *Rev Nutr Clin Metab*. 15 de octubre de 2020;3(2):87-94.
- (17) Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric

- restriction in adults with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. septiembre de 2016;24(9):1874-83.
- (18) 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 (Silver Spring)*. julio de 2013;21(7):1370-9.
- (19) Arguin H, Dionne IJ, Sénéchal M, Bouchard DR, Carpentier AC, Ardilouze J-L, et al. Short- and long-term effects of continuous versus intermittent restrictive diet approaches on body composition and the metabolic profile in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*. agosto de 2012;19(8):870-6.
- (20) 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*. 12 de noviembre de 2013;12(1):146.
- (21) Coutinho SR, Halset EH, Gåsbakk S, Rehfeld JF, Kulseng B, Truby H, et al. Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: A randomized control trial. *Clin Nutr*. junio de 2018;37(3):815-23.
- (22) Steger FL, Donnelly JE, Hull HR, Li X, Hu J, Sullivan DK. Intermittent and continuous energy restriction result in similar weight loss, weight loss maintenance, and body composition changes in a 6 month randomized pilot study. *Clin Obes*. abril de 2021;11(2):e12430.
- (23) 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 (Lond)*. octubre de 2019;43(10):2028-36.
- (24) Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. diciembre de 2018;37(6 Pt A):1871-8.
- (25) Mc K, Cm K, S B, Jf T, Ka V. Intermittent fasting combined with calorie restriction is effective for weight loss and cardio-protection in obese women. *Nutrition journal [Internet]*. 21 de noviembre de 2012 [citado 28 de marzo de 2021];11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23171320/>
- (26) Jospe MR, Roy M, Brown RC, Haszard JJ, Meredith-Jones K, Fangupo LJ, et al. Intermittent fasting, Paleolithic, or Mediterranean diets in the real world: exploratory secondary analyses of a weight-loss trial that included choice of diet and exercise. *Am J Clin Nutr*. 1 de marzo de 2020;111(3):503-14.
- (27) Sadeghian M, Hosseini SA, Zare Javid A, Ahmadi Angali K, Mashkournia A. Effect of Fasting-Mimicking Diet or Continuous Energy Restriction on Weight Loss, Body Composition, and Appetite-Regulating Hormones Among Metabolically Healthy Women with Obesity: a Randomized Controlled, Parallel Trial. *Obes Surg*. 9 de enero de 2021;
- (28) 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*. 1 de noviembre de 2018;108(5):933-45.

- (29) Sundfør TM, Tonstad S, Svendsen M. Effects of intermittent versus continuous energy restriction for weight loss on diet quality and eating behavior. A randomized trial. *Eur J Clin Nutr.* julio de 2019;73(7):1006-14.
- (30) Harvie M, Wright C, Pegington 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.* 28 de octubre de 2013;110(8):1534-47.
- (31) Harvie MN, Pegington 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 randomized trial in young overweight women. *Int J Obes.* mayo de 2011;35(5):714-27.
- (32) 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: Intermittent fasting: A new weight loss approach? *Nutr Diet.* febrero de 2018;75(1):65-72.
- (33) Taylor RW, Roy M, Jospe MR, Osborne HR, Meredith-Jones KJ, Williams SM, et al. Determining how best to support overweight adults to adhere to lifestyle change: protocol for the SWIFT study. *BMC Public Health.* 4 de septiembre de 2015;15:861.
- (34) Obesidad y sobrepeso [Internet]. Who.int. [citado el 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- (35) Caixàs A, Villaró M, Arraiza C, Montalvá J-C, Lecube A, Fernández-García J-M, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) sobre la continuidad asistencial en obesidad entre Atención Primaria y Unidades Especializadas Hospitalarias 2019. *Medicina Clínica.* septiembre de 2020;155(6):267.e1-267.e11.
- (36) Rodrigo-Cano S. Causas y tratamiento de la obesidad. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria.* 2018;(4):87-92.
- (37) Products - health E stats - prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults Aged 20 and Over: United States, 1960–1962 through 2017–2018 [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity-adult-17-18/obesity-adult.htm>
- (38) Resultados P. Encuesta Nacional de Salud. España 2017 [Internet]. Gob.es. [citado el 21 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf
- (39) Lenard NR, Berthoud H-R. Central and Peripheral Regulation of Food Intake and Physical Activity: Pathways and Genes. *Obesity.* diciembre de 2008;16(S3):S11-22.
- (40) O'Rourke RW. Metabolic Thrift and the Genetic Basis of Human Obesity. *Annals of Surgery.* abril de 2014;259(4):642-8.
- (41) McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 10 de diciembre de 2009;49(10):868-913.
- (42) Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle Modification for Obesity: New Developments in Diet, Physical Activity, and Behavior Therapy. *Circulation.* 6 de marzo de 2012;125(9):1157-70.

- (43) Marchesini Reggiani G, Dalle Grave R, Centis E, Marzocchi R, El Ghoch M. Major factors for facilitating change in behavioral strategies to reduce obesity. *PRBM*. octubre de 2013;101.
- (44) Farr OM, Li CR, Mantzoros CS. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. *Metabolism*. mayo de 2016;65(5):699-713.
- (45) Barsh GS, Schwartz MW. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet*. agosto de 2002;3(8):589-600.
- (46) Sumithran P, Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clinical Science*. 1 de febrero de 2013;124(4):231-41.
- (47) Vilaplana M. Dietas hipocalóricas. *Offarm*. 2005;24(1):60-7.
- (48) Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in Energy Expenditure Resulting from Altered Body Weight. *N Engl J Med*. 9 de marzo de 1995;332(10):621-8.
- (49) Ravussin E, Bogardus C. Relationship of genetics, age, and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de mayo de 1989;49(5):968-75.
- (50) Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MÁ, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. Abordaje clínico integral SEEN de la obesidad en la edad adulta: resumen ejecutivo. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl)*. 2021;68(2):130-6.
- (51) Gargallo Fernández M, Basulto Maset J, Breton Lesmes I, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J, et al. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). Methodology and executive summary (I/III). *Nutr Hosp*. 2012;27(3):789-99.
- (52) Ello-Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH, Beach AM, Rolls BJ. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year-long trial comparing 2 weight-loss diets. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de junio de 2007;85(6):1465-77.
- (53) Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, Delzenne NM, et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clinical Nutrition*. agosto de 2017;36(4):917-38.
- (54) Freiburger E, Goisser S, Porzel S, Volkert D, Kemmler W, Sieber C, et al. Sarcopenic obesity and complex interventions with nutrition and exercise in community-dwelling older persons – a narrative review. *CIA*. agosto de 2015;1267.
- (55) Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: implications for sarcopenic obesity: *Nutrition Reviews*©, Vol. 68, No. 7. *Nutrition Reviews*. 25 de junio de 2010;68(7):375-88.
- (56) Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. marzo de 2017;64:15-22.
- (57) Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P. Diet or Exercise Interventions vs Combined Behavioral Weight Management Programs: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct Comparisons. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 1 de octubre de 2014;114(10):1557-68.

- (58) Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, Hoffmann G. Impact of Different Training Modalities on Anthropometric and Metabolic Characteristics in Overweight/Obese Subjects: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Earnest CP, editor. PLoS ONE. 17 de diciembre de 2013;8(12):e82853.
- (59) Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma Ghrelin Levels after Diet-Induced Weight Loss or Gastric Bypass Surgery. N Engl J Med. 23 de mayo de 2002;346(21):1623-30.
- (60) Essah PA, Levy JR, Sistrun SN, Kelly SM, Nestler JE. Effect of weight loss by a low-fat diet and a low-carbohydrate diet on peptide YY levels. Int J Obes. agosto de 2010;34(8):1239-42.
- (61) Chearskul S, Delbridge E, Shulkes A, Proietto J, Kriketos A. Effect of weight loss and ketosis on postprandial cholecystokinin and free fatty acid concentrations. The American Journal of Clinical Nutrition. 1 de mayo de 2008;87(5):1238-46.
- (62) de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O. Decreased Basal Levels of Glucagon-Like Peptide-1 after Weight Loss in Obese Subjects. Ann Nutr Metab. 2007;51(2):134-8.
- (63) Bray GA, Smith SR, DeJonge L, de Souza R, Rood J, Champagne CM, et al. Effect of diet composition on energy expenditure during weight loss: the POUNDS LOST Study. Int J Obes. marzo de 2012;36(3):448-55.
- (64) Wang G-J, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. The Lancet. febrero de 2001;357(9253):354-7.
- (65) Dulloo AG, Jacquet J, Montani J-P, Schutz Y. Adaptive thermogenesis in human body weight regulation: *more of a concept than a measurable entity?*: Adaptive thermogenesis in humans. Obes Rev. diciembre de 2012;13:105-21.
- (66) Byrne NM, Hills AP. Biology or Behavior: Which Is the Strongest Contributor to Weight Gain? Curr Obes Rep. 1 de marzo de 2013;2(1):65-76.
- (67) de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. Longo DL, editor. N Engl J Med. 26 de diciembre de 2019;381(26):2541-51.
- (68) Wei M, Brandhorst S, Shelehchi M, Mirzaei H, Cheng CW, Budniak J, et al. Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease. Sci Transl Med. 15 de febrero de 2017;9(377):eaai8700.
- (69) Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. BMJ Case Reports. 9 de octubre de 2018;bcr-2017-221854.
- (70) Uzhova I, Fuster V, Fernández-Ortiz A, Ordovás JM, Sanz J, Fernández-Friera L, et al. The Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease. Journal of the American College of Cardiology. octubre de 2017;70(15):1833-42.
- (71) Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects—A Narrative Review of Human and Animal Evidence. Behavioral Sciences. 19 de enero de 2017;7(4):4.
- (72) de Groot S, Pijl H, van der Hoeven JJM, Kroep JR. Effects of short-term fasting on cancer treatment. J Exp Clin Cancer Res. diciembre de 2019;38(1):209.

- (73) Katsarou AL, Katsilambros NL, Koliaki CC. Intermittent Energy Restriction, Weight Loss and Cardiometabolic Risk: A Critical Appraisal of Evidence in Humans. *Healthcare*. mayo de 2021;9(5):495.
- (74) Heymsfield SB, Harp JB, Reitman ML, Beetsch JW, Schoeller DA, Erondun N, et al. Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de febrero de 2007;85(2):346-54.
- (75) Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun D-H, Dixit VD, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radical Biology and Medicine*. marzo de 2007;42(5):665-74.
- (76) Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de enero de 2005;81(1):69-73.
- (77) Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting Involve Adipose Tissue Modulations. *Obesity*. noviembre de 2010;18(11):2152-9.
- (78) Guo W, Kawano H, Piao L, Itoh N, Node K, Sato T. Effects of Aerobic Exercise on Lipid Profiles and High Molecular Weight Adiponectin in Japanese Workers. *Intern Med*. 2011;50(5):389-95.
- (79) Stasiulis A, Mockiene A, Vizbaraite D, Mockus P. Aerobic exercise-induced changes in body composition and blood lipids in young women. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(2):129-34.
- (80) Halberg N, Henriksen M, Söderhamn N, Stallknecht B, Ploug T, Schjerling P, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *Journal of Applied Physiology*. diciembre de 2005;99(6):2128-36.
- (81) Varady KA, Lamarche B. Lipoprint Adequately Estimates LDL Size Distribution, but not Absolute Size, Versus Polyacrylamide Gradient Gel Electrophoresis. *Lipids*. diciembre de 2011;46(12):1163-7.
- (82) Klempel MC, Bhutani S, Fitzgibbon M, Freels S, Varady KA. Dietary and physical activity adaptations to alternate day modified fasting: implications for optimal weight loss. *Nutr J*. diciembre de 2010;9(1):35.
- (83) Tinsley GM, La Bounty PM. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutr Rev*. octubre de 2015;73(10):661-74.
- (84) Seimon RV, Roekenes JA, Zibellini J, Zhu B, Gibson AA, Hills AP, et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. *Molecular and Cellular Endocrinology*. diciembre de 2015;418:153-72.
- (85) Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, Smith JV, Martin CK, Rood JC, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis*. marzo de 2009;203(1):206-13.
- (86) Mellberg C, Sandberg S, Ryberg M, Eriksson M, Brage S, Larsson C, et al. Long-term effects of a Palaeolithic-type diet in obese postmenopausal women: a 2-year randomized trial. *Eur J Clin Nutr*. marzo de 2014;68(3):350-7.

- (87) Boers I, Muskiet FA, Berkelaar E, Schut E, Penders R, Hoenderdos K, et al. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids Health Dis.* diciembre de 2014;13(1):160.
- (88) Huo R, Du T, Xu Y, Xu W, Chen X, Sun K, et al. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* noviembre de 2015;69(11):1200-8.
- (89) Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 de marzo de 2013;97(3):505-16.
- (90) Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Translational Research.* octubre de 2014;164(4):302-11.