

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**EL AYUNO INTERMITENTE EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 A NIVEL MUNDIAL**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médica de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Luis Roberto Salazar Luna
Cristian Eduardo Velásquez León**
Médico y Cirujano

Ciudad de Guatemala, Guatemala, octubre de 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

Los estudiantes:

1. LUIS ROBERTO SALAZAR LUNA 201409323 2922535160101
2. CRISTIAN EDUARDO VELÁSQUEZ LEÓN 201440759 2316291330101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**EL AYUNO INTERMITENTE EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 A NIVEL MUNDIAL**

Trabajo asesorado por la Dra. Lissette Carmely Torres Salazar y revisado por el Dr. Oscar Hugo Machuca Coronado, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el trece de octubre del dos mil veinte



C. César Oswaldo García García
Coordinador



Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. LUIS ROBERTO SALAZAR LUNA 201409323 2922535160101
2. CRISTIAN EDUARDO VELÁSQUEZ LEÓN 201440759 2316291330101

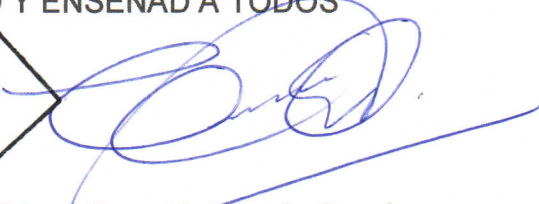
Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**EL AYUNO INTERMITENTE EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 A NIVEL MUNDIAL**

El cual ha sido revisado y aprobado como profesor (a) de esta Coordinación: **Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro** y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el trece de octubre del año dos mil veinte.



“... Y ENSEÑAD A TODOS”


Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador


Guatemala, 13 de octubre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informamos que nosotros:

1. LUIS ROBERTO SALAZAR LUNA
2. CRISTIAN EDUARDO VELÁSQUEZ LEÓN



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

**EL AYUNO INTERMITENTE EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 A NIVEL MUNDIAL**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

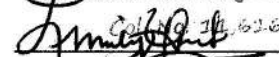
Asesora: Dra. Lissette Carmely Torres Salazar

Revisor: Lic. Oscar Hugo Machuca Coronado

Reg. de personal 20040118

Dra. Lissette C. Torres S.

Medicina Interna y Diabetes



Lic. Oscar Hugo Machuca

Biólogo

Colegiado No. 4890

AGRADECIMIENTO

Lic. Oscar Hugo Machuca

Por dirigir la elaboración de esta monografía con admirable vocación y dedicación, sin importar las condiciones que sucedieron durante las cuales se tuvo que realizar.

Dra. Lissette Carmely Torres

Por el apoyo, y la dedicación a compartimos de su conocimiento a lo largo de nuestra formación como médicos.

Dra. María Estela Vásquez

Agradecemos su colaboración para que este trabajo fuera llevado a cabo de la mejor forma.

ÍNDICE

Prólogo	
Introducción	i
Planteamiento del problema	iii
Objetivos	v
Métodos y técnicas	vii
Contenido temático	
Capítulo 1. Alteraciones metabólicas en la diabetes mellitus tipo 2	1
Capítulo 2. Consecuencias metabólicas del ayuno intermitente	15
Capítulo 3. Ayuno intermitente en la terapia de la diabetes mellitus tipo 2	27
Capítulo 4. Análisis	35
Conclusiones	37
Recomendaciones	41
Referencias bibliográficas	43
Anexos	51



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

En esta monografía se presenta una recopilación de las publicaciones sobre el ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a nivel mundial. Se abordan aspectos fisiológicos, fisiopatológicos y terapéuticos encontrados en la información disponible y de publicación en los últimos 10 años sobre la utilización del ayuno intermitente pacientes diabéticos.

La estructuración de la monografía se presenta en cuatro capítulos de la siguiente manera: capítulo 1, alteraciones metabólicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2; donde se proporciona al lector características fisiopatológicas de la enfermedad, las cuales será necesario conocer para poder comprender lo expuesto en el resto del documento. Capítulo 2, consecuencias metabólicas del ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, en el que se describe los mecanismos desarrollados en respuesta al estado de ayuno en pacientes diabéticos.

En el capítulo 3, consecuencias metabólicas del ayuno intermitente como terapia médica y nutricional en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se aborda al ayuno intermitente como parte de la estrategia terapéutica en tales pacientes; se culmina en el capítulo 4 con un análisis de la información presentada.

La finalidad de la monografía es debatir sobre el ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a nivel mundial. Debido a que esta enfermedad que cada día afecta más a la población aún carece de un abordaje terapéutico que incluya una terapia medica nutricional que logre el control de la enfermedad a largo plazo.

Lisette Carmely Torres
Médico Internista y Diabetóloga

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad cuya prevalencia a nivel mundial se ha triplicado durante los últimos 20 años. Para el año 2000 se estimaban 151 millones de personas con diabetes, mientras que en la actualidad la población afectada es de aproximadamente 463 millones de personas en todo el mundo. Esta enfermedad además se asocia a muchas comorbilidades y complicaciones que aumentan el daño causado a la salud del individuo; así como un incremento en el gasto en servicios de salud generado por su tratamiento y sus complicaciones asociadas¹⁻³.

A pesar de la amplia gama de opciones terapéuticas farmacológicas disponibles para la diabetes mellitus tipos 2, los cambios en el estilo de vida que incluyen una dieta saludable y la realización de actividad física siguen siendo las intervenciones con mayor impacto en la salud de los pacientes. La Academia Nacional de Medicina y la Asociación Americana de la Diabetes de EE. UU, denominan terapia médica nutricional, al tratamiento de una enfermedad o afección mediante modificaciones en la ingesta de nutrientes o alimentos. Esta definición incluye diferentes tipos de modificaciones y modalidades en la dieta de los individuos. La gran mayoría de dietas que hasta ahora han sido prescritas como opciones de terapia médica nutricional en pacientes diabéticos han sido fundamentadas en una restricción calórica. Sin embargo, por diversas razones esta intervención muchas veces ha resultado inefectiva en el manejo de tales pacientes¹⁻⁴.

El ayuno intermitente ha despertado un creciente interés como una terapia médica nutricional en la comunidad científica relacionada con el cuidado de la diabetes, debido a que en los últimos años se han publicado múltiples estudios en los cuales se han expuesto efectos beneficiosos de esta estrategia en la salud, el envejecimiento y la enfermedad. Esta intervención se enfoca en delimitar una ventana temporal durante el cual un individuo debería de alimentarse permaneciendo el resto del día en ayuno. El tiempo en el cual los individuos realizan una restricción de ingesta de alimentos (ayuno) sucede durante un periodo determinado de tiempo, siendo usualmente de entre 16 a 24 horas. Este es el periodo necesario para que se inicien las respuestas metabólicas responsables de los efectos mencionados^{4,5}.

En esta investigación documental se debate como es el ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a nivel mundial. Se realizó una recopilación de las publicaciones sobre el ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, del año 2010 al 2020 a nivel global. En las estrategias de búsqueda se utilizaron bases de información de HINARI, PubMed, BIREME, Google Scholar, biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC; se utilizaron los descriptores DeCS: “diabetes mellitus tipo 2”, “resistencia a la insulina” y “ayuno intermitente”; y MeSH: “diabetes mellitus, type 2”, “*insulin resistance*” e “*intermittent fasting*”. El operador booleano “AND” se utilizó para buscar publicaciones con varios términos a la vez.

En el primer capítulo de la monografía se exponen las alteraciones metabólicas que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2; en el siguiente capítulo se describen las respuestas fisiológicas al ayuno intermitente; se concluye a través de un análisis sobre las consecuencias metabólicas de esta intervención al aplicarse como terapia médica nutricional en tales pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se estimaba que en 2010 existían en el mundo alrededor de 285 millones de pacientes con diabetes, cifra que se estima aumentar a 438 millones para 2030. El control inadecuado de la hiperglucemia que presenta en la diabetes mellitus tipo 2 se asocia a muchas comorbilidades como ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores entre otras complicaciones. Se estima que en 2015 la diabetes fue la causa directa de 1.6 millones de muertes y otros 2.2 millones de muertes estuvieron relacionadas con ella. Es evidente que pesar del constante desarrollo de nuevas terapias farmacológicas para la diabetes mellitus tipo 2, no se ha podido detener esta creciente morbi-mortalidad, y consiguientes gastos en salud generados por esta patología a nivel mundial; especialmente en países en desarrollo que cuentan con sistemas de salud deficientes^{1,2}.

La Asociación Americana de la diabetes establece que para el adecuado control de la glicemia en pacientes diabéticos y prediabéticos que también padecen obesidad, es necesaria una intervención multidisciplinaria que incluya una alimentación saludable, la realización de actividad física y terapia conductual para alcanzar y mantener una pérdida $\geq 5\%$ del peso corporal. Se han propuesto modelos de patrones de alimentación saludable en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (terapia médica nutricional), sin embargo, no existe suficientes resultados que respalden la efectividad de estos modelos en esta población específica. Por esto, se han investigado diferentes modalidades de terapia medica nutricional como el ayuno entre muchos⁴.

A nivel mundial, aunque el ayuno ha sido tema de investigación desde hace un siglo, fue hasta hace una década que se han publicado varios estudios clínicos y preclínicos en los cuales se han expuesto los efectos del ayuno intermitente en la salud, el envejecimiento y la enfermedad; a partir de lo cual ha surgido un gran interés en el campo de investigación médica internacional sobre como el ayuno intermitente pueda incluirse en el tratamiento del paciente diabético e incluso como estrategia preventiva para la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente prediabético y obeso. El posible beneficio del ayuno se ha visto dentro de sus efectos fisiológicos en la señalización genética, el metabolismo de grasa, la tasa metabólica basal y en su efecto sobre el hambre⁶.

La práctica del ayuno intermitente ha ganado popularidad en los últimos años. Diversas publicaciones han descrito una mejoría en las alteraciones metabólicas que conducen al desarrollo y caracterizan a la diabetes mellitus tipo 2, por lo que el ayuno intermitente plantea ser

una potencial intervención efectiva al utilizarse como terapia médica nutricional en el abordaje los estos pacientes.

En nuestro país la prevalencia de diabetes mellitus, las complicaciones secundarias a la enfermedad, y los gastos en servicios de salud necesarios para su tratamiento; siguen en aumento. Lo cual evidencia que las estrategias actuales para la prevención y control de la enfermedad no son efectivas, por lo tanto, es necesario el desarrollo e implementación de alternativas, siendo una opción prometedora el ayuno intermitente.

En Guatemala no se han realizado estudios que aborden al ayuno intermitente como terapia médica nutricional en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La presente investigación documental servirá de base para la realización de nuevos estudios que demuestren los efectos del ayuno intermitente y su aplicación en la terapia y prevención de dicha enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general

Debatir como es el ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, a nivel mundial.

Objetivos específicos

1. Explicar las alteraciones metabólicas que presentan los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
2. Explicar las consecuencias metabólicas del ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
3. Argumentar las consecuencias metabólicas del ayuno intermitente como terapia médica y nutricional en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

MÉTODO Y TÉCNICAS

Se inició la investigación con la formulación de idea principal de investigación. Luego se realizó una búsqueda de información preliminar y la elaboración del árbol de problemas, como base para la definición del título de la investigación “El ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a nivel mundial”. Posteriormente, se realizó una búsqueda de información relevante para la elaboración del planteamiento del problema y la creación del bosquejo de la monografía. El proceso finalizó con la revisión detallada de las publicaciones y la incorporación de la información pertinente en cada capítulo. El siguiente paso fue la selección y recopilación de información por medio de la revisión de fuentes para investigación documental como son: material bibliográfico, videográfico, y literatura en bibliotecas virtuales científicas, así como entrevistas a profesionales expertos en el tema investigado. Se utilizaron estudios cuantitativos, cualitativos y mixtos, extraídos de los siguientes motores de búsqueda: HINARI, PubMed, BIREME, Google Scholar, biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC. Para la búsqueda se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) así como sus equivalentes en los Medical Subject Headings (MeSH), Los sitios que se utilizaron para estandarizar los términos fueron: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/> y sus términos equivalentes en inglés <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>. La información registrada se organizó en tablas. En el anexo 1 se muestran los términos de búsqueda y los artículos utilizados, según el motor de búsqueda. En el anexo 2 se muestran los artículos utilizados según nivel de evidencia; y en el anexo 3 se presenta la literatura gris utilizada (ver anexos).

La información se organizó utilizando fichas bibliográficas, las cuales se ordenaron por colores con base en los datos contenidos y su posible utilización en el desarrollo de la monografía. Las fichas color verde contenían información para el primer capítulo, las fichas con color amarillo para el segundo capítulo y las fichas color naranja para el tercer capítulo.

Posteriormente, se desarrolló el guion preliminar de la investigación a través de la lectura y análisis de la información compilada. Se elaboró un bosquejo con el detalle de la estructura y temas que debían ser abordados en cada capítulo de la monografía. Se desarrollaron todos los elementos requeridos dentro de la investigación documental.

CAPÍTULO 1. ALTERACIONES METABÓLICAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

SUMARIO

- **Generalidades de diabetes mellitus 2**
- **Epidemiología y factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2**
- **Regulación de la glucosa plasmática**
- **Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina.**

En este capítulo se presentan los elementos básicos sobre las alteraciones metabólicas de la diabetes mellitus. Se abordará de manera concisa la clasificación de la enfermedad, la epidemiología; factores de riesgo; la homeostasis de la glucosa; y como esta se ve alterada conforme se desarrolla la diabetes mellitus tipo 2. Este capítulo es la base para comprender de forma más precisa los efectos del ayuno intermitentes, los cuales serán abordados en los siguientes capítulos.

1.1 Generalidades de diabetes mellitus

El término diabetes mellitus hace referencia a un grupo de desórdenes metabólicos que comparten el fenotipo de hiperglicemia. Estos son clasificados con base en el mecanismo patogénico que conduce a tal condición, siendo actualmente considerados cuatro grupos: diabetes mellitus tipo 1, que resulta de la destrucción autoinmune de los islotes pancreáticos; diabetes mellitus tipo 2, que se debe a la pérdida progresiva de la adecuada secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas, usualmente producida por resistencia a la insulina; diabetes gestacional, la cual se desarrolla en el segundo o tercer trimestre del embarazo; y el último grupo, engloba los tipos de diabetes que resultan de causas diferentes a las antes mencionadas (P. ej. Defectos genéticos, endocrinopatías, enfermedades del páncreas exocrino y efectos secundarios de fármacos). En la mayoría de los casos el individuo atraviesa un espectro que va desde una tolerancia a la glucosa normal a una tolerancia a la glucosa alterada, que finaliza con la presentación de la enfermedad como tal^{3,4}.

1.2 Epidemiología y factores de riesgo de la diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica cuya prevalencia se ha triplicado durante los últimos 20 años a nivel mundial. Para el año 2000 se estimaban 151 millones de personas

con la enfermedad; mientras que en la actualidad la población afectada es de aproximadamente 463 millones de personas en todo el mundo. El porcentaje de individuos con diabetes mellitus se ha incrementado del 4.7% en 1980 al 9.3 % de la población total en el 2019 ^{1,2}.

Debido al aumento significativo de la prevalencia de la diabetes mellitus durante los últimos 20 años, las proyecciones sobre el número de personas que serán diagnosticadas con este padecimiento han tenido que ser ajustadas múltiples veces. En el 2010 se estimaba que para el año 2025 se registrarían 463 millones de personas afectadas por esta enfermedad. Sin embargo, este valor fue superado 5 años antes de lo estimado. Por ende, actualmente se proyecta que para el año 2030 habrán más de 578 millones de adultos con diabetes mellitus, estimación que se extiende a 700 millones para el 2045. En el 2017, el centro de control y prevención de enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) estimó que el 9.4% de la población estadounidense (30.2 millones de personas) padecía de diabetes y que el 34% de los adultos (110.5 millones de personas) se encontraban en un estado prediabético. Más preocupante aun es que el 25% de los individuos con la enfermedad en EE. UU. y 50% a nivel mundial, no han sido diagnosticados. Este diagnóstico tardío aumenta el riesgo en estas personas de padecer complicaciones posteriores^{2,3}. El gasto sanitario para el control y tratamiento de la diabetes a nivel mundial alcanza la cifra de 760.000 millones de USD anuales según cálculos generados por la Federación Internacional de la Diabetes^{1,2}.

La diabetes incrementa el riesgo de mortalidad temprana por diversas causas. Según estimaciones de la Federación internacional de la Diabetes, alrededor de 4.2 millones de adultos fallecerían en 2019 como consecuencia de la diabetes y sus complicaciones. A nivel mundial, el 11.3% de las muertes están causadas por la diabetes. Casi la mitad de estos decesos se producen en personas menores de 60 años ²⁻⁴.

La etiología de la diabetes mellitus ha sido exhaustivamente investigada. Actualmente se conoce que la causa es de carácter multifactorial, interviniendo factores genéticos, sociales, socioeconómicos, demográficos, ambientales y dietéticos. La diabetes mellitus tipo 2 tiene un componente genético muy sólido. En estudios realizados en gemelos idénticos se determinó que la probabilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2 en ambos individuos es del 70 al 90%. Los hijos de padres diabéticos tienen un riesgo del 40% de padecer esta enfermedad. Esta patología es considerada de origen poligénico, teniendo la afección de diversos genes entre los cuales cabe destacar *el gen 2 parecido al factor de transcripción 7, calpain 10, PPARγ, KCJN11, gen de adiponectina, IRS-1 y genes de insulina*. La etnia es de particular importancia para países latinoamericanos ya que, según la CDC, los hispanos tienen una prevalencia de 13% de diabetes mellitus tipo 2, el segundo porcentaje más alto de grupos humanos con el padecimiento de esta

enfermedad, después de los indígenas Norte Americanos. Ese valor es 4% más alto que la población caucásica no hispana ^{1,3}.

Los estilos de vida relacionados con una ingesta calórica mayor a la necesaria, alto consumo de alimentos procesados y el sedentarismo; así como la progresiva urbanización, son importantes factores que contribuyen al aumento de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la sociedad actual. Un dato de mucho interés es la prevalencia de obesidad en el mundo, la cual se ha triplicado en un período de 41 años (1975 a 2016), un aumento similar a lo acontecido con la diabetes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), “en 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos” ⁴. De igual forma, se identifica un incremento en los registros de personas con diabetes mellitus tipo 2 en zonas urbanas (prevalencia de 10.2%) en comparación con los habitantes en áreas rurales (prevalencia de 7.2%). Sin embargo, esta diferencia empieza a minimizarse ya que se ha reportado un incremento progresivo de la prevalencia en zonas rurales².

La Federación Internacional de la Diabetes estimó para el año 2019, específicamente para las regiones del sur y centro de América (región en conjunto denominada por la FID como SAAC) un total de 33.9 millones de adultos de entre 20 y 79 años (10.1% de la población) con tolerancia anormal a la glucosa. Con base en este dato se calcula que el 9.4% de dicha población padezca diabetes. Es preocupante que se estime un 42% (13 millones) de los adultos de entre 20 y 79 años para esta región, sin diagnosticar. Así mismo se calculó que aproximadamente el 85.5% de los adultos con diabetes vivían en entornos urbanos y el 87.5% viven en países de ingresos medios. La prevalencia de la diabetes fue mayor en mujeres (17.9 millones; 10.4%) en comparación con los datos registrados en hombres (13.8 millones; 8.4%). También se estimó que 243 200 muertes en adultos de entre 20 y 79 años en la región SAAC se produjeron como resultado de la diabetes o sus complicaciones (12.5% de mortalidad por todas las causas), con el mayor porcentaje (16.2%) en el grupo de edad de entre 50 y 59 años ².

Estos datos epidemiológicos a nivel mundial no difieren en mucho a los observados en Guatemala respecto a la diabetes mellitus tipo 2. En el año 2007 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá y la Organización Panamericana de la Salud realizaron una encuesta epidemiológica en el municipio de Villa Nueva (departamento de Guatemala), para determinar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial en adultos mayores de 19 años, y los factores de riesgo para ambas condiciones. En una muestra de 1397 personas se reportó que el 24.5% tenían antecedentes familiares conocidos de diabetes mellitus y la prevalencia de esta enfermedad fue de 8.4%. Un dato alarmante fue la prevalencia de glucosa alterada en ayuno e intolerancia a la glucosa que

fue de 23.6%. Es decir, que 447 de las 1397 personas incluidas en el estudio (32%) tenían algún trastorno del control de la glucosa ⁷.

En el año 2012 se realizó un estudio en 15 departamentos de Guatemala. La muestra estuvo constituida por 1517 personas mayores de 19 años, residentes del área urbana o rural. El objetivo del estudio fue determinar los factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la alteración de la glucemia preprandial, la cual nos indica una predisposición para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Los resultados registraron una glucosa alterada en ayuno (glucometría capilar mayor o igual a 100 mg/dL) en el 64% de la población estudiada, siendo el promedio en varones de 110 mg/dL y en mujeres de 118 mg/dL⁶. Estos datos son importantes ya que ponen de manifiesto que las alteraciones del control de la glucemia han presentado un aumento considerable en el país. Por lo tanto, se espera que la incidencia y prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en Guatemala siga en aumento^{8,9}.

Esta enfermedad que afecta casi 1 de cada 10 personas en el mundo debe de captar la atención de los investigadores para lograr desarrollar medidas que sean efectivas para la disminución su incidencia y las complicaciones de los casos ya prevalentes. Un aspecto importante de la diabetes mellitus tipo 2 es que se considera una enfermedad no curable. Sin embargo, hay suficiente evidencia para considerar dicho padecimiento como la fase tardía de una enfermedad progresiva que inicia con la resistencia a la insulina, y por ende, existe la posibilidad de prevenir y tratar la diabetes mellitus tipo 2 en sus fases tempranas^{1,2,6}.

1.3 Regulación de la glucosa plasmática

La homeostasis de la glucosa refleja la existencia de un balance entre la producción hepática de glucosa, y su captación y utilización en la producción periférica de energía a partir de este carbohidrato. El mantenimiento de este proceso, también llamado tolerancia a la glucosa, es un proceso sistémico altamente desarrollado que involucra la integración de muchos órganos. En términos generales, podríamos indicar que está determinado por un mecanismo de retroalimentación entre los islotes beta del páncreas, productores de insulina; y un gran número de tejidos sensibles a la insulina en los cuales el grado de la sensibilidad determina la magnitud de la respuesta de las células beta del páncreas. Estas células beta pancreáticas son centrales en el proceso homeostático, ya que ajustan de manera muy precisa la cantidad de insulina secretada, tanto para promover la captación de glucosa en el periodo posterior a la ingesta como para regular la producción de glucosa por el hígado durante el estado ayuno^{3,10,11}.

Este mecanismo de retroalimentación del control de la glicemia mantiene la glucosa plasmática a una concentración que permite proveer a los tejidos sensibles a insulina, el aporte

de glucosa necesario para el óptimo funcionamiento de estos, y a la vez evitar una elevación de dicha concentración por encima de lo necesario, es decir un estado de hiperglicemia. Está demostrado que mantener un estado hiperglucémico por un periodo prolongado produce alteraciones en diferentes tejidos que condicionan la aparición de aterosclerosis, glomerulopatía, retinopatía y neuropatía entre otras complicaciones, las cuales no se abordarán en esta monografía. Por el contrario, si la glicemia se mantiene por niveles subóptimos se condiciona a la aparición de otros daños como atrofia, apoptosis y necrosis^{3,10}.

Sin embargo, aunque las acciones de la insulina son de importancia central, una serie de redes de comunicación interórganos a través impulsos neurales, señales metabólicas y otras hormonas (p. ej., glucagón) participan en la integración del control del suministro y utilización de la glucosa. Una de estas redes que cabe destacar, es la que involucra a los órganos que regulan la glucosa y se comunican por mecanismos neurales y humorales con los depósitos de grasa y el musculo esquelético, los cuales producen moléculas y metabolitos que, aunque aún no se dilucida de manera clara la forma en la que actúan en la fisiología normal, se ha demostrado que su alteración tiene un rol en la fisiopatología de la resistencia a la insulina^{10,11}.

Durante el ayuno, las necesidades energéticas del cuerpo se suplen a través de la oxidación de ácidos grasos. Mientras que, el cerebro depende de la oxidación de la glucosa en este estado ya que no usa efectivamente los ácidos grasos. De hecho, la mayor parte de los requerimientos de glucosa de un adulto (alrededor de 2 mg/kg/min) sirven para abastecer principalmente al sistema nervioso central. Este requerimiento de glucosa en el estado de ayuno es proporcionado principalmente por las vías metabólicas de glucogenólisis y gluconeogénesis. Mientras que la gluconeogénesis involucra la producción hepática de glucosa por medio de precursores glucogénicos como *lactato*, *alanina* y *glicerol*; la glucogenólisis involucra la degradación de polímeros de glucosa que se han almacenado en las células hepáticas en la forma de glucógeno para liberar sus monómeros hacia el torrente sanguíneo. La regulación de estas dos vías metabólicas es controlada principalmente a través de los efectos ejercidos por las hormonas insulina y glucagón en diferentes tejidos. Este tema se describirá detalladamente en los siguientes capítulos^{10,12}.

La regulación de la glicemia durante el estado postprandial, en el cual abunda la glucosa proveniente de los alimentos, es controlada por la hormona insulina. La función de las células beta pancreáticas, secretoras de esta hormona, es controlada fundamentalmente por las concentraciones de glucosa en el plasma (glicemia). Los aumentos de glicemia son necesarios para la liberación de insulina por encima de los niveles basales, y otros estímulos tienen un efecto relativamente ineficaz para dicha liberación cuando la glicemia está en los niveles de ayuno (80-

100 mg/100 mL). Al hacer referencia a otros estímulos se incluyen los sustratos nutritivos, hormonas insulínótropas liberadas por el tracto gastrointestinal, y vías neuronales autónomas. Los estímulos neurales provocan un pequeño aumento en la secreción de insulina previo a la ingesta de alimentos. Esta estimulación neural de la secreción de insulina tiene lugar también durante la ingestión de las comidas y contribuye de forma significativa a la tolerancia de la glucosa¹¹.

La llegada del bolo alimenticio al intestino hace que las células endocrinas especializadas de la mucosa intestinal liberen *péptidos insulínótropos*, el *GIP* (del inglés: *glucose-dependent insulintropic polypeptide*) y el *GLP-1* (del inglés: *glucagon-like peptide*). Estas dos moléculas a las que en conjunto se les conoce como *incretinas*, son las hormonas intestinales esenciales que contribuyen a la tolerancia a la glucosa. Son secretadas de forma proporcional a la carga de nutrientes ingeridos y retransmiten estas señales a las células de los islotes pancreáticos como parte de un mecanismo de retroalimentación-positiva que permite una secreción de insulina apropiada a la carga de glucosa ingerida^{3,11}.

Algunos de los efectos de la insulina sobre el hígado ocurren de forma rápida, dentro de los primeros 20 minutos posteriores a la ingesta de alimentos, mientras que la estimulación de la captura periférica de glucosa puede requerir hasta una hora para alcanzar velocidades de captación significativas. Las concentraciones elevadas de insulina circulante reducen la glicemia inhibiendo la producción de glucosa proveniente de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, y al mismo tiempo estimulando la captura y metabolismo de la glucosa por el tejido muscular y el tejido adiposo. La insulina actúa en estos dos últimos ejerciendo una función permisiva para el metabolismo y almacenamiento de sustrato energético (en forma de glucógeno en el músculo y grasa en el adipocito) para su posterior utilización durante el ayuno¹¹.

La insulina tiene efectos potentes para reducir la lipólisis en los adipocitos, principalmente a través de la inhibición de la lipasa sensible a hormona; la insulina también incrementa el almacenamiento de lípidos al promover la síntesis de lipoproteína-lipasa y la captura de glucosa en los adipocitos. En los músculos y otros tejidos, la insulina estimula la captura de aminoácidos y la síntesis de proteínas e inhibe la degradación de estas últimas. Los factores secretados por los miocitos esqueléticos (*musculina* e *irisina*), adipocitos (*leptina*, *resistina*, *adiponectina*, etc.) y el hueso, también influyen en la homeostasis de la glucosa. Otros tejidos, en particular el cerebro, usan la glucosa de manera independiente de la insulina^{11,12}.

Los niveles altos de insulina inhiben la producción de glucosa hepática, la reducción de la concentración circulante de esta hormona en el estado de postabsorción de alimentos (ayuno) permite la producción de una cantidad mayor de glucosa. Esta ausencia de insulina favorece la

gluconeogénesis y la glucogenólisis hepática, y reduce la captación de glucosa en tejidos sensibles a la insulina (músculo esquelético y grasa), lo que favorece la movilización de precursores almacenados como aminoácidos y ácidos grasos libres (lipólisis) al hígado para que este logre mantener una glicemia óptima. Es importante mencionar que el papel central de la insulina en la homeostasis de la glicemia se refuerza por el hecho de que todas las formas de diabetes en los humanos tienen como fundamento causal algún tipo de anomalía en la secreción o acción de la insulina¹¹.

El glucagón, es secretado por las células alfa del páncreas cuando las concentraciones de glucosa o insulina son bajas. Esta hormona pertenece al grupo de las denominadas hormonas contrarreguladoras de la insulina, ya que tienen efectos opuestos a los de esta última. El glucagón mantiene la glicemia a niveles fisiológicos en ausencia de carbohidratos exógenos (durante la noche y entre comidas) al estimular la gluconeogénesis y la glucogenólisis en el hígado. Al inicio el efecto más dramático es a través de liberación de glucosa almacenada en el hígado, durante una ventana de 12 a 18 horas. Al agotar esa reserva la glicemia es mantenida a través del gluconeogénesis; en este escenario se considera que el efecto más importante del glucagón es la activación de la enzima lipasa en el tejido adiposo. La activación de esta enzima incrementa la cantidad de ácidos grasos libres en la circulación lo cual se traduce en una mayor disponibilidad de sustrato para la producción de energía. A su vez el glucagón inhibe el almacenamiento de triglicéridos a nivel hepático con lo cual se previene que este órgano disminuya la cantidad de ácidos grasos disponibles para otros tejidos (p.ej. músculo esquelético)^{13,14}.

La regulación de la secreción de esta hormona contrarreguladora por parte de la glicemia es totalmente opuesta a la ejercida sobre la secreción de insulina. De esta forma, el incremento de la glicemia por encima de 90 mg/dL (durante el ayuno) disminuye los niveles de glucagón. Se sabe ahora que la regulación del glucagón también depende de mecanismos intrínsecos de las células α y otras vías de señalización paracrinas entre las células de los islotes pancreáticos (ej. las células beta) las cuales tienen una relación importante con la reducción postprandial de la glicemia. Uno de los mecanismos que se debe destacar en este punto es el rol inhibitorio de la insulina sobre la secreción de glucagón. Así mismo, la secreción de glucagón es disminuida por el efecto directo ejercido por el *GLP-1* liberado por la mucosa intestinal tras la ingestión^{11,14,15}.

De esta forma, el cuerpo humano, mediante una amplia gama de mecanismos, los cuales aún no se comprenden del todo, eleva y disminuye los niveles de glucosa plasmática con el fin de mantener un nivel óptimo, lo que se conoce como *euglicemia* (entre 70 a 100 mg/dL)³.

1.4 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y la resistencia a la insulina

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por una resistencia a la insulina, secreción anómala de insulina, producción excesiva de glucosa hepática y metabolismo de grasas alterado; estas perturbaciones se presentan en un estado de leve inflamación crónica. Dichas disfunciones metabólicas son consecuencia de un proceso complejo que, con el paso del tiempo, llega al estado de enfermedad manifiesta. Al considerar los factores desencadenantes de esta enfermedad, es imperativo mencionar la estrecha relación entre obesidad y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, ya que más del 80% de estos pacientes presentan obesidad. Se considera que la obesidad proporciona el ambiente ideal para el desarrollo de un estado de resistencia a la insulina, generando inicialmente una respuesta de hipersecreción de esta hormona por parte de las células beta del páncreas. Durante este periodo de transición, se logra mantener la homeostasis de la glucosa de una manera eficaz. Sin embargo, en individuos con otros factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y tras un periodo de tiempo prolongado, las células beta del páncreas sobrepasan su capacidad límite para mantener tal estado de compensación, por lo tanto, la enfermedad se manifiesta plenamente²⁻⁴.

Como se describe en apartados anteriores dentro de este documento, el control glicémico funciona principalmente por el aumento y disminución de la secreción de las hormonas insulina y glucagón por parte de las células beta y alfa de los islotes pancreáticos respectivamente. En términos generales, la insulina disminuye los niveles glicémicos mientras que el glucagón produce un efecto contrario al incrementar dichos niveles. Las células beta del páncreas y las células de los tejidos periféricos que utilizan glucosa en respuesta al estímulo de insulina forman un circuito de retroalimentación que se comunica y reacciona de una manera fluida. De esta forma, la insulina secretada en respuesta a la estimulación de las células beta (por una elevación de la glicemia) media la captura de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos por parte de los tejidos periféricos sensibles a insulina. Sucesivamente, tales tejidos envían información retrograda a las células de los islotes, referente a su necesidad de insulina para un funcionamiento adecuado; como se indicó, los mediadores de este proceso y su mecanismo de acción no se conocen claramente¹¹.

De tal cuenta, el páncreas en condiciones fisiológicas responde a los niveles sanguíneos de glucosa secretando insulina de una forma medida, proporcional y adecuada para controlar los niveles de glicemia. La absorción de glucosa por los tejidos sensibles a insulina en respuesta a esta hormona es, por lo tanto, la responsable de la disminución de los niveles de glicemia. Si en el circuito existe resistencia al estímulo de la insulina en los tejidos periféricos, la glicemia se

mantendrá elevada y por lo tanto el páncreas seguirá censando niveles elevados de la misma y responderá aumentando la secreción de insulina¹⁰.

Es así como inicialmente la resistencia a la insulina causa una hipersecreción de esta hormona. Aunque esta respuesta compensadora es eficaz al principio, solo es sostenible de forma temporal. A este estado, en el cual se evidencia una disminución de los efectos de insulina y además existe una respuesta compensadora de hipersecreción de la hormona, anteriormente se le denominaba prediabetes. Actualmente esta condición se denomina más claramente como un estado de resistencia a la insulina. Cabe mencionar que se ha sugerido en publicaciones recientes que este estado afecta también a las células alfa del páncreas, las cuales en un estado fisiológico responden al estímulo de insulina disminuyendo la secreción de glucagón; estado que se ha visto alterado en pacientes diabéticos. Esta desregulación da lugar para que, paradójicamente, se produzca una hipersecreción de glucagón en hiperglicemia y una alterada secreción de glucagón en casos de hipoglucemia¹⁰⁻¹⁶.

Siguiendo con la relación establecida anteriormente, la obesidad es el factor más importante del desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, la resistencia a la insulina es de etiología multifactorial con otros factores relacionados como edad, costumbres alimentarias, culturas y factores genéticos. La influencia de estos factores se ha demostrado desde hace años en diferentes estudios, registrando una tasa de eliminación de glucosa (GDR por sus siglas en inglés) en individuos con un Índice de Masa Corporal (IMC) elevada. Existe una relación inversa entre el aumento de IMC y la tasa de eliminación de glucosa. Aunque el IMC y grasa corporal son factores importantes, es necesario considerar que existen otros factores influyentes. El grado de correlación entre la obesidad y la sensibilidad a la insulina es responsable de aproximadamente el 8 a 15% de la variabilidad en la sensibilidad a la insulina¹⁶.

Un dato importante es la relación más específica existente entre la acumulación de grasa en el omento y cavidad abdominal con la resistencia a la insulina. La sensibilidad a los efectos de la insulina secretada está relacionada de manera inversamente proporcional a la cantidad de grasa almacenada en la cavidad abdominal; de esta forma una mayor adiposidad visceral conduce a mayor resistencia o menor sensibilidad a la insulina^{16,17}.

Se puede observar, que la obesidad generalizada, la cual se identifica como un índice de masa corporal menor a 30 kg/m², tiene una correlación con el desarrollo de resistencia a la insulina. Sin embargo, existe una correlación más fuerte y específica entre esta última patología y una circunferencia abdominal aumentada. En el estudio de Tabata S, et al. (2009) se determinó que el punto de referencia entre el desarrollo de resistencia a insulina y la circunferencia abdominal es igual o menor a 85 cm¹⁸.

Los ácidos grasos libres tienen efectos directos en la respuesta de la insulina, especialmente en el músculo esquelético. Esto se debe a que las células musculares tienen una preferencia por la oxidación de ácidos grasos sobre la glucosa. Por ende, tales células realizan oxidación de ácidos grasos cuando estos se encuentran disponibles e incluso en estados de *hiperinsulinemia* e *hiperglicemia*. Metabolitos de grasas como *ceramidas* y *acetil coenzima-A* se acumulan y activan cascadas de *serina kinasa* que afectan el señalamiento intracelular de la insulina y el transporte de glucosa. La resistencia en este tejido es una parte importante del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Así, un estado fisiológico asociado con aumento de ácidos grasos se puede ver asociado a un estado de resistencia a la insulina como ocurre en el síndrome metabólico^{10,16}.

Además del efecto directo de ácidos grasos libres circulantes en la resistencia a insulina, los defectos en la oxidación intracelular de ácidos grasos se suman a la causa de dicha resistencia. La suma de estos dos factores causa una acumulación de *lípidos intramiocelulares* que están relacionados incluso más estrechamente con la resistencia a la insulina. Como la obesidad central, la acumulación de *lípidos intramiocelulares* tiene una relación bastante específica. Esta relación es casi idéntica a la observada con adiposidad omental. Aunque la correlación ha sido determinada ya en múltiples estudios, se hipotetiza que la causa directa de la resistencia a la insulina por la acumulación intramiocelular de lípidos es causado también por la acumulación de metabolitos como *diacilglicerol*, *ácidos grasos de cadena larga*, *ceramidas* y mediadores de lípidos oxidados que interfieren en la respuesta intracelular a la insulina. Estos hallazgos se determinaron hace más de una década y han sido corroborados en publicaciones recientes^{19,20}.

Se hizo suficiente énfasis entre la relación del desarrollo de resistencia a la insulina de los tejidos periféricos, y la respuesta del páncreas para compensar esta resistencia, con un incremento de la secreción de insulina. Sin embargo, simultáneamente acontece que gradualmente las células beta pierden su función de secreción de insulina debido a que el estado de hipersecreción es insostenible para ellas. La hiperglicemia se ve reflejada de forma proporcional a la reducción de la función de las células beta. Así, los niveles de glicemia se elevan gradualmente y de forma inversamente proporcional al malfuncionamiento cualitativo y cuantitativo de las células beta. Clínicamente la hiperglicemia se evidencia cuando la falla en las células beta progresa hasta ciertos niveles, ese momento se denomina diabetes mellitus tipo 2¹⁰.

Entre las causas por las cuales las células beta del páncreas se ven disminuidas, tanto en número como en función, se destacan dos procesos principales siendo la *glucolipototoxicidad* (efectos deletéreos secundarios a la exposición crónica de niveles altos de glucosa y ácidos

grasos libres) y la deposición de *amiloide* en el tejido pancreático. Estos mecanismos provocan un daño irreversible que inicialmente perjudica la biosíntesis y secreción de insulina, y que culmina con la muerte celular o apoptosis de las células beta. La apoptosis de estas células, sin un desarrollo adecuado de nuevas células, lleva a una pérdida eventual de las células beta de forma cuantitativa. Esto se debe a que el páncreas humano no tiene la capacidad de desarrollar nuevas células beta después de los 30 años, período de tiempo que coincide con el incremento de la incidencia en el desarrollo de esta enfermedad^{10,21}.

Entre otros factores, quizá menos evidentes, que se deben mencionar se incluyen las *incretinas*. El tracto intestinal produce las hormonas llamadas *incretinas* en respuesta al consumo de alimentos. Entre las *incretinas* de mayor importancia se mencionaron *el GLP-1* y *GIP*. Estos mensajeros actúan en el páncreas para aumentar el efecto de estimulación de la secreción de insulina por las células beta y al mismo tiempo para disminuir la secreción de glucagón por las células alfa. Se ha determinado en diversos estudios, que las células beta de pacientes con disminución de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 tienen una respuesta disminuida a los estímulos de *incretinas*. Esto recalca el hecho de que la resistencia a la insulina es el resultado de múltiples alteraciones²¹.

La obesidad también se caracteriza por un estado de inflamación sistémica. Dicho efecto se ve causado porque el aumento acumulativo de tejido adiposo visceral o de otro tipo, frecuentemente se encuentra infiltrado con macrófagos y por ende se convierte en un sitio de inflamación crónica. Los macrófagos activados excretan factores inflamatorios como *factor de necrosis tumoral alfa* (*TNF-alfa* por sus siglas en inglés). Incluso los adipocitos y células inmunes relacionadas con estos secretan citocinas como *TNF-alfa*, *IL-6*, *resistina*, *PCR* y *proteína 4-retinol*. Estas moléculas se han relacionado con el desarrollo de resistencia a la insulina. Por ejemplo, el *TNF- alfa* tiene el efecto local de perjudicar el señalamiento celular en respuesta a la insulina. Esta citocina al acumularse significativamente puede viajar al hígado y al musculo esquelético disminuyendo también en esos tejidos la sensibilidad a la insulina. La inflamación vista en estos individuos se caracteriza clínicamente por una elevación de *interleucina-6* y *proteína C reactiva* (*PCR*), los cuales pueden ser medidos serológicamente y que también son factores relevantes ya que la elevación de *PCR* e *IL-6* tienen una correlación inversa con la sensibilidad a la insulina. Además, de estos efectos secundarios, cuando existe un aumento de tejido adiposo en los tejidos periféricos sensibles a insulina como el musculo esquelético, también ocurre una acumulación de macrófagos en estos tejidos y todos los efectos de inflamación crónica que se han mencionado llegan a causar, a nivel local, una resistencia a la insulina. Asimismo, la importancia de la inflamación en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 se ve reforzado aún más por cambios de

estilo de vida y agentes farmacológicos que disminuyen la inflamación, relacionándose con una mejoría de la función de las células pancreáticas²²⁻²⁴.

Es así que cuando el daño celular acumulado llega a niveles irreversibles el tejido es reemplazado por *amiloide* y las células empiezan a disminuir su secreción de insulina incluso llegando a niveles mínimos como los vistos en la diabetes mellitus tipo 1. Sin embargo, pueden ser necesarias varias décadas para que se alcance tal grado de alteración. Por esta razón, es de suma importancia detener el proceso patológico antes de que llegue a un estado irreversible. Para que esto sea posible, se debe de reconceptualizar el hecho de que este es un proceso patológico prolongado y secuencial, por lo que se debe reconocer al individuo que evidencia clínicamente una resistencia a la insulina como una persona enferma que requiere una intervención oportuna. De esta forma, se evitaría el progreso de dicha enfermedad y se podría obtener una remisión completa de la misma. Para lograr este último cometido es necesaria la realización de una intervención terapéutica y/o preventiva en sus etapas iniciales²³⁻²⁴.

1.5 Manejo de la diabetes mellitus tipo 2

El manejo de la diabetes mellitus tipo 2 es de tipo multidisciplinario que incluye intervenciones médicas, nutricionales, físicas, educativas, entre otras. La Academia Nacional de Medicina y la Asociación Americana de la Diabetes de EE. UU., recomienda una terapia médica nutricional individualizada para cada paciente diabético y prediabético. Se reportan reducciones de *hemoglobina A_{1c}* (*A1C*) de un 2% en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y de un 1.9% en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 después de 3 a 6 meses de implementación de una terapia médica nutricional eficiente. Estos valores son en ocasiones mayores a los vistos con intervenciones farmacológicas modernas. Además, son mucho más costo-eficientes y con menos efectos adversos que los fármacos^{25,26}.

La terapia médica nutricional en la diabetes mellitus tipo 2 es un tema sumamente importante que todo paciente diabético y personal médico debe de manejar de una forma adecuada. Se ha evidenciado en estudios como el Diabetes Prevention Program (DPP), los efectos de diferentes intervenciones en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Esta investigación dividió los sujetos de estudio en 3 grupos de intervención: un grupo recibió metformina, otro grupo recibió apoyo intensivo para cambiar estilos de vida y el último grupo recibió un placebo. El grupo de personas que realizó cambios en su estilo de vida recibió un apoyo multifactorial para cumplir varias metas que incluía, pérdida de por lo menos 7% de peso corporal, mientras se mantenía el índice de masa corporal arriba de 21 kg/m²; realización de actividad física moderada por al menos 150 minutos por semana; asesoramiento sobre una intervención especializada e individualizada por personal médico y nutricionistas; recibieron una

información extensa sobre temas de importancia como nutrición y diabetes; tuvieron un monitoreo de peso; y por último, recibieron un cambio dietético para mantener un balance calórico^{27,28}.

Diez años después de que iniciará el estudio, se determinó que el grupo de personas que recibió la intervención relacionada con cambios en su estilo de vida, tuvo una disminución de incidencia de diabetes mellitus en un 58% mientras que el grupo de metformina únicamente tuvo una disminución del 31% de incidencia, comparados con el grupo control. El cambio en los estilos de vida registró un riesgo menor de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 que el grupo que recibió fármacos (29% menos según los datos obtenidos en este estudio)²⁹.

Estudios como el DPP han demostrado la importancia de cambios en los estilos de vida de los pacientes diagnosticados con diabetes mellitus 2, siendo el cambio de la dieta uno de los más importantes. Sin embargo, no hay un plan dietético estándar para todos los pacientes y no se pretende que exista uno, ya que cada individuo es diferente y tiene requerimientos diferentes y específicos. Por lo tanto, pueden existir programas más eficientes para un individuo que sean menos eficientes para otros. A pesar de esto, algo en común en todos los programas es la inclusión de una intervención dirigida e intensiva²⁷.

CAPÍTULO 2. CONSECUENCIAS METABÓLICAS DEL AYUNO INTERMITENTE EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

SUMARIO

- **Reseña histórica de la dieta**
- **El ayuno**
- **Respuestas fisiológicas durante el ayuno**
- **El Ayuno intermitente**
- **Mecanismos del ayuno intermitente**
- **Consecuencias del ayuno intermitente**

En este capítulo se exponen las respuestas metabólicas que se desarrollan durante el estado de ayuno. Se aborda brevemente, como a través de la historia los seres humanos se han visto sometidos a periodos de ayuno, y como la modernización de la sociedad ha traído consecuencias sobre la salud de las personas. Se describen las formas en las que actualmente se practica el ayuno intermitente, así como los mecanismos a través de los cuales esta estrategia modifica las alteraciones metabólicas que se presentan en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

1.1 Reseña histórica de la dieta

A través de la evolución, la dieta del *Homo sapiens* ha variado en su composición según el desarrollo de habilidades y herramientas, las cuales han permitido mejorar su capacidad para abastecerse de alimentos. Con el desarrollo progresivo de los medios utilizados para la obtención de alimentos y la llegada de la industrialización, la dieta, entendida como el patrón de consumo y tipo de alimentos consumidos, ha cambiado más rápidamente que la misma evolución del hombre; por lo tanto, la dieta adoptada por la sociedad actual es responsable de muchos agravios de la salud humana, especialmente enfermedades como la diabetes mellitus y la obesidad²⁷.

Los primeros homínidos consumían principalmente frutas, vegetales, raíces y nueces para poder obtener energía. Con la evolución, que llevo al hombre primitivo a la adopción de una posición erecta, se habilitaron capacidades para llevar a cabo nuevas actividades que le permitían conseguir una amplia y diferente gama de alimentos. Estas actividades consistían desde la cacería hasta la carroñera (consumo de cadáveres de animales muertos), e incluso el canibalismo. En esta etapa se introdujo el consumo de proteína de origen animal a la dieta del hombre. El *Cromagnon* fue el homínido que logro depender más fácilmente de la cacería, al crear

técnicas que le permitió el desarrollo de capacidades para matar grandes mamíferos. Este tipo de cacería también se hizo posible gracias al desarrollo concomitante de la capacidad imaginativa, la función de lenguaje y la función cognitiva del hombre. En este momento la dieta del prehumano cambió a una dieta constituida casi en el 50% de proteínas provenientes de carnes. Así pues, en las primeras fases del desarrollo evolutivo del ser humano, su dieta era principalmente basada en plantas, semillas, proteína de origen animal y en menor cantidad de carbohidratos refinados como el almidón, lo cual difiere a la dieta promedio del siglo presente³⁰.

La dieta que en la actualidad se considera moderna tiene su origen en el periodo *paleolítico*, hace más de 60 000 años. Esta dieta que era más variada, adoptó la inclusión de una diversidad de alimentos como peces, mariscos, animales pequeños, frutos y vegetales. En este periodo el humano tenía a su disposición herramientas como las piedras de moler y los morteros que se utilizaban en el procesamiento de alimentos para su fácil consumo, tal es el caso de cereales y el trigo. En este periodo de la historia se incrementa considerablemente el consumo de carbohidratos. La proporción de macronutrientes ingeridos por el hombre era de aproximadamente un 41% de carbohidratos, 37% de proteínas y 22% de grasas³⁰.

En la actualidad el desarrollo industrial en el ámbito de la agricultura y ganadería ha causado que el hombre realice un cambio drástico en su dieta sin adaptaciones genéticas paralelas, acontecimiento que se conoce como discordancia evolutiva. Debido a estas innovaciones en la industria, el humano consume mayor cantidad de carbohidratos no complejos, mayores cantidades de grasas no saludables y menor cantidad de fibra dietética. Esto provoca tanto una ingesta pobre en nutrientes como una ingesta calórica que supera al requerimiento energético basal. Este exceso de calorías proviene principalmente de carbohidratos refinados y grasas saturadas. Metabólicamente esto es preferido por nuestro organismo debido a la facilidad que representa el utilizar carbohidratos como fuente energética. Además, el excedente de estos carbohidratos puede dócilmente ser convertido en grasa y acumularse en el tejido adiposo como reserva energética. Con el paso del tiempo, y dependiente de la cantidad de energía que se acumula en el tejido adiposo diariamente, finalmente se desarrolla un estado de obesidad en el individuo. Este problema que se debe tanto a una incorrecta alimentación como al sedentarismo, que se han adoptado por la mayor parte de la sociedad en el último siglo, ha sido señalado como la causa del incremento de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 de 4.7% en 1980 a 9.3% de la población mundial en 2019^{1,30}.

Debido a la relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, además de los cambios dietéticos adquiridos por el hombre a lo largo de su historia evolutiva, se han llevado a cabo muchos esfuerzos y estudios para encontrar una terapia médica nutricional adecuada para

prevenir y tratar estas enfermedades. De hecho, la Asociación Americana de la Diabetes recomienda referir a todo paciente recién diagnosticado y durante el resto de su vida, según sus necesidades, a un especialista en nutrición para crear una terapia médica nutricional individualizada. Incluso, en las recomendaciones del 2020, se establece que las personas que padezcan de prediabetes, resistencia a la insulina, obesidad y sobrepeso reciban una intervención médica que incluya una terapia médica nutricional, además de un cambio en el estilo de vida. Una de las opciones disponibles para terapia médica nutricional es el ayuno intermitente. Esta estrategia ha despertado mucho interés científico en los últimos años. A pesar de que el ayuno intermitente ha tomado gran relevancia recientemente, el ayuno como tal no es un tema nuevo en la historia de los seres humanos y, en realidad, nuestro organismo está capacitado adecuadamente para funcionar durante este estado²⁷.

El estado de ayuno es algo experimentado por muchos animales y seres humanos de forma regular y espaciada a lo largo de la evolución. En el caso de los animales, estos se ven sometidos a periodos de ayuno por diversas razones. Por ejemplo, los lobos de Norte América cazan en grupos y matan a un mamífero grande cada cierto tiempo (de 1 a 2 semanas). Estos animales mantienen la capacidad para trabajar como un organismo inteligente y funcional durante el ayuno debido a que en su organismo se establece un preferente consumo de las grasas almacenadas, en lugar de carbohidratos. Este cambio metabólico, en el que se oxidan grasas de manera eficaz, es el responsable de que dichos animales tengan la ventajosa capacidad de ser un organismo que funciona en óptimas condiciones durante periodos prolongados de ayuno^{31,32}.

Es razonable asumir que los animales, quienes contaban con una mayor capacidad de mantener un estatus mental y condición física óptimas para conseguir el alimento esencial durante periodos de ayuno prolongado, estarían en una ventaja evolutiva, y por ende, más probabilidades de supervivencia. De forma similar, se considera que los primeros humanos, al igual que en el caso de los lobos de Norte América, se veían sometidos de forma intermitente a periodos de ayuno durante los cuales la comida no se encontraba disponible, por lo que realizaban un ayuno forzado. Al igual que los lobos, ellos dependían de la capacidad de poder funcionar de una manera óptima física y mentalmente durante el ayuno para poder sobrevivir³¹.

El ayuno ha sido utilizado, través de los siglos, por el ser humano en el ámbito de la medicina y en aspectos culturales como la religión. Tal es el caso del Ramadán, el cual es el mes más importante para los practicantes del islam. Durante este periodo, los musulmanes se abstienen voluntariamente de ingerir alimentos y bebidas durante el día. De esta forma, se ven sometidos a periodos de aproximadamente 12 horas de ayuno^{33,34}.

En el ámbito de la medicina, se realizaron múltiples estudios sobre el ayuno como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 y tipo 1 a partir de 1914. Estas investigaciones sugirieron al ayuno como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 después de registrar una mejora de la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, posterior a someter a los participantes a periodos de ayuno de más de 24 horas. La mayor parte de estos resultados fueron publicados entre 1960 y 1970; desafortunadamente, no se realizaron suficientes investigaciones del tema en las décadas siguientes. Sin embargo, en los últimos años ha surgido un considerable interés por parte de la comunidad científica sobre el uso del ayuno intermitente como una terapia médica nutricional para la diabetes mellitus tipo 2³².

1.2 El ayuno

Según la Real Academia Española ayunar hace referencia a “abstenerse total o parcialmente de comer o beber”.³⁵ Aquí abordaremos al ayuno como la situación metabólica en la que se encuentra un individuo posterior a un lapso de 10-14 horas sin consumir alimentos que representen algún aporte energético. Durante el estado de ayuno uno de los desafíos más grandes es el mantenimiento de la homeostasis, de tal forma que se disponga de los sustratos energéticos suficientes para cubrir las necesidades del organismo. De tal cuenta, se llevan a cabo diversas respuestas fisiológicas como la disminución de la tasa metabólica basal y cambios en la preferencia de las vías energéticas utilizadas para proveer energía, tal es el caso del predominio de la oxidación de las grasas sobre los carbohidratos³².

1.3 Respuestas fisiológicas durante el ayuno

El combustible más importante del organismo es la glucosa. Este monosacárido, al igual que todos los sustratos energéticos, tiene como destino su catabolismo hasta llegar a producir *Acetil CoA*, la cual tiene la capacidad de entrar en el ciclo de Krebs y así formar moléculas como *NADH* capaces de producir suficiente *ATP* para las células a través de la cadena de electrones en la mitocondria. Aunque la glucosa es el sustrato proveedor de *Acetil CoA* más importante del organismo, no es el único. Otras moléculas como lípidos y proteínas también pueden ser utilizadas para producir *Acetil CoA*, y por ende, *ATP*. En el cuerpo existen entre 400-500 gramos de glucógeno en el hígado y músculos. Esta cantidad de glucógeno aportaría aproximadamente 2000 calorías netas o suficiente energía para sostener a un adulto promedio por un día. Por otra parte, el 25% del peso corporal es compuesto de grasa, cantidad de sustrato suficiente para aportar 180 000 calorías en un individuo de 80 kg, o suficiente energía para sostener a 2000 calorías diarias a un individuo por 90 días teóricamente. Es por esto, que los ácidos grasos

proveen aproximadamente el 80% de la fuente energética en el ayuno no mayor a 7 días de duración, aumentando incluso más en etapas posteriores del ayuno^{36,37}.

Se conoce que, durante el estado postprandial la glucosa se utiliza como fuente de energía para uso inmediato y para almacenamiento en forma de glucógeno en el hígado y músculo esquelético. El excedente de este sustrato energético es metabolizado y se dirige al tejido adiposo en forma de triglicéridos junto con la grasa proveniente de los alimentos. Esto se debe a que la insulina en el estado postprandial estimula la lipogénesis y disminuye la lipólisis. En ausencia del estímulo de la glucosa proveniente de los alimentos, se disminuyen los niveles de insulina y aumentan los de glucagón. Este incremento de la hormona glucagón es estimulado por hipoglicemia y desinhibido por la falta de insulina generados en el estado de ayuno¹¹.

El glucagón estimula la gluconeogénesis, la glucogenólisis, la lipólisis y la cetogénesis con la finalidad de mantener niveles óptimos de glicemia y sustratos energéticos. Durante las primeras horas del ayuno, la principal fuente de energía proviene de la glucogenólisis hepática. La glucogenólisis implica el catabolismo del glucógeno a su metabolito que es la glucosa. Posteriormente a este proceso, la glucosa se dirige al torrente sanguíneo para su utilización en los tejidos. Simultáneamente, ocurre una secreción de epinefrina o adrenalina por las glándulas suprarrenales, mediada por estimulación del sistema nervioso simpático y el hipotálamo. La adrenalina también colabora en la producción de glucosa durante el ayuno al estimular la glucogenólisis. A pesar de ello, su mayor contribución es la promoción del lipólisis en los adipocitos mediante la activación de la *lipasa tisular sensible a hormona*, con lo cual se liberan ácidos grasos libres y *glicerol* al torrente sanguíneo. El *glicerol* es utilizado como precursor para la gluconeogénesis principalmente en el hígado, mientras que los ácidos grasos libres son liberados al torrente sanguíneo en donde son transportados junto a albumina para ser difundidos hacia las células, principalmente hepáticas. Dentro de las células, los ácidos grasos libres entran a la mitocondria para ser oxidados por medio de enzimas dependientes de *carnitinas*. Primero, estos son degradados hasta llegar a formar *Acetil CoA* por medio de la Beta oxidación. Segundo, al ser convertidos en *Acetil CoA*, estas moléculas pueden utilizarse como energía inmediata en el ciclo de Krebs, o pueden ser exportados para su utilización por los demás tejidos. Por último, para poder ser exportados hacia los demás tejidos, deben ser convertidos en cuerpos cetónicos por medio de la cetogénesis³⁸.

Una serie de reacciones entre varias moléculas de *Acetil- CoA* originan los cuerpos cetónicos: *acetoacetato*, *acetona* y *beta-hidroxibutirato*. La mayoría de tejidos pueden utilizar las cetonas como fuentes de energía, pero ciertos tejidos como el cerebro todavía requieren de glucosa para satisfacer su demanda energética. Por tal razón, el organismo debe de seguir

realizando gluconeogénesis para proveer los sustratos energéticos necesarios para estos tejidos. Por esta razón, se producen aproximadamente 80 gramos de glucosa al día que son utilizadas principalmente por el cerebro. Aunque al inicio del ayuno este órgano es altamente dependiente de la glucosa, durante periodos prolongados de ayuno es capaz de llegar a utilizar cuerpos cetónicos para proporcionar entre el 60 a 70% de sus necesidades metabólicas. Esta adaptación es bastante importante para la sobrevivencia ya que, si durante un periodo de inanición el cerebro siguiera utilizando aminoácidos capaces de convertirse en glucosa para abastecer sus necesidades glicémicas, el cuerpo habría utilizado suficientes proteínas para causar la muerte fisiológica en aproximadamente 10 días; en lugar de los 57 a 73 días en los que un ser humano puede sobrevivir debido a la utilización predominante de cuerpos cetónicos^{31,39}.

En una fase más tardía del ayuno, se inicia la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales. Esta hormona aumenta la actividad de toda la maquinaria enzimática necesaria para la conversión hepática de aminoácidos a glucosa, así como un incremento de la disponibilidad de estos sustratos gluconeogénicos tras su movilización al hígado desde tejidos extra-hepáticos como el musculo esquelético³.

A pesar de que el glucógeno es una reserva de acceso fácil y rápido, la cantidad almacenada provee sustrato energético suficiente para un corto periodo de tiempo. Se estima que un adulto normal puede almacenar entre 400g y 500g de glucógeno distribuidos en el hígado y el musculo esquelético, lo cual representa una reserva energética de entre 1600 a 2000 calorías. Dependiendo de la actividad física del individuo, la reserva de glucógeno almacenado puede aportar energía para 12 a 24 horas de actividad. Transcurrido este periodo y al comenzar a agotarse el glucógeno almacenado, se puede ver una disminución de aproximadamente un 20% de la glicemia. Esto causa un cambio del metabolismo energético en donde se utiliza principalmente glucosa obtenida a partir del gluconeogénesis hepática y en menor medida extra-hepática (en el riñón), en vez de glucosa proveniente de la glucogenólisis. Por estas razones, se siguen produciendo cantidades menores pero constantes de glucosa³².

1.4 El ayuno intermitente

El término ayuno intermitente engloba un conjunto de patrones alimenticios que tienen en común el someter a los individuos de forma recurrentes a períodos de tiempo prolongados de ayuno (p. Ej., 16 a 48 horas), alternando con períodos intermedios de ingesta normal de alimentos. Los métodos de ayuno intermitente que en humanos han sido estudiados con mayor frecuencia incluyen el ayuno de días alternos, el ayuno intermitente 5:2 (ayuno dos días a la semana) y la alimentación por tiempo limitado (ver anexo No. 4). En el ayuno de días alternos se realiza el ayuno total (o disminuido a un 25% de lo usual) de comidas y bebidas con aporte

energético por un día completo, seguido de un día en el cual se consume alimentos de manera normal, sin restricción específica. Esto se realiza de forma consecutiva siguiendo días de ayuno alternados con días de consumo de alimentos sin ninguna restricción. En el ayuno intermitente 5:2 la persona realiza ayuno dos días a la semana, y durante 5 días consume alimentos sin restricción. La alimentación por tiempo limitado (*TRF* - del inglés *time restricted feeding*) implica una restricción de la ingesta energética proveniente de alimentos durante el 70 a 80% de las 24 horas del día. Dicho de otra manera, en esta forma de practicar ayuno intermitente se restringe el consumo de calorías por 18-16 horas del día y se permite el consumo de alimentos sin restricción por 8-6 horas. Este es el método preferido por las personas que practican el ayuno intermitente debido a que permite el consumo de alimentos todos los días y básicamente solo se restringe la ingesta durante uno de los tres tiempos principales de comida. Algunas personas prefieren ayunar el desayuno mientras que otras prefieren ayunar la cena. Por ejemplo, el primer consumo de alimentos se realiza en el almuerzo a las 14 horas, se permite una refacción, y luego la cena a las 20 horas, logrando cumplir cada día 18 horas de ayuno⁴⁰.

1.5 Mecanismos del ayuno intermitente

Se han hipotetizado diversos mecanismos que relacionan el ayuno intermitente con las potenciales ventajas que este podría aportar a la salud humana. Dentro de tales mecanismos se incluyen la biología circadiana, el microbioma intestinal y la inducción de un estado cetogénico (ver anexo No.5). La mayoría de estas teorías surgen a partir del hecho de que las alteraciones en tales sistemas se ven alteradas y/o producen un ambiente metabólico hostil adecuado para el desarrollo de diabetes, obesidad y otras enfermedades^{32,41}.

La teoría del ritmo circadiano asume que los procesos fisiológicos ocurren durante el tiempo más ventajoso, lo cual está dictado por la evolución. Un dato que respalda esta teoría es el hecho de que los niveles de insulina son menores al finalizar el día. Así, la ingesta de un tiempo de comida en horario nocturno se ha asociado con niveles de glucemia postprandial mayores que los observados cuando esta ingesta es durante el día. También se ha reportado que la ingesta de alimentos no sincronizada con el ritmo circadiano produce resistencia a la insulina en tan solo 3 días. Con base en estos resultados es de esperarse que la hora del día tenga un rol importante en el metabolismo energético y otros índices fisiológicos como la secreción hormonal. Debido a que a durante un régimen de ayuno intermitente (especialmente *TRF*) la última ingesta se realiza antes de las 18:00 horas, es de esperar que se obtengan los beneficios antes mencionados^{42,43}.

Así mismo, varias funciones gastrointestinales (vaciamiento, respuesta a una carga de glucosa entre otras) varían cuantitativamente con base al ritmo circadiano. Estas variaciones no se limitan al funcionamiento del sistema digestivo, sino que también comprenden alteraciones en

el microbioma gastrointestinal, cuyo ritmo también es regido por señales provenientes de los alimentos. El microbioma impacta la salud metabólica, y su diversidad está regulada por la dieta. Diversos estudios sugieren que los cambios en la composición y metabolismo del microbiota intestinal en individuos obesos puede permitir que un microbiota “obesa” absorba más macronutrientes de los alimentos que una microbiota “magra” de un individuo no obeso; por lo tanto, influye en la absorción neta de energía, gastos y almacenamiento. Un estudio en animales fue muy revelador al mostrar que la disbiosis inducida por el *jet-lag* en ratones y humanos promueve la intolerancia a la glucosa y la obesidad que son transferibles a ratones libres de gérmenes tras el trasplante fecal⁴⁴⁻⁴⁵.

El ayuno intermitente induce un estado cetogénico. Se sabe que, en los humanos, se empieza a notar una elevación de los cuerpos cetónicos a partir de 8 horas de ayuno, siendo más prominente después de 10 a 12 horas de ayuno. Esto se ha evidenciado en base a mediciones de *beta hidroxibutirato*. Aunque ya se sabe desde hace algunas décadas la función en la producción de energía de estas moléculas; Aun no se comprende las funciones específicas de cada cuerpo cetónico durante el ayuno. Se han realizado varios estudios los cuales sugieren diversas acciones de señalización al *beta hidroxibutirato*^{46,47}.

1.6 Consecuencias del ayuno intermitente

En el capítulo anterior se describió que las alteraciones metabólicas características de la diabetes mellitus tipo 2 son la resistencia a la insulina, la secreción alterada de esta hormona, una gluconeogénesis hepática exagerada, así como alteraciones en el metabolismo de las grasas; las que cuales se generan en un ambiente proinflamatorio. En este apartado se hace una recopilación de los estudios que han reportado una modificación de estas alteraciones a partir del ayuno intermitente.

1.6.1 Obesidad

Previamente se expuso la importancia de otras enfermedades como la obesidad en el desarrollo de muchas patologías metabólicas. Se mencionó que esta patología contribuye en gran medida con la resistencia a la insulina y el posterior desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Por lo tanto, una intervención efectiva en la obesidad resultaría en el no desarrollo de diabetes. La estrategia más utilizada para este objetivo ha consistido en una restricción calórica. Aunque esta estrategia logra su finalidad, la verdadera efectividad de una dieta para la pérdida de peso es el mantenimiento del resultado a largo plazo. Se considera que una dieta efectiva logra mantener una pérdida mayor al 10% del peso corporal por más de 12 meses; esto se logra solamente entre el 20% y el 50% de las personas⁴⁹⁻⁵².

Trepanowski J, et al. (2017) realizaron un ensayo clínico controlado y aleatorio desde el año 2011 al 2015 en Chicago, comparando la adherencia y resultados de pérdida de peso entre el ayuno intermitente y la restricción calórica en individuos obesos que tuvieran un índice de masa corporal mayor a 34 kg/m². Los 100 individuos que participaron en el estudio fueron divididos en tres grupos aleatoriamente. Un grupo realizó ayuno intermitente de días alternos durante 6 meses; otro grupo realizó restricción calórica durante 6 meses; el último grupo no realizó ninguna intervención. Al finalizar el estudio se registró una mejor adherencia al régimen de restricción calórica en el grupo de personas que siguieron un ayuno intermitente de días alternos. Los individuos del grupo de ayuno consumían mayor cantidad de alimentos prescritos en los días de ayuno. Aun así, ambos grupos tuvieron una pérdida de peso similar de aproximadamente el 6.8% de su peso total⁵³.

Se han realizado algunos ensayos clínicos en humanos y varios en roedores sobre el ayuno de días alternos. Los estudios realizados en roedores encontraron que el ayuno de días alternos era igual de efectivo que la restricción calórica en cuanto a una reducción de los niveles de insulina y glucosa en ayunas. También se demostró una mejoría en niveles de colesterol total y de concentraciones de triglicéridos, así como disminución del esteatosis hepática y la producción de factores proinflamatorios. Patterson y Sears informaron sobre 4 estudios intervencionales en humanos realizados hasta 2017. Se reportó una mejoría en cuanto a los marcadores del control de glicemia en tres de los cuatro estudios. En uno de los estudios se reportó una pérdida del 2.5% del peso corporal a los 22 días de realizar ayuno de días alternos. Sin embargo, los tamaños de las muestras en estos estudios fueron pequeñas. Por ende, es necesario repetir estos estudios en otras poblaciones, con un mayor número de participantes^{32,54}.

Los ensayos que han estudiado el *TRF* en humanos han encontrado que los sujetos disminuyen de peso considerablemente, independientemente de que se genere una restricción calórica. En un estudio en particular se reportó una disminución promedio del 4.1% del peso de grasa corporal en el grupo de participantes que consumieron su ingesta calórica diaria en una única comida comparado con ningún cambio en el peso corporal en los sujetos que consumieron la misma cantidad de calorías en tres tiempos de comida durante el día. Es importante destacar que ninguno de los sujetos pertenecientes al primer grupo presentó cambios en la cantidad de peso de masa muscular, lo cual es un indicador de una conservación de la tasa metabólica basal^{55,56}.

1.6.2 Resistencia a la insulina

La pérdida de peso dada por la realización del ayuno intermitente dificulta comprobar consecuencias metabólicas posiblemente beneficiosas, ya que se sabe que la pérdida de peso,

como tal, tiene favorables cambios metabólicos. Por esto, la pérdida de peso se vuelve un tipo de variable de confusión en las investigaciones del ayuno intermitente. Sutton E, et al. (2018) trataron de eludir este problema al realizar un ensayo clínico controlado; el cual tenía como objetivo evidenciar si el ayuno intermitente tenía una ventaja independiente a la pérdida de peso. Fueron incluidas 12 personas dentro del estudio, las cuales eran prediabéticas. El diagnóstico se realizó por una *Hb1ac* elevada y por una prueba de tolerancia a la glucosa alterada. Los participantes se sometieron a 5 semana de ayuno intermitente bajo supervisión estricta. Un total de 8 sujetos completaron el estudio. Se realizaron curvas de glucosa y de insulina previa y posteriormente a la intervención. Aunque no se mostró ninguna variación en los niveles de glicemia en ayunas, si se encontró una mejoría en los índices de resistencia a la insulina. Los niveles de insulina en ayuno, 60 minutos postprandiales y 90 minutos postprandiales disminuyeron 3.4 ± 1.6 mU/l ($p=0.05$), 26 ± 9 mU/l ($p=0.01$) y 35 ± 13 mU/l ($p=0.01$) respectivamente. Tal disminución fue mayor en los pacientes que al inicio presentaron una hiperinsulinemia aumentada. Este ensayo clínico fue consistente con publicaciones anteriores en las cuales se sugirió que el ayuno intermitente es más efectivo mejorando la resistencia a la insulina y disminuyendo los niveles de insulina que produciendo una disminución de los niveles de glucosa plasmática⁵⁷.

Uno de los cuerpos cetónicos más importantes durante el ayuno es el *beta-hidroxibutirato* ya que este es el cuerpo cetónico más abundante en mamíferos. Durante el ayuno, es convertido en *acetil-CoA* y luego en ATP en los tejidos extra-hepáticos para satisfacer sus requerimientos energéticos. No obstante, se ha reportado que el *beta-hidroxibutirato* no solamente cumple una función en el transporte pasivo de energía, sino que también es responsable de una variedad de funciones de señalización celular relevantes en los mecanismos moleculares producidos por intervenciones como el ayuno. Tal es el caso del receptor *HCAR2* (*hydroxycarboxylic acid receptor 2*) del cual el *beta-hidroxibutirato* es uno de sus ligandos. Este receptor juega un rol importante en el metabolismo y las enfermedades metabólicas. Dobbins L, et al. (2013) publicaron un ensayo clínico aleatorizado en donde los agonistas farmacológicos del *HCAR2* disminuyeron los niveles de glucosa plasmática e insulina circulante en 39 humanos con diabetes mellitus tipo 2. Este resultado se asoció a una mejoría en la sensibilidad a la insulina^{46,58}.

Hutchinson A, et al. (2019) publicaron un ensayo cruzado aleatorizado en el cual se evaluaron los efectos de 15 horas de ayuno mediante *TRF* en la tolerancia a la glucosa en hombres en riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. En este estudio se reportó una disminución de la glucosa plasmática en ayuno y una mejoría en la respuesta glicémica posterior a la ingesta⁵⁹.

1.6.3 Marcadores inflamatorios y estrés oxidativo

Se mencionó que en la diabetes mellitus, al igual que en otras enfermedades, se desarrolla un estado proinflamatorio. De hecho, la inflamación es fundamental en el desarrollo de la resistencia a la insulina a través una gama de citocinas implicadas en numerosas vías moleculares. Se ha acumulado evidencia que sugiere que el ayuno intermitente puede mejorar esta condición. En el estudio de Moro (2016) se vio una modulación de los marcadores inflamatorios TNF- α e IL1 β en el grupo de intervención; la IL-6 pareció disminuir, sin embargo, esta disminución no fue estadísticamente significativa. En un estudio en musulmanes durante el Ramadán se realizaron mediciones de marcadores inflamatorios 1 semana antes de empezar el Ramadán, al final de la tercera y cuarta semana del mismo, y un mes después de finalizado. Se observó una disminución del 78%, 57% y 71% de los marcadores TNF- α , IL1 β e IL6 respectivamente. Los niveles de IL-6 se mantuvieron bajos hasta un mes después de realizada la medición basal⁶⁰⁻⁶¹.

En otro estudio se comparó si esta disminución de marcadores inflamatorios en personas realizando ayuno intermitente que no fuera durante el Ramadán, ya que tal práctica no solo implica únicamente ayuno si no también otras modificaciones en el estilo de vida que podrían influir en los resultados. La investigación evidenció que la práctica de ayuno intermitente provocó una disminución de IL1 β , IL6 e IL8. En estos estudios no se incluyeron pacientes diabéticos, sin embargo, si estos estudios se realizaran en tales pacientes se esperaría que también muestren una disminución de marcadores inflamatorios⁶².

Los niveles de 8-isoprotano son un marcador de estrés oxidativo secundario a la peroxidación lipídica. En el estudio de Sutton E, et al. (2018) los niveles de esta molécula fueron 14% menores en las personas que practicaron ayuno intermitente ($p=0.05$). Aunque el efecto de ayuno intermitente sobre el estrés oxidativo no se ha estudiado tanto, los datos de este investigador y los obtenidos en la década anterior por Johnson (2007) sugieren que el ayuno intermitente tiene un impacto sobre el estrés oxidativo relacionado a la peroxidación lipídica^{57,61}.

CAPÍTULO 3. CONSECUENCIAS METABÓLICAS DEL AYUNO INTERMITENTE COMO TERAPIA MÉDICA Y NUTRICIONAL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

SUMARIO

- **Abordaje no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2**
- **El ayuno intermitente como terapia médica nutricional**

En el siguiente capítulo se describe como el ayuno intermitente puede ser una intervención de terapia médica nutricional en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Además, se realiza un análisis comparativo entre las estrategias más utilizadas actualmente para la restricción calórica en personas obesas, frente a los resultados obtenidos a través del ayuno intermitente. Finalmente, se describen las respuestas metabólicas que se generan durante el ayuno intermitente y su aplicación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

3.1 Abordaje no farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2

Se sabe que una dieta saludable junto a la actividad física regular juega un papel importante en la prevención y el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, debido a que unos de los principales factores de riesgo para el desarrollo del padecimiento es la obesidad. Considerando la alta prevalencia de obesidad en la población y los incrementos estimados en la misma, es primordial la implementación de una estrategia para tratar el padecimiento. Se conoce que es fundamental la adopción de una dieta adecuada. Sin embargo, aún no se ha logrado llegar a un acuerdo basado en estudios científicos, sobre cómo esta dieta debe estar constituida y aplicada para poder obtener los mayores beneficios en patologías metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. La pérdida de peso y el sostén posterior de dicho peso son las características más importantes de una terapia médica nutricional para la diabetes mellitus tipo 2²⁰.

La mayoría de la terapia médica nutricional empleadas para la pérdida de peso en los pacientes obesos tienen en común una restricción calórica. De esta forma, se disminuye el total calórico ingerido por medio de la reducción del promedio de calorías consumidas durante cada comida. La teoría de la pérdida de peso detrás de este método es que, al consumir menos calorías, el cuerpo almacena menos energía en forma de grasa y por lo tanto con el tiempo el individuo disminuye de peso. Sin embargo, esto deja de funcionar ya que nuestro organismo es dinámico y recurre a la adaptación de tal forma que reacciona disminuyendo la tasa metabólica

basal. Aunque este hecho se demostró desde hace unas décadas en estudios experimentales en animales; Redman L, et al. (2018) publicaron el primer ensayo clínico aleatorizado en el cual se restringió el consumo de calorías en sujetos, en un 85% de necesidad calórica basal durante 2 años. Estos sujetos tuvieron una pérdida de peso promedio de 8.7 kg (en su mayor parte tejido graso) que se logró principalmente durante el primer año del estudio y se mantuvo durante el segundo año. El estudio evidencio uno de los grandes desafíos de este tipo de intervenciones, que consiste en una disminución de la tasa metabólica basal que ocurre cuando se realiza una restricción del requerimiento calórico basal por un periodo prolongado. Así se encontró que la tasa metabólica basal disminuyó 80 - 120 kcal/día en comparación al grupo control. Esto dificulta en gran medida el intento de mantener la pérdida de peso permanentemente, o por un periodo de tiempo prolongado. Aunque el paciente logre cumplir con su dieta y perder masivas cantidades de grasa corporal, al momento de interrumpir la dieta de baja calorías, la persona aumenta de peso a una mayor velocidad, en comparación con el aumento que registraba previo a realizar esta dieta⁵⁰.

La tasa metabólica de un individuo, que es proporcional al tejido metabólicamente activo exento de grasa, es de suma importancia en el mantenimiento de la pérdida de peso. Johannsen (2012) mostro la importancia de este concepto en su estudio realizado con pacientes que perdieron más de 1/3 de su masa corporal por medio de una restricción calórica del 70% de sus necesidades calóricas basales y la realización de al menos 90 minutos diarios de ejercicio aeróbico. Los participantes del estudio mostraron una disminución de su tasa metabólica desproporcionada a la disminución de peso corporal alcanzada. El estudio midió la tasa metabólica basal de los pacientes en las semanas 0, 6 y 30 y encontró una disminución a 2679 kcal/día, 1890 kcal/día y 1763 kcal/día en las semanas 0, 6 y 30 respectivamente. Esto muestra de nuevo el gran desafío para el paciente ya que, al disminuir la tasa metabólica, el paciente quema menos calorías por unidad de tiempo. Por ende, se dificulta sostener a largo plazo la pérdida de peso. Este problema empeora cuando el paciente deja de practicar una dieta de restricción calórica, ya que como se deduce de lo expuesto, el resultado será un individuo con un bajo requerimiento energético y una alta ingesta calórica⁴³.

Debido a que la mayoría de dietas implementadas por personas obesas para perder peso es de este tipo, no es sorprendente que casi todos los individuos que se someten a esta estrategia presentan aumento de peso de rebote poco tiempo después de la discontinuación de la restricción calórica. Muhammad H, et al. (2017) siguieron a 61 adultos obesos después de haber perdido 10% de su peso inicial por medio de una dieta de muy bajas calorías y bajas calorías durante 5 a 12 semanas respectivamente. Tuvieron un seguimiento de estos individuos en los

siguientes 9 meses y se observó que recobraron en promedio la mitad del peso que habían perdido. Este estudio, al igual que otros como el de Sacks (2009) muestra que el mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo depende fundamentalmente del mantenimiento de la restricción calórica. En ambos estudios, no se encontraron efectos de la composición de los macronutrientes consumidos en la dieta con el rebote de peso visto durante el periodo de mantenimiento. Esto evidencia el desafío y el desánimo constante que pueden tener individuos propensos a ser diabéticos por su estado antropométrico obeso y que intentan perder peso con estas dietas^{25,52,63}.

Además de este efecto en la tasa metabólica basal, también se ha asociado a la restricción calórica con una respuesta hormonal poco favorable para el mantenimiento de la pérdida de peso. Esta respuesta que comprende diversas hormonas como *grelina*, *leptina*, *colecistocinina* y *amilina* entre otros. En este documento se abordará únicamente el papel de la *grelina* por ser la principal hormona *orexigénica*, y la importancia de esta en la sensación de hambre. Esta hormona se descubrió en 1999 como un ligando del *receptor secretagogo de hormona del crecimiento*, aunque poco tiempo después se le atribuyó su efecto estimulante del apetito y del almacenamiento de lípidos; ahora se sabe que es una hormona *pleiotrópica* que además tiene otros efectos bien establecidos como, la modulación de la inmunidad y la inflamación, la estimulación de la motilidad gástrica, la mejora del rendimiento cardíaco, la modulación del estrés y ansiedad; la sensación del gusto, así como la regulación del metabolismo de la glucosa y la termogénesis. Sin embargo, no se conoce detalladamente el mecanismo a través del cual se median estos efectos. Priya B, et al. (2011) examinaron la naturaleza y duración de los cambios fisiológicos provocados por la pérdida de peso debida a la restricción calórica en 50 personas. Los participantes fueron sometidos a una intervención para perder peso durante 10 semanas. Posteriormente tuvieron otro seguimiento a las 62 semanas o aproximadamente un año después de la intervención para registrar los cambios a largo plazo. Aunque los participantes mostraron una pérdida de peso de 13.5 ± 0.5 kg (14% del peso inicial) al cabo de 10 semanas, en la semana 62, la pérdida de peso promedio tuvo un aumento a 7.9 ± 1.1 kg (8% del peso inicial). Los investigadores sugirieron que esto no era simplemente el resultado de la reanudación voluntaria de viejos hábitos, si no que tenía una fuerte base fisiológica ya que se evidenció un incremento en la secreción de *grelina*, una disminución de los niveles circulantes de *leptina* (hormona responsable de la saciedad) y un incremento del apetito. Tanto estos, como otros mecanismos compensatorios que persisten por al menos 12 meses, podrían facilitar la ganancia del peso perdido mediante restricción calórica⁶⁴⁻⁶⁶.

Por estas dificultades resultantes del uso de dietas fundamentadas en la restricción de calorías como una terapia médica nutricional, se ha buscado una estrategia que carezca de tales defectos siendo el ayuno intermitente un prometedor candidato. Moro T, et al. (2016) encontraron que, al someter sujetos a un ayuno intermitente por 8 semanas, no tuvieron ningún cambio significativo en su tasa metabólica basal al terminar el estudio siendo esta 1880 ± 94.15 kcal/día al principio del estudio y 1891 ± 100.56 al final del estudio. Además, encontraron que los sujetos de estudio tuvieron una disminución significativa en su masa de grasa sin ninguna disminución de su masa exenta de grasa como el músculo esquelético.

Stratton M, et al. (2020) realizaron un estudio similar, sometiendo los sujetos a un ayuno intermitente, pero además con una restricción de calorías. Es bastante interesante ver que en este estudio si se registró una disminución de la tasa metabólica basal. Esta disminución posiblemente sea atribuida a la disminución de consumo calórico en los sujetos de este estudio, la cual fue de un 25% mientras que en el estudio de Moro T, et al. (2016), los sujetos mantuvieron su consumo calórico en niveles similares a los niveles de consumo previo a la intervención. Analizando estos datos, el ayuno intermitente sin una restricción de consumo calórico aparenta ser una dieta ideal ya que tiene los efectos de pérdida de peso buscada además del mantenimiento de la tasa metabólica basal que suele ser causa del aumento de peso rebote posterior a la dieta. También Ravussin E, et al. (2019) reportaron que durante un régimen de ayuno intermitente con dieta isocalórica, 11 adultos mostraron disminución de los niveles de *greлина* durante la mañana y la tarde; así como una disminución en la sensación de hambre y un incremento de la sensación de llenura durante el día. En los tres estudios los participantes fueron sometidos a 16 horas de ayuno diariamente siendo el periodo para la alimentación restringido a 8 horas por día^{35,56,60,67}.

3.2 El ayuno intermitente como terapia médica nutricional

Varios estudios han intentado comparar los beneficios que podría tener el ayuno intermitente contra una dieta típica de restricción calórica en el ámbito de pacientes con resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Antoni R, et al. (2018) compararon el efecto de estas estrategias sobre la glucosa postprandial y los niveles de insulina, marcadores de resistencia a la insulina, además de otros indicadores metabólicos. Los individuos que participaron en el estudio fueron separados en dos grupos, el primero realizó una dieta de restricción calórica continuo y el segundo realizó ayuno intermitente. Se mantuvieron bajo la intervención hasta que ambos habían alcanzado una disminución del 5% de su peso corporal. Aunque ningún grupo alteró significativamente los niveles de glicemia, el grupo de ayuno intermitente tuvo una disminución significativa ($P=0.903$) de los niveles de insulina. Este grupo,

también disminuyó los niveles de *péptido C* ($P=0.057$), molécula que se secreta junto a la insulina por el páncreas. Esto demostró que esta dieta en específico tuvo un efecto favorable hacia la disminución de resistencia a la insulina, sin importar, que ambos grupos perdieran la misma proporción de peso⁶⁸.

Gabel K, et al. (2019) mostraron resultados similares. Estos investigadores compararon los efectos de ayuno intermitente contra la restricción calórica en 43 individuos durante 12 meses. No se mostró una diferencia significativa en la cantidad de peso perdido entre los dos grupos. Sin embargo, otra vez se cuantificó un efecto más eficaz en la disminución de la resistencia a la insulina en los individuos sometidos a la dieta de ayuno intermitente. Ese grupo tuvo una disminución de los niveles de insulina en ayuno y resistencia a la insulina en un $-52\% \pm 9\%$ y $-53\% \pm 9\%$ respectivamente comparados a la disminución de solo $-14\% \pm 9\%$ y $-17\% \pm 11\%$ en el grupo sometido a restricción calórica. Estos estudios muestran resultados prometedores referentes al ayuno intermitente como una TMN adecuada para la resistencia a la insulina⁶⁹.

La diabetes mellitus tipo 2 se considera como una enfermedad irreversible y, por lo tanto, tiene como único destino el tratamiento médico farmacológico para el resto de la vida del paciente. Hasta el momento los estudios mencionados, demuestran que los efectos fisiológicos y metabólicos inducidos por el ayuno intermitente en pacientes diabéticos pueden contribuir a mejorar su patología. Sin embargo, es necesario comprobar estos resultados a través de ensayos clínicos de mayor magnitud y con un mayor número de participantes. Parte de la incredulidad en las personas sobre la posibilidad de remisión en la diabetes mellitus tipo 2, se deriva en gran medida, al hecho de que existen pocos ensayos clínicos que busquen tal efecto por medio de una TMN. Sin embargo, es factible llegar a suspender el tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos incluyendo a los que se encuentran bajo insulino terapia.

El estudio DiRECT es de los pocos estudios que involucra una intervención no farmacológica para documentar la posibilidad de remisión de la diabetes mellitus tipo 2. En este estudio, las personas fueron separadas en grupos de intervención médica tradicional de forma intensiva, y otro en una intervención dietética intensiva en forma de dieta de muy bajas calorías, y en la cual también se descontinuaba la terapia médica farmacológica. Dentro de los individuos que lograron persistir en el programa y que llegaron a perder más de 15 kg de peso, el 86% de ellos (36 participantes) lograron una remisión completa de diabetes mellitus tipo 2 definida como una *HbA1C* menor a 6.5% después de al menos 2 meses sin tratamiento médico tradicional. Dentro del grupo de medicina tradicional solo tuvo remisión el 4% de los participantes (6 participantes)⁷⁰.

Aunque el estudio DiRECT obtuvo buenos resultados con una dieta muy baja en calorías (aproximadamente 825-853 kcal/día), este método de restricción calórica por un tiempo tan prolongado (3-5 meses) puede ser un desafío bastante grande para el paciente promedio. Además, siendo esta una intervención de restricción calórica se podría asumir que ocurrirá un aumento de peso rebote por una disminución en la tasa metabólica basal y un aumento de los niveles de *grelina* como se mencionó previamente. Sin embargo, la capacidad de lograr una remisión en la diabetes mellitus tipo 2 demostrada por este estudio es muy significativa y por consiguiente las TMN deberían ser objeto de investigación exhaustiva para encontrar aquella que demuestre el mejor resultado clínico, apego por el paciente y sostenibilidad a largo plazo^{65,70}.

Hasta la fecha, se ha publicado únicamente una serie de casos sobre la eficacia del ayuno intermitente como una terapia médica nutricional efectiva para la revertir la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En este estudio 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fueron sometidos a un ayuno intermitente de tipo ayuno de días alternos. Los individuos que participaron en el estudio eran pacientes con muchos años de padecer de diabetes mellitus tipo 2 y otras comorbilidades. Es importante destacar que los tres pacientes se encontraban con insulino terapia y por ende se considera que padecían de una diabetes mellitus tipo 2 bastante avanzada. Inicialmente fueron sometidos a una charla educacional sobre la diabetes mellitus tipo 2 y sobre la metodología del estudio respaldando así que para el cumplimiento del tratamiento es esencial un paciente bien informado⁷¹.

Posteriormente tuvieron un seguimiento médico estricto cada 2 semanas junto a la realización de controles glicémicos diarios en casa. Este control estricto es ejemplo de lo que implicaría la intervención basada en ayuno intermitente como una estrategia terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2 avanzada. Dos de los tres individuos en esta investigación lograron tener una remisión total de la diabetes mellitus tipo 2. Después de aproximadamente 1 año de la intervención, 2 de los 3 sujetos mantuvieron una *HbA1C* menor a 6.5% sin ningún tratamiento y el tercer individuo logro una *HbA1C* de 7% y un control de la enfermedad, pero logrando omitir totalmente su insulino terapia. Es importante resaltar que el individuo que no logro remisión de la diabetes mellitus tipo 2 fue el sujeto de mayor edad (67 años). Este dato es importante ya que como se mencionó en el primer capítulo de este documento, las células pancreáticas detienen su reproducción a los 30 años, por lo que el daño provocado por la diabetes mellitus tipo 2 es más severo en individuos longevos⁷¹⁻⁷³.

La respuesta en estos sujetos incluso con una enfermedad de más de 10 años de evolución es alentadora. Se podría especular que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada podrían también tener igual respuesta a una intervención similar. Sin embargo, se

deben realizar ensayos con mayor número de pacientes, para comprobar y comparar el efecto del ayuno intermitente respecto a la restricción calórica, y con esto, identificar la terapia médica nutricional más eficaz y segura para los pacientes. Así mismo, se debe de estudiar la eficacia de esta estrategia en individuos de diferentes grupos poblacionales. Las TMN en el futuro se podría volver una alternativa o incluso un tratamiento de elección para pacientes recién diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2⁷⁴⁻⁷⁶.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La diabetes mellitus tipo 2 es una patología causada por alteraciones metabólicas consecuentes de malos hábitos en el estilo de vida de las personas. Muchos aspectos referentes al estilo de vida suelen ser del tipo modificable, es decir, que el individuo tiene la capacidad para corregirlos. Entre los factores modificables de estilo de vida más relevantes en la diabetes mellitus tipo 2 se mencionan la actividad física y la alimentación. Usualmente, la alimentación en el ser humano es pobre y suele incluir una dieta de alto consumo calórico, con una proporción de macronutrientes inadecuada y un consumo de alimentos constante durante el día y la noche. Estos malos hábitos deben de ser corregidos; las personas deben de conocer y asesorarse sobre hábitos saludables que puedan corregir el daño metabólico creado por hábitos inadecuados. No se ha evidenciado un plan dietético más eficaz que otro, debido a la falta de resultados generados a partir de la realización de ensayos clínicos; es necesario comparar las diferentes modalidades dietéticas implementadas en la terapia médica nutricional para la diabetes mellitus tipo 2 específicamente.

Como resultado de la presente investigación documental se describieron los efectos metabólicos registrados en personas que realizan el ayuno intermitente; además, se evaluó el ayuno intermitente como una posible terapia médica nutricional en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. Muchas veces en la investigación médica se desarrollan intervenciones con un objetivo determinado, pero, sin embargo, terminan siendo utilizadas para otro propósito. Aunque el ayuno intermitente se utiliza hoy en día como una dieta para perder peso, los resultados sugieren la posibilidad poder usar ayuno intermitente como una terapia médica nutricional en la diabetes mellitus tipo 2. En la última década se ha despertado mucho interés por investigar este patrón alimenticio y se han realizado muchos estudios con diversos diseños y con diferentes intenciones sobre el ayuno intermitente, la interpretación de estos estudios ha quedado abierta para la interpretación por parte del investigador y el lector. Por todos los estudios realizados hasta el momento, se ha abierto un área nueva en el campo de la terapia médica nutricional en donde se pueden poner a prueba diferentes hipótesis relevantes al tema.

Conociendo la estrecha relación entre obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, después de observar el impacto que tiene la realización de ayuno intermitente en la resistencia a la insulina y la obesidad podemos considerar la posibilidad esta estrategia de ser una intervención preventiva para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Así mismo, los resultados sugirieron una mejoría en las condiciones metabólicas en pacientes con un estado de resistencia a la insulina, es decir prediabéticos, ya que se observó en varios estudios una disminución de los niveles de insulina y una mejoría en la sensibilidad a esta hormona en

personas sometidas a ayuno intermitente. De igual forma, aunque muy pequeño, un ensayo clínico reporto la remisión de la diabetes mellitus en dos pacientes, así como la disminución del requerimiento de insulina en un paciente.

Las recomendaciones actuales para un paciente que inicia con resistencia a la insulina es el cambio de estilo de vida. Esto típicamente implica el uso de una terapia médica nutricional con el propósito de disminuir de peso y aumentar la sensibilidad a la insulina, además de las otras intervenciones de estilo de vida. Como cualquier otra intervención médica, la terapia médica nutricional prescrita debería ser elegida de una manera individualizada en base a las características de cada paciente. Sin embargo, es común que los pacientes no reciban el apoyo nutricional y médico para adoptar un patrón de alimentación adecuado para su condición metabólica. Este problema suele ser mayor en individuos y comunidades con recursos limitados. Esta dificultad en comunidades de bajos recursos es empeorada ya que una intervención guiada hacia un cambio de estilo de vida aparenta ser menos urgente debido a que los efectos de tal intervención suelen verse hasta mucho tiempo después. Sin embargo, este tipo de intervenciones podrían beneficiar a pacientes de todos rangos socioeconómicos ya que su uso requiere de muy pocos recursos aportados por el individuo especialmente en el ayuno intermitente.

Las dificultades para que estrategias de cambio de estilo de vida adecuadas alcancen a la población puede ser también impedido por la ignorancia de los pacientes o trabajadores de salud, el desánimo por el paciente, fallas anteriores en intentos a cambiar el estilo de vida y falta de compromiso por el paciente o trabajador de salud. Primero, el trabajador de salud debe de ser el más informado y motivado para apoyar al paciente en realizar estos cambios. Para poder implementar tales cambios primero deben de ser entrenados e informados adecuadamente. Luego, ellos pueden transferir tal conocimiento oportunamente al paciente. Esta monografía busca aportar información para ese primer paso. Este estudio compilativo sobre el ayuno intermitente podría aportar una fuente de información acerca del ayuno intermitente en relación con la diabetes mellitus tipo 2 para la comunidad médica.

Para que un fármaco sea recomendado y utilizado por el público, debe de haber muchos estudios previos sobre ese fármaco en el modo de ensayos clínicos, estudios fisiológicos y muchos otros. De la misma forma, los cambios de estilo de vida para poder ser lo más eficiente posible deben de ser investigados de tal manera que son estudiados los fármacos. Como ocurren ensayos clínicos sobre diferentes terapias farmacológicas para encontrar la mejor terapia posible y evaluar la terapia ideal en pacientes con diferentes características; se deben de realizar ensayos clínicos e investigaciones sobre terapia médica nutricional y así encontrar la estrategia ideal para pacientes con características variables. Además, modalidades de terapia médica nutricional

alternativas deben de ser comparadas y analizadas contra un placebo en ensayos clínicos extensos incluyendo a pacientes con diferentes comorbilidades y características. De esta manera se podrá describir los beneficios de los patrones de alimentación saludable usados como terapia médica nutricional en pacientes con diferentes características. El efecto beneficioso de cambios de estilo de vida como la pérdida de peso ya se han comprobado, siendo incluso superiores a fármacos. Por esto, se deben de especificar las diferentes modalidades disponibles y los beneficios y riesgos que tales terapias podrían tener para cada tipo de paciente. Así el ayuno intermitente puede llegar a demostrarse ser una terapia adecuada o no para pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

CONCLUSIONES

El ayuno intermitente tiene un impacto positivo en las alteraciones metabólicas que presentan los pacientes diabéticos y prediabéticos con obesidad. Los estudios realizados en los últimos 10 años demuestran que los pacientes diabéticos o en riesgo de desarrollarla, presentan una mejoría de la resistencia a la insulina durante la realización de ayuno intermitente con una duración de más de 12 horas.

Los estudios publicados hasta la fecha en los cuales se ha estudiado el ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sugieren que esta estrategia podría ser efectiva al utilizarse como terapia médica nutricional en dichos pacientes ya que disminuye la resistencia a la insulina, mantiene la tasa metabólica basal y disminuye el peso corporal sin hacerlo a expensas de tejido metabólicamente activo como músculo esquelético. El mayor efecto se produce en pacientes prediabéticos y diabéticos que también padecen de obesidad.

Escasos reportes demuestran que la práctica de ayuno intermitente como terapia médica nutricional de manera muy estricta y bajo circunstancias controladas por expertos puede llevar a la remisión de la diabetes mellitus y la necesidad de menor terapia farmacológica en algunos pacientes.

RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar investigaciones sobre el ayuno intermitente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, debido a que la información disponible en la actualidad no es suficiente para respaldar su uso como terapia médica nutricional en el tratamiento de dicha población. La mayoría de información se ha generado a través de estudios con poblaciones pequeñas, por lo que se necesitan investigaciones con mayor cantidad de participantes. Un aspecto a destacar es la selección cuidadosa de los pacientes dentro de los procesos de investigación, ya que los resultados disponibles sugieren que el ayuno intermitente favorece más a los pacientes diabéticos, con mayor grado de obesidad, así como a los pacientes obesos prediabéticos.

Se sugiere que dentro de las investigaciones referentes con el efecto del ayuno intermitente en pacientes de diabetes mellitus 2, se tomen en cuenta marcadores bioquímicos para identificar, específicamente, cuánto tiempo se debería de realizar el ayuno cuando el objetivo es la disminución de la resistencia a la insulina. De igual forma, tomar en cuenta los factores que motivan al paciente a no practicar ayuno intermitente.

Brindar información al paciente diabético respecto a su tratamiento. la práctica del ayuno intermitente depende fundamentalmente de la motivación del paciente, lo cual está ligado al nivel de conocimiento e información que posee dicho paciente. Este proceso debe desarrollarlo el médico tratante, brindando un amplio y efectivo plan educacional al paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 Abr [citado 2 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Federación internacional de Diabetes. Informe del Comité del atlas de la diabetes de la FID [en línea]. 9 ed. Bruselas: FID; 2019 [citado 15 Mar 2020]. Disponible en: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20191219_091956_2019_IDF_Advocacy_Guide_ES.pdf
3. Jameson J, Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, et al. Harrison's principles of internal medicine. 20 ed. New York: McGraw Hill; 2018.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. Diabetes Care [en línea]. 2020 [citado 27 Mar 2020]; 43 (1): S14-S31. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S14
5. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 Feb [citado 2 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. de Cabo R, Mattson M. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. N Engl J Med [en línea]. 2019 Dic [citado 6 Mayo 2020]; 381(26):2541-51. doi:10.1056/NEJMra1905136
7. Barcelo A, Gregg E, Gerzoff R, Wong R, Perez Flores E, Ramirez-Zea M, et al. Prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia among adults from the first multinational study of noncommunicable diseases in six central american countries: the central america diabetes initiative (CAMDI). Diabetes Care [en línea]. 2012 [citado 15 Mar 2020]; 35 (4): 738-40 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323417>
8. Guzmán I, García C, Grupo Cardiotesis. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población de Guatemala. Rev. Guatem. Cardiol. [en línea]. 2012 [citado 4 Mar 2020]; 22(2): 3-19 Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/revistas/revcar/2012/22/2/01.pdf>
9. Moreira J. Diabetes mellitus en Guatemala aspectos epidemiológicos. Rev Med Int Guatem Cardiol [en línea]. 2013 [citado 15 Mar 2020]; 17 (1): 30-4. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/revistas/revmedi/2013/17/S1/06>
10. Kahn S, Cooper M, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet [en línea]. 2014 [citado 20 Mayo 2020]; 383(9922):1068-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4226760/8>
11. Hall J. Tratado de fisiología médica. 13 ed. Madrid: Elsevier; 2016

12. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 13 ed. México: McGraw Hill; 2019
13. Hmeadi M, Lund P, Gandasi N, Tengholm A, Barg S. Paracrine control of α -cell glucagon exocytosis is compromised in human type-2 diabetes. *Nat. Commun* [en línea]. 2020 Abr [citado 3 Mayo 2020]; 11: 1896. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15717-8>
14. Norikiyo Honzawa N, Fujimoto K, Kitamura T. Review: Cell autonomous dysfunction and insulin resistance in pancreatic cells. *Int. J. Mol. Sci.* [en línea]. 2019 Jul [citado 1 Mayo 2020]; 20(11): 3699. doi:10.3390/ijms20153699
15. Kawamori D, Kurpad A, Hu J, Chong W, Shih J, Ford E, et al. Insulin signaling in a cells modulates glucagon secretion in vivo. *Cell Metab.* [en línea]. 2009 Abr [citado 1 Mayo 2020]; 1(2): 350–61. doi: 10.1016/j.cmet.2009.02.007
16. Carrera Boada C, Martínez-Moreno J. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo "insulin resistance-secretion deficit". *Nutr Hosp* [en línea]. 2013 [citado 26 Mayo 2020]; 28(2):78-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834050/>
17. Lara-Castro C, Garvey W. Intracellular lipid accumulation in liver and muscle and the insulin resistance syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* [en línea]. 2008 [citado 25 Mayo 2020]; 37(4):841-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2621269/>
18. Tabata S, Yoshimitsu S, Hamachi T, Abe H, Ohnaka K, Kono S. Waist circumference and insulin resistance: a cross-sectional study of Japanese men. *BMC Endocr Disord* [en línea]. 2009 [citado 29 Mayo 2020]; 9(1): 98-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2635363/>
19. Park S, Seo Y. Excess accumulation of lipid impairs insulin sensitivity in skeletal muscle. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2020 [citado 30 Mayo 2020]; 21(6):1949. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139950/>
20. Park Y, Kwon H, Lim S, Lee J, Yoon K, Son H, et al. Optimal waist circumference cutoff value reflecting insulin resistance as a diagnostic criterion of metabolic syndrome in a nondiabetic korean population aged 40 years and over: the chungju metabolic disease cohort study. *Yonsei Med J* [en línea]. 2010 [citado 30 Mayo 2020]; 51(4):511. Disponible en: https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3349%2Fymj.2010.51.4.511&fbclid=IwAR0IPDYRU72IZBmGQpzWIm1XO5S1ufZTWNXfZHXkNuChMR7Wv_Dk6FYE2rc
21. Lytrivi M, Castell A-L, Poitout V, Cnop M. Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes. *J. Mol. Biol* [en línea]. 2020 [citado 5 Mayo 2020]; 432(5):1514-34. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022283619305716?via%3Dihub#bib131>

22. Qi D, Cai K, Wang O, Li Z, Chen J, Deng B, et al. Fatty acids induce amylin expression and secretion by pancreatic β -cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab* [en línea]. 2010 [citado 9 Mayo 2020]; 298 (1): E99-107. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00242.2009>
23. Lytrivi M, Igoillo M, Cnop M. Inflammatory stress in islet beta-cells: therapeutic implications for type 2 diabetes? *Curr. Opin. Pharmacol* [en línea]. 2018 [citado 8 Mayo 2020]; 43 (2018): 40-45. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489217302254?via%3Dihub>
24. Inoue H, Shirakawa J, Togashi Y, Tajima K, Okuyama T, Kyohara M, et al. Signaling between pancreatic beta cells and macrophages via s100 calcium-binding protein $\alpha 8$ exacerbates beta-cell apoptosis and islet inflammation. *J. Biol. Chem* [en línea]. 2018 [citado 8 Mayo 2020]; 293 (2018): 5934-5946. Disponible en: <https://www.jbc.org/content/293/16/5934.full.pdf?with-ds=yes>
25. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: *standards of medical care in diabetes—2020*. *Diabetes Care* [en línea]. 2020 [citado 5 Mar 2020];43(1):S66–S76. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S66
26. Samuel V, Petersen K, Shulman G. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* [en línea]. 2010 [citado 30 Mayo 2020]; 375(9733):2267-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2995547/>
27. Evert A, Dennison M, Gardner C, Garvey W, Lau K, MacLeod J, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* [en línea]. 2019 [citado 1 Mayo 2020]; 42(5):731-54. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/42/5/731>
28. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. Description of lifestyle intervention: the diabetes prevention program. *Diabetes Care* [en línea]. 2002 [citado 16 Abr 2020]; 25 (12) 2165-71. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/25/12/2165>
29. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. *Lancet* [en línea]. 2009 [citado 16 Abr 2020]; 374 (9207) 167-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673609614574>
30. Arroyo P. La alimentación en la evolución del hombre: su relación con el riesgo de enfermedades crónico degenerativas. *Bol Med Hosp Infant Mex* [en línea]. 2008 [citado

- 15 Mayo 2020];65(6) 431-40. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462008000600004
31. Longo V, Mattson M. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab* [en línea]. 2014 Feb [citado 2 Mayo 2020]; 19(2):181-92. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.008
 32. Patterson R, Sears D. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr* [en línea]. 2017 Ago [citado 5 Mar 2020]; 37: 371-93. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064634
 33. Al-Hariri M, Khan S, Albaker W, Al Malik W. Impact of knowledge and practice on fasting blood glucose levels among diabetics during ramadan fasting. *J Epidemiol Glob Health* [en línea]. 2019 Dic [citado 8 Mayo 2020]; 9(4):288-293. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310796/>
 34. Aydin N, Kul S, Karadağ G, Tabur S, Araz M. Effect of ramadan fasting on glycaemic parameters & body mass index in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Indian J Med Res* [en línea]. 2019 Dic [citado 13 Mayo 2020];150(6):546-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7038805/>
 35. *dle.rae.es, Diccionario de la lengua española, 23.^a ed.* [en línea] Madrid: Real Academia Española; 2019 [citado 20 Jun 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es/ayuno>
 36. Cruz R. Respuesta metabólica al ayuno. *Renut* [en línea]. 2011 [citado 17 Abr 2020]; 5(17): 883-89. Disponible en: https://www.iidenut.org/pdf_revista_tec_libre/Renut%2017/Renut%2017_5_Respuesta_metabolica_al_ayuno.pdf?fbclid=IwAR1Epw-EoQ1S3v32cfcgwFYwjUjU_budi-Rg2oKQ0pOGar4ds-i78nuz-W8
 37. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo V. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* [en línea]. 2018 Nov [citado 1 Mayo 2020];18(11):707-19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6938162/>
 38. Nelson D, Cox M. *Lehninger: principles of biochemistry*. 7 ed. Londres: Mcmillan publishers; 2017.
 39. White H, Venkatesh B. Clinical review: ketones and brain injury. *Crit Care* [en línea]. 2011 Abr [citado 8 Mayo 2020]; 15(2):219. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc10020>
 40. Anton S, Moehl K, Donahoo W, Marosi K, Lee S, Mainous A, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity* [en línea]. 2018 Feb [citado 13 Mar 2020]; 26(2):254-68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5783752/>
 41. Dong T, Sandesara P, Dhindsa D, Mehta A, Arneson L, Dollar A et al. Intermittent fasting: a heart healthy dietary pattern? *Am J Med* [en línea]. 2020 Abr [citado 13 Mar 2020];

- 133(8): 901-07. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(20\)30335-1/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(20)30335-1/fulltext)
42. Buxton O, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* [en línea]. 2010 [citado 1 Mayo 2020];71(5):1027-36. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953610004594?via%3Dihub>
43. Johannsen D, Knuth N, Huizenga R, Rood J, Ravussin E, Hall K. Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *J Clin Endocrinol Metab* [en línea]. 2012 Jul [citado 9 Mayo 2020]; 97(7):2489-96. doi: 10.1210/jc.2012-1444
44. Özkul C, Yalınay M, Karakan T. Islamic fasting leads to an increased abundance of *akkermansia muciniphila* and *bacteroides fragilis* group: a preliminary study on intermittent fasting. *Turk J Gastroenterol* [en línea]. 2019 Dic [citado 13 Mar 2020];30(12):1030-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6924600/>
45. Zhang Z, Mocanu V, Cai C, Dang J, Slater L, Deehan EC, Walter J, Madsen KL. Impact of fecal microbiota transplantation on obesity and metabolic syndrome—a systematic review. *Nutrients* [en línea]. 2019 Sept [citado 10 Mar 2020];11(10):2291. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835402/>
46. Newman J, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: a signaling metabolite. *Annu Rev Nutr* [en línea]. 2017 Ago [citado 13 Mar 2020];37:51-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6640868/>
47. Dedkova E, Blatter L. Role of β -hydroxybutyrate, its polymer poly- β -hydroxybutyrate and inorganic polyphosphate in mammalian health and disease. *Front Physiol* [en línea]. 2014 Jul [citado 20 Mar 2020];5(1):260. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102118/>
48. Reusch R. Physiological importance of poly-(r)-3-hydroxybutyrates. *Chem. Biodivers* [en línea]. 2012 [citado 20 Mar 2020];9(2012):2343. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cbdv.201200278>
49. American Diabetes Association. 8. Obesity Management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* [en línea] 2020 [citado 1 Abr 2020];43(1):S89–S97. Disponible en: may
50. Redman L, Smith S, Burton J, Martin C, Il'yasova D, Ravussin E. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab* [en línea]. Mar 2018 [citado 5 Mayo 2020]; 27(4):805-15.e4. doi:10.1016/j.cmet.2018.02.019

51. Müller M, Enderle J, Westphal A. Changes in energy expenditure with weight gain and weight loss in humans. *Curr Obes Rep* [en línea]. 2016 Oct [citado 20 Mar 2020]; 5(4): 413–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5097076/>
52. Muhammad H, Vink R, Roumans N, Arkenbosch L, Mariman E, van Baak M. Dietary intake after weight loss and the risk of weight regain: macronutrient composition and inflammatory properties of the diet. *Nutrients*[en línea]. 2017 Nov [citado 5 Mayo 2020]; 9(11):1205. doi:10.3390/nu9111205
53. Trepanowski J, Kroeger C, Barnosky A, Klempel M, Bhutani S, Hoddy K, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [en línea]. 2017 Jul [citado 20 Mar 2020];177(7):930-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5680777/>
54. Varady K, Bhutani S, Klempel M, Kroeger C, Trepanowski J, Haus J, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J* [en línea]. 2013 Nov [citado el 28 Jun];12(1):146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833266/>
55. Stote K, Baer D, Spears K, Paul D, Harris G, Rumpler W, et al. A controlled trial of reduced meal frequency without caloric restriction in healthy, normal-weight, middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*. 2017 Abr [citado 15 Abr 2020];85(4):981-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2645638/>
56. Stratton M, Tinsley G, Alesi M, Hester G, Olmos A, Serafini P, et al. Four weeks of time-restricted feeding combined with resistance training does not differentially influence measures of body composition, muscle performance, resting energy expenditure, and blood biomarkers. *Nutrients* [en línea]. 2020 Abr [citado 5 Mayo 2020]; 12(4):1126. doi: 10.3390/nu12041126
57. Sutton E, Beyl R, Early K, Cefalu W, Ravussin E, Peterson C. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab*. 2018 Jun [citado 20 Mayo 2020];27(6):1212-21 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5990470/>
58. Dobbins L, Shearn P, Byerly L, Gao F, Mahar M, Napolitano A, et al. GSK256073, a selective agonist of G-protein coupled receptor 109A reduces serum glucose in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* [en línea]. 2013 Nov [citado 20 Jun 2020]; 15(11): 1013-21. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1dom-pubs_onlinelibrary_wiley_com/doi/epdf/10.1111/dom.12132

59. Hutchison A, Regmi P, Manoogian E, Fleischer J, Wittert G, Panda S, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Obesity* [en línea]. 2019 Abr [citado 24 Abr 2020]; 27(5): 724-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/oby.22449>
60. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli Q, Bottaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med* [en línea]. 2016 Oct [citado 5 Mayo 2020]; 14(1):290. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1044-0>
61. Johnson J, Summer W, Cutler R, Martin B, Hyun D, Dixit V, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* [en línea]. 2007 Mar [citado 6 Abr 2020]; 1;42(5):665-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1859864/>
62. Almeneessier A, BaHammam A, Alzoghaibi M, Olaish A, Nashwan S, BaHammam S. The effects of diurnal intermittent fasting on proinflammatory cytokine levels while controlling for sleep/wake pattern, meal composition and energy expenditure. *PLoS One* [en línea]. 2019 Dic [citado 20 Mar 2020];14(12):10-5 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6903761/>
63. Sacks M, Bray A, Carey V, Smith S, Ryan D, Anton S, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009 Feb [citado 9 Abr 2020]; 26;360(9):859-73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763382/>
64. Colldén G, Tschöp M, Müller T. Therapeutic potential of targeting the ghrelin pathway. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2017 Abr [citado 9 Mayo 2020]; 18(4):798. doi: 10.3390/ijms18040798
65. Müller T, Nogueiras R, Andermann M, Andrews Z, Anker S, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab* [en línea]. Mar 2015 [citado 10 Mayo 2020];4(6):437-60. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005
66. Priya B, Prendergast L, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* [en línea]. 2011 Oct [citado 30 Mar 2020]; 365:1597-604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816
67. Ravussin E, Beyl R, Poggiogalle E, Hsia D, Peterson C. Early time-restricted feeding reduces appetite and increases fat oxidation but does not affect energy expenditure in humans. *Obes. Res.* [en línea]. 2019 Ago [citado 7 Mayo 2020];27(8):1244-54. doi: 10.1002/oby.22518.

68. Antoni R, Johnston K, Collins A, Robertson M. Intermittent v. continuous energy restriction: differential effects on postprandial glucose and lipid metabolism following matched weight loss in overweight/obese participants. *Br J Nutr* [en línea]. 2018 Mar [citado 5 Mayo 2020]; 119(5):507-16. doi: 10.1017/S0007114517003890
69. Gabel K, Kroeger C, Trepanowski J, Hoddy K, Cienfuegos S, Kalam F, et al. Differential effects of alternate-day fasting versus daily calorie restriction on insulin resistance. *Obes. Res.* [en línea]. 2019 Sept [citado 10 Mayo 2020]; 27(9):1443-50. doi: 10.1002/oby.22564
70. Lean M, Leslie W, Barnes A, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* [en línea]. 2018 Feb [citado 29 Abr 2020]; 391(10120):541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1
71. 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 Rep.* [en línea]. 2018 Oct [citado 12 Mayo 2020]; 2018:bcr-2017-221854 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-221854>
72. Michael H, Alice H. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr* [en línea]. 2019 [citado 1 Jun 2020]; 13(2):1165-72. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187140211930013X?via%3Dihub>
73. Gong Z, Muzumdar R. Pancreatic function, type 2 diabetes, and metabolism in aging. *Int. J. Endocrinol* [en línea]. 2012 [citado 20 Abr 2020]; 12 (1):1-13. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2012/320482/>
74. Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and 'metabolic switch': effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* [en línea]. 2020 [citado 5 Jul 2020]; 22(9):1496-510. Disponible en: <https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dom.14080>
75. Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol* [en línea]. 2019 Ene [citado 20 Mayo 2020]; 69(5):663-80. Disponible en: http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/10_18/pdf/10.26402/jpp.2018.5.02.pdf
76. Lushchak O, Strilbyska O, Piskovatska V, Koliada A, Storey K. Intermittent fasting. En: *Encyclopedia of biomedical gerontology* [en línea]. Copenhagen: Elsevier 2019 [citado 5 Jun 2020]; p 279-90, Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383621335>

ANEXOS

Anexo No 1. Buscadores, términos de búsqueda y operadores lógicos utilizados.

Tabla1. Términos de Búsqueda y operadores lógicos utilizados.

Buscadores	DeCS	MeSH	Operadores Lógicos	Artículos revisados	Artículos utilizados
HINARI			AND	33	20
			"Type 2 diabetes mellitus" AND "obesity"; "Insulin resistance" AND "diet"; "Insulin resistance" AND "Obesity"		
			NOT	9	3
			"Type 2 diabetes mellitus" NOT "type 1 diabetes mellitus"		
			OR	59	13
PubMed	"Diabetes Mellitus Tipo 2"; "Resistencia a la insulina"; "Resistencia a la insulina relacionado con la obesidad"; "Resistencia a la insulina relacionada con la dieta"	"Type 2 Diabetes Mellitus"; "Insulin resistance"; "Insulin resistance related with obesity"; "Insulin resistance related with diet"	"Type 2 diabetes mellitus" OR "Insulin resistance"		
			AND	63	27
			"Intermittent fasting" AND "Diabetes Mellitus"; "Intermittent fasting" AND "Insulin resistance"; "Intermittent fasting" AND "Weight loss"		
			OR	17	6
			"Intermittent fasting" OR "Medical nutrition therapy"		
BIREME	"Ayuno intermitente"; "Terapia medica nutricional"	"Intermittent fasting"; "Medical nutrition therapy"	AND	63	27
			"Intermittent fasting" AND "Diabetes Mellitus"; "Intermittent fasting" AND "Insulin resistance"; "Intermittent fasting" AND "Weight loss"		
Google Scholar			OR	17	6
			"Intermittent fasting" OR "Medical nutrition therapy"		

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 2. Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio

Tabla 2. Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de artículos
-----	Todos los artículos	No filtrados	70
1 ^a	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	“Diabetes Mellitus” [MeSH] “Intermittent Fasting” [MeSH] “Insulin resistance related with obesity” [MeSH] “Insulin resistance related with diet” [MeSH]	20
1 ^b	Ensayos clínicos controlados	“Diabetes Mellitus” [MeSH] “Intermittent Fasting” [MeSH] “Insulin resistance related with obesity” [MeSH] “Insulin resistance related with diet” [MeSH]	41
2 ^c	Estudios de Resultados en Salud	“Diabetes Mellitus” [DeCS]	2
3 ^b	Estudio individual de casos y controles	“Intermittent Fasting” [MeSH]	7

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3. Matriz de literatura gris utilizada.

Tabla 3. Matriz de la literatura gris utilizada.

Tema del libro	Acceso	Localización en línea	Numero de documentos utilizados.
Harrison's principles of internal medicine.	---	---	1
Las bases farmacológicas de la terapeutica	---	---	1
Tratado de Fisiología Médica	---	---	1
Lehninger: Principles of biochemistry	Mcmillan publisers	---	1
Encyclopedia of biomedical gerontology	---	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383621335	1
Real Academia Española	Real Academia Española	https://dle.rae.es/ayuno	1

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 4. Tipos de ayuno intermitente

Tabla 4. Tipos de ayuno intermitente

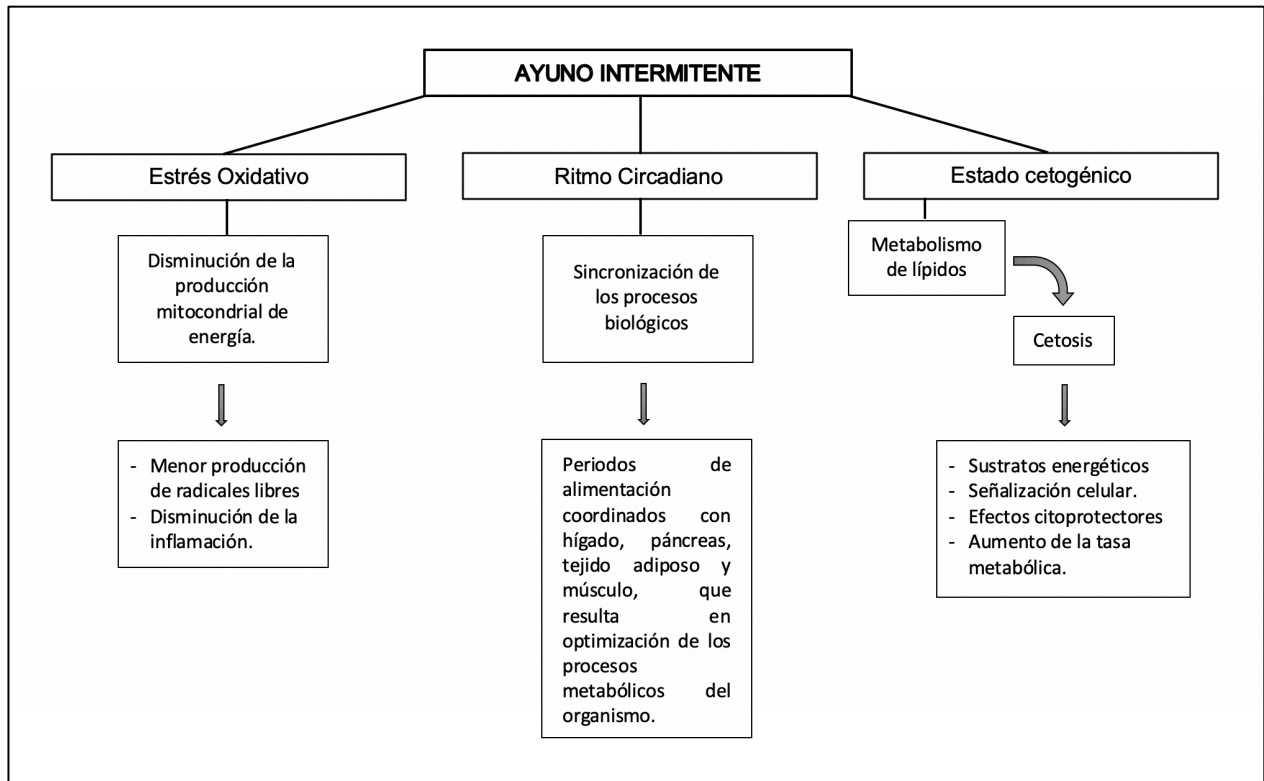
Tipos de ayuno intermitente	
Ayuno de día completo/ <i>Whole-day fasting</i>	Realización periódica de 24 horas de ayuno pudiendo ser desde 2 días (no consecutivos) a la semana, hasta una vez al mes.
Ayuno en días alternos/ <i>Alternate-day fasting</i>	Se realiza el ayuno durante un día completo alternando con días de ingesta <i>ad libitum</i> .
Alimentación 5:2/5:2 <i>Feeding</i>	Los sujetos pueden alimentarse <i>at libitum</i> 5 días de la semana y realizar ayuno en 2 días no consecutivos, pudiendo consumir alrededor de un cuarto de sus requerimientos energéticos.
Alimentación por tiempo limitado/ <i>Time-restricted feeding</i>	La ingesta se restringe a un periodo corto de horas, generando intervalos largos de ayuno durante el día (p.ej. 16 y/o 20 horas de ayuno).

En esta tabla se comparan los métodos mas frecuentemente utilizados por los practicantes de ayuno intermitente.

Fuente: elaboración propia.

Anexo No 5. Mecanismos del ayuno intermitente

Figura 1. Mecanismos del ayuno intermitente.



Este diagrama ilustra la relación de los mecanismos a través de los cuales se producen los efectos positivos del ayuno intermitente.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 6. Entrevistas

Entrevista No.1 Dirigida al Dr. Luis Pedro Villanueva (LV) por los autores (A).

A: ¿Qué conocimientos posee sobre el ayuno intermitente?

LV: Empecé a escuchar ese termino hace algunos años, me llama la atención el dato de que definitivamente nuestros antepasados se veían sometidos forzosamente a realizar periodos de ayuno, los datos históricos relatan que algunas personas vivían incluso mas de 100 años, si no morían en guerras y/o accidentes; o se enfermaban gravemente. Además, no había tanta chatarra, promocionándose como comida. Entonces considero que el tipo de alimentos que consumimos, y la forma en que lo hacemos es responsable de muchas enfermedades, ante lo cual opino que el realizar ayuno intermitente, o el ayuno que sea, es algo bueno para nuestro organismo.

A: ¿Qué opina sobre su uso como terapia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?

LV: Aún no he investigado mucho al respecto, sin embargo, considero que reducir número de veces, y el tiempo durante el cual nuestro organismo se ve expuesto a la insulina; es bueno no solo en enfermedades como la diabetes sino también para muchas otras condiciones ya que con el simple hecho de conocer los efectos “proinflamatorios” de la insulina se puede hacer idea de los numerosos efectos que resultan de una exposición intensa y prolongada a esta hormona. Entonces considero que si es aconsejable realizar ayuno intermitente cuando el objetivo es disminuir la resistencia a la insulina.

A: ¿Qué piensa sobre su aplicación en nuestro país?

LV: Creo en que nuestra cultura, a la cual se suma una gran carencia de información tanto de pacientes como de médicos, hacen que la utilización de esta intervención parezca como práctica. Sin embargo, si pudiera existir un grupo determinado de pacientes, con la información y motivación necesaria para realizar ayuno intermitente ya que, personalmente he tratado de realizarlo, pero se me dificulta mucho el no comer cuando mi alrededor este minado de publicidad de comida.

Entrevista No.2 Dirigida al Dr. Sebastián De Marino (SDM) por los autores (A).

A: ¿Qué conocimientos posee sobre el ayuno intermitente?

SDM: Es un tema muy interesante, esto de la prehistoria sobre como los primeros humanos se alimentaban una o dos veces al día, en buenos tiempos y hasta semanas durante tiempos de escases, y aun así funcionaban de forma efectiva es muy revelador del hecho que nuestro organismo esta adaptado para realizar ayuno. Sin embargo, por alguna razón terminamos creyendo que debemos comer tres veces al día y refaccionar dos. Considero que, en base a nuestra evolución, no debería de ser así, si ya se comprobó desde hace mucho que la gente de hace no mucho (unos 150 años) comía menos y vivía mas.

A: ¿Qué opina sobre su uso como terapia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?

SDM: He revisado algunos artículos que reportan disminución en los niveles de insulina, lo cual es indicador de una disminución de la resistencia a la insulina. Yo considero que en la diabetes, una estrategia como el ayuno intermitente debería de utilizarse principalmente con los pacientes prediabéticos.

A: ¿Que piensa sobre su aplicación en nuestro país?

SDM: En nuestro medio, la verdad esta difícil, a muy pocas personas les interesa prevenir. Y otro montón de pacientes consideran que el tomar fármacos soluciona todo. Esto sin considerar el hecho de que comer es un placer, un placer que pocos están dispuestos a dejar. Pero, creo que, con un buen plan educacional, y una motivación adecuada, podría aplicarse muy bien en pacientes obesos con un alto riesgo de desarrollar diabetes.