

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

CARRERA DE NUTRICIÓN

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Nutrición*

**EFECTOS DEL AYUNO INTERMITENTE EN
LOS VALORES BIOQUÍMICOS DE SUJETOS
CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Laura Álvarez del Castillo Guevara

Septiembre, 2022

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.1.1 Antecedentes internacionales.....	9
1.1.2 Antecedentes nacionales.....	14
1.1.3 Delimitación del problema	15
1.1.4 Justificación	16
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	18
1.3.1 Objetivo general.....	18
1.3.2 Objetivos específicos.....	18
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....	18
1.4.1 Alcances de la investigación.....	18
1.4.2 Limitaciones de la investigación.....	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	20
2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL	21
2.1.1 Diabetes mellitus tipo 2	21
2.1.1.1 Definición.....	21
2.1.1.2 Características sociodemográficas	21
2.1.1.3 Epidemiología.....	22
2.1.1.4 Estado nutricional	25
2.1.1.5 Etiología	28
2.1.1.6 Fisiopatología	31
2.1.1.7 Diagnóstico.....	33
2.1.1.8 Metas terapéuticas.....	34
2.1.1.9 Tratamiento farmacológico	35
2.1.1.10 Tratamiento nutricional.....	39
2.1.2 Ayuno intermitente.....	41
2.1.2.1 Fisiología del ayuno.....	43
2.1.2.2 Ritmo circadiano.....	45
2.1.2.3 Tipos de ayuno intermitente	47
2.1.2.3.1 Ayuno intermitente	48
2.1.2.3.2 Restricción calórica intermitente	48
2.1.2.3.3 Alimentación restringida en el tiempo	49
2.1.2.3.4 Ramadán.....	50
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	52
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	53
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	53
3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO	53
3.3.1 Área de estudio	54
3.3.2 Fuentes de información	54

3.3.3	Población	54
3.3.4	Muestra	54
3.3.5	Criterios de inclusión y exclusión.....	57
3.4	INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	59
3.5	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	60
3.5.1	Palabras clave	61
3.6	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	62
3.7	PLAN PILOTO	67
3.8	REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	68
3.8.1	Estrategia de búsqueda	69
3.8.2	Proceso de selección.....	77
3.8.3	Proceso de extracción de datos	79
3.8.4	Lista de los datos.....	80
3.8.5	Evaluación del riesgo de sesgo	83
3.8.6	Métodos de síntesis	84
	CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	86
4.1	RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	87
4.1.1	Características principales de los estudios	87
4.1.2	Estudios incluidos en la investigación	90
4.1.3	Resultados principales.....	115
	CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	126
5.1	DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	127
5.1.1	Características sociodemográficas	127
5.1.2	Estado nutricional	129
5.1.3	Ayuno intermitente.....	134
5.1.4	Metas terapéuticas.....	138
	CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	143
8.1	CONCLUSIONES.....	144
8.2	RECOMENDACIONES.....	145
	BIBLIOGRAFÍA.....	146
	GLOSARIO.....	177
	ANEXOS	181
	ANEXO 1. ZOTERO	182
	ANEXO 2. LIBRO EXCEL: HOJA 1, ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN PUBMED... 183	183
	ANEXO 3. LIBRO EXCEL: HOJA 6, SUMA DE DATOS DE FILTRADOS..... 184	184
	ANEXO 4. LIBRO EXCEL: HOJA 7, CUESTIONARIO PARA EL SEGUNDO	
	FILTRADO	185
	ANEXO 5. LIBRO EXCEL: HOJA 8, CUESTIONARIO PARA EL TERCER FILTRADO	
	186
	ANEXO 6. LIBRO EXCEL: HOJA 9, EXTRACCIÓN DE DATOS..... 187	187
	ANEXO 7. DECLARACIÓN JURADA	188
	ANEXO 8. CARTAS DE APROBACIÓN	189

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Indicadores antropométricos en la valoración de DMII	26
Tabla 2. Rangos de diagnóstico de la homeostasis de la glucosa	33
Tabla 3. Metas terapéuticas de la DMII	35
Tabla 4. Tratamiento farmacológico de la DMII	36
Tabla 5. Clasificación y características de los tipos de ayuno intermitente en intervenciones nutricionales.....	47
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión	58
Tabla 7. Palabras clave utilizadas para la revisión sistemática	61
Tabla 8. Operacionalización de las variables estudiadas	62
Tabla 9. Estrategia de búsqueda en la base de datos PubMed	70
Tabla 10. Estrategia de búsqueda en la base de datos ScienceDirect	71
Tabla 11. Estrategia de búsqueda en la base de datos Dialnet	72
Tabla 12. Estrategia de búsqueda en la base de datos SciELO	73
Tabla 13. Estrategia de búsqueda en el buscador Google Scholar	74
Tabla 14. Resultados del primer filtrado por palabras clave en las distintas bases de datos	77
Tabla 15. Artículos incluidos por palabras clave en las distintas bases de datos y a través de la búsqueda de citas bibliográficas	79
Tabla 16. Características principales de los estudios incluidos.....	88
Tabla 17. Características de los artículos científicos que realizan VLCDi.....	91
Tabla 18. Características de los artículos científicos que realizan ATR.....	100
Tabla 19. Características de los artículos científicos realizados durante el Ramadán	108
Tabla 20. Resultados principales de las dietas VLCDi.....	116

Tabla 21. Resultados principales de las dietas con ATR	119
Tabla 22. Resultados principales de las dietas con ATR y realizadas durante el Ramadán	122

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de información utilizada	55
Figura 2. Resultados del primer y último paso del proceso de filtrado de la búsqueda de artículos científicos	75

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus tipo II es un estado metabólico de hiperglicemia que ocurre debido a un defecto genético y/o metabólico en la acción y/o la secreción de la insulina. El ayuno intermitente es un término que describe un patrón alimentario en el cual se restringe la ingesta calórica por un máximo de 48 horas. **Objetivo general:** Determinar los efectos del ayuno intermitente en los valores bioquímicos de sujetos con diabetes mellitus tipo 2. **Metodología:** Se realiza una revisión sistemática cualitativa y descriptiva de artículos, en inglés y español, publicados mundialmente entre los años de 1998 a 2022 siguiendo la declaración PRISMA. Se identifican un total de 855 estudios elegibles en las bases de datos de PubMed, ScienceDirect, Dialnet, SciELO y en el buscador Google Scholar. Se incluyen 14 artículos científicos que cumplen con los criterios de inclusión/exclusión. El filtrado de los artículos se hace mediante Zotero y se cuantifican los artículos y extraen las variables estudiadas en un Libro Excel. **Resultados y discusión:** Se encuentra un total de 14 artículos experimentales (12) y no experimentales (2). Los tipos de ayuno intermitente incluyen VLCDi (4), ATR nocturna (5) y ATR diurna (5). La distribución de la ingesta de nutrientes es variable y la ingesta de CHO es superior al 35%. La población incluida presenta un rango de edad promedio de 45 a 68 años, es de ambos sexos, la mayoría presenta una duración promedio de DMII de 3 a 8 años, una HbA1c inicial promedio entre 7.2 a 9.17% y se encuentra principalmente con obesidad tipo I o II. **Conclusiones:** Los distintos tipos de ayuno intermitente mejoran los valores bioquímicos de sujetos con DMII cuando hay reducciones en la ingesta calórica y una pérdida de peso corporal. Los efectos también dependen de los valores iniciales de la HbA1c y de la distribución de carbohidratos en los tiempos de comida. **Palabras clave:** diabetes, control glicémico, dieta intermitente, alimentación en tiempo restringido, ramadán.

ABSTRACT

Introduction: Type II diabetes mellitus is a metabolic state characterized by the presence of hyperglycemia which is caused by a genetic or acquired defect in the action and/or insulin secretion. Intermittent fasting is a term used to describe dietary patterns that restrict caloric intake for periods no longer than 48 hours. **Objective:** To determine the effects of intermittent fasting in the biochemical parameters of subjects with type II diabetes mellitus. **Methods:** A qualitative and descriptive systematic review of scientific articles published worldwide, in English and Spanish, during 1998 and 2022 is conducted following the PRISMA statement. The search is carried out in PubMed, ScienceDirect, Dialnet, SciELO and Google Scholar and 855 articles are identified. A total of 14 articles are included in this review after applying the inclusion/exclusion criteria. Zotero is used to facilitate the filtering and reading of studies and an Excel workbook is used to quantify and extract the data. **Results and discussion:** A total of 14 experimental (12) and non-experimental (2) articles are included. Fasting regimens of the included studies are intermittent VLCD (4), night-restricted eating (5) and daytime-restricted eating (5). Nutrient distribution is variable, and carbohydrate intake is above 35%. Baseline characteristics of the subjects are as follows: a mean age of 45 to 68 years old, include both sexes, have a mean duration of diabetes within the range of 3 to 8 years, a mean initial HbA1c between 7.2 and 9.2%, and a BMI of obesity class I or II. **Conclusions:** Intermittent fasting improves the biochemical parameters of subjects with type II diabetes mellitus when caloric intake is reduced, and weight loss is achieved. The effects are also dependent on initial HbA1c values and the carbohydrate distribution during mealtimes. **Key words:** diabetes, glycemic control, intermittent diet, time-restricted eating, ramadan.

CAPITULO I:

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Esta sección presenta los antecedentes nacionales e internacionales, la delimitación y la justificación del problema. Además, incluye la pregunta, los objetivos, los alcances y las limitaciones de la presente investigación.

1.1.1 Antecedentes internacionales

Los efectos del ayuno intermitente (AI) se estudian principalmente en poblaciones con sobrepeso y obesidad. El número de estudios que aplican el AI a los sujetos con diabetes mellitus tipo II (DMII) es limitado. Entonces la mayoría de las revisiones sistemáticas y metaanálisis describen los efectos del AI en la población obesa y carecen de datos acerca de los efectos del AI en la población diabética. Entre ellas se destacan 13 revisiones y sus resultados se resumen a continuación.

Tinsley y La Bounty (2015) realizan una revisión de literatura de los efectos del AI en el peso, el perfil lipídico y la presión arterial de individuos con obesidad. La revisión incluye 9 ensayos clínicos con una duración mayor a las 3 semanas. Se observan reducciones en todas las variables y uno de los ensayos clínicos se realiza en individuos con DMII. Este artículo científico se publica en 1998 y parece ser el primero en aplicar el AI en una población con DMII.

En otra revisión, que incluye principalmente a individuos con peso normal, sobrepeso y obesidad, el AI produce disminuciones significativas ($p < 0.05$) en la insulina en ayunas (IA) y la glicemia en ayunas (GA) en solo algunos ensayos clínicos (Patterson & Sears, 2017). La mayoría son intervenciones con una duración mayor a las 6 semanas y se incluyen un total de 17 ensayos clínicos. Solamente se incluye un estudio de DMII y es el mismo reportado por Tinsley y La

Bounty (2015). Otra observación hecha por Patterson y Sears (2017) es que el ayuno nocturno tiene mejores resultados que el diurno.

Stockman et al. (2018) encuentran reducciones comparables en la composición corporal de los ensayos clínicos con AI y las dietas con restricción calórica continua (RCC). Las 14 investigaciones incluidas tienen en su mayoría una duración mayor a las 8 semanas y no incluyen poblaciones con DMII. También notan que los tipos de AI y las poblaciones estudiadas son muy variadas. Algunas intervenciones con AI tienen una tasa de abandono mayor a las de RCC.

Zubrzycki et al. (2018) realizan una revisión de literatura más extensa que incluye 29 estudios de RCC y 28 con AI en poblaciones con obesidad y/o DMII. Se encuentran 2 ensayos clínicos con RCC que incluyen a participantes con DMII. Uno de ellos es un ensayo controlado aleatorizado de 24 meses que utiliza dos tipos de dietas, una baja en carbohidratos (30 g/día) y otra con una RCC de 500 kcal y baja en grasa ($\leq 30\%$). Sin embargo, no demuestra cambios significativos en el peso, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la GA y los lípidos. Los investigadores atribuyen estos resultados a un bajo cumplimiento de los objetivos dietéticos, ya que el cumplimiento disminuye progresivamente con la duración de la intervención (Iqbal et al., 2010).

El otro estudio mencionado, incluye una población de 208 sujetos obesos (IMC entre 40 – 60 kg/m²) y 48 de ellos tienen DMII. Al finalizar la intervención de 12 meses, los participantes con DMII que tienen una reducción igual o mayor al 20% de su peso disminuyen la GA en un 25% (W. D. Johnson et al., 2011). Además, en ambas poblaciones, la pérdida de peso mejora los triglicéridos (TG), pero las lipoproteínas de baja densidad (LDL) tienen cambios inconsistentes.

El resto de las intervenciones con RCC, en poblaciones no diabéticas, muestran reducciones variables en el peso, los lípidos, la GA y la IA (Zubrzycki et al., 2018). En algunas investigaciones,

los cambios positivos en los valores bioquímicos de los participantes no siempre suceden con la reducción de peso. Los otros 28 ensayos clínicos acerca del AI muestran cambios similares en la antropometría y los valores bioquímicos. Solo se incluye un ensayo realizado en el 2016 en sujetos con DMII y no se puede determinar si un régimen de AI es superior al otro.

Otra revisión de literatura compara los resultados de las intervenciones con RCC y AI (Rynders et al., 2019). Esta revisión incluye 11 ensayos clínicos con duraciones superiores a las 8 semanas. Los cambios en el peso son similares en ambas, pero hay mayores cambios en los marcadores de control glicémico en el AI. La población de los ensayos es principalmente obesa y dos de los estudios incluyen a sujetos con DMII. Uno de estos, el del 2016, es mencionado por Zubrzycki et al. (2018) y el otro se publica en el 2018.

Y. S. Huang et al. (2020) realizan una revisión sistemática y un metaanálisis de 18 ensayos clínicos (N = 911) de los cuales 4 tienen una duración menor a las 3 semanas. Los estudios utilizados incluyen solo a participantes con DMII y sobrepeso u obesidad. Las intervenciones consisten en dietas con RCC (muy bajas en calorías (VLCD), bajas en calorías (LCD) y medias en calorías (MER)), AI y cirugía bariátrica. Todos los ensayos incluidos se publican entre los años 1988 y 2018. Cuatro de los ensayos mencionados incluyen el AI en sujetos con DMII y tres de estos son mencionados por Zubrzycki et al. (2018), Rynders et al. (2019) y Tinsley y La Bounty (2015). El otro ensayo se publica en el 2019 y es un seguimiento al estudio del 2018 mencionado por Rynders et al. (2019).

Además, en esta revisión se identifican dos estudios realizados en 1991 y 1994 que pueden ser los primeros en aplicar una intervención similar al AI en poblaciones con DMII (Y. S. Huang et al., 2020). Las intervenciones aplican la RC todos los días, pero solo por ciertas semanas. En una de las intervenciones de 48 semanas se aplican dietas VLCD (400 – 500 kcal/día) por un periodo de

12 semanas y luego se emplean dietas LCD (1000 – 1200 kcal/día) por el mismo periodo (Wing et al., 1994). Las dietas VLCD se repiten dos veces en el periodo de un año. En contraste, la otra intervención tiene una duración de 20 semanas y la dieta VLCD (400 kcal/día) ocurre solo una vez y se realiza todos los días entre las semanas 5 a 12 (Wing et al., 1991).

El metaanálisis de Y. S. Huang et al. (2020) demuestra que las VLCD intermitentes o continuas inicialmente tienen una capacidad superior en cuanto a la reducción de peso, GA y TG. Además, son superiores para mantener un adecuado control glicémico durante un plazo de 1 a 5 años y esto a pesar de los cambios que pueden ocurrir en el peso corporal. Sin embargo, a largo plazo las reducciones de peso son comparables a las dietas LCD y MER. Las VLCD son igual de efectivas que la cirugía bariátrica en cuanto a la reducción de peso, control glicémico, resistencia a la insulina (RI) y TG. La tasa de abandono de los ensayos es menor en las VLCD.

Otra revisión sistemática realizada por Welton et al. (2020), encuentra que el AI es efectivo para la reducción de peso en sujetos con obesidad y puede disminuir los factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares y DMII. Lo anterior ocurre con la disminución de la GA, la IA y la HbA1c. De los 41 estudios mencionados, solo 6 de ellos se realizan en individuos con DMII. Uno de ellos se publica en el 2017, otro en el 2018 y otro en el 2014. Los otros tres ya han sido mencionados por otros autores. Además, todos sugieren que el AI puede mejorar el control glicémico de los diabéticos.

Albosta y Bakke (2021) también reportan resultados semejantes a los anteriores. La revisión incluye 17 estudios y 5 de ellos son en individuos con DMII. De los 5 estudios, 3 se mencionan por Welton et al. (2020) y los otros dos son reportes de caso publicados en los años 2018 y 2020.

Los efectos del ayuno en el control glicémico son aún más notables en una revisión sistemática de 68 estudios experimentales y observacionales acerca de los individuos con DMII que realizan el Ramadán (Abdelrahim et al., 2021). Este tipo de ayuno diurno tiene una duración de 12 a 21 horas porque varía con el área geográfica y las estaciones. El riesgo de eventos hipoglicémicos severos que requieren hospitalización aumenta 7.5 veces durante este periodo. Además, el riesgo aumenta en pacientes tratados con sulfonilureas, insulina y en individuos con una duración de DMII mayor a los 10 años. La mayoría de los estudios observacionales incluidos se publican entre los años 2004 y 2020.

Los efectos del AI en la pérdida de peso y la mejoría del control glicémico también son reportados por Nowosad y Sujka (2021) en una revisión de 11 estudios y de los cuales 3 son en individuos con DMII. Estos 3 estudios se mencionan en previas revisiones.

La mayoría de las revisiones de literatura incluyen distintos tipos de AI, pero la revisión de Gabel et al. (2021), se enfoca solamente en la alimentación restringida en el tiempo (ATR) y se encuentra que no existen diferencias entre la pérdida de peso generada por las distintas ventanas de alimentación (4-6hrs y 8-10hrs) y tampoco se producen efectos consistentes en los lípidos plasmáticos. Sin embargo, esta investigación, de 13 estudios, no incluye a sujetos con DMII.

Existe otra revisión sistemática que estudia los posibles beneficios del AI en poblaciones con obesidad, diabetes y esclerosis múltiple (Morales-Suarez-Varela et al., 2021). La investigación incluye 31 ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. No obstante, solo incorpora un ensayo clínico de RCC en pacientes con DMII e incluye las revisiones de Zubrzycki et al. (2018) y Welton et al. (2020). Además, menciona un metaanálisis y una revisión sistemática que incluyen solo a poblaciones diabéticas.

El metaanálisis de 7 estudios encuentra que el AI y las dietas estándares producen reducciones similares en la HbA1c (Borgundvaag et al., 2021). Este metaanálisis incluye 3 ensayos clínicos de AI mencionados en otras revisiones y el metaanálisis de Y. S. Huang et al. (2020) incluye uno de ellos. La otra revisión sistemática incluye 5 estudios y estos se discuten en otras revisiones previas. Esta última revisión se publica en el año 2020.

Los demás resultados reportados por Morales-Suarez-Varela et al. (2021), en cuanto a cambios en peso y biomarcadores, son similares a los encontrados en otras revisiones. Sin embargo, se puede destacar que se encuentra un efecto superior en la reducción de la circunferencia abdominal (CA) en el AI cuando se compara a la RCC, efectos antiinflamatorios y cambios beneficiosos en la microbiota intestinal de los participantes.

Por último, se encuentra la revisión de literatura realizada por Zang et al. (2022). Esta incluye 8 ensayos realizados en animales y 14 ensayos realizados en poblaciones con y sin obesidad. Dos de los ensayos clínicos con AI se realizan en poblaciones con DMII y se incluyen en revisiones mencionadas previamente. La revisión discute los mismos efectos mencionados en otras investigaciones y concluye que los efectos a corto plazo del AI usualmente son positivos y dependen del tipo de AI utilizado.

1.1.2 Antecedentes nacionales

En Costa Rica no se identifican investigaciones con AI en personas con DMII. Sin embargo, existen tres intervenciones nutricionales que reportan resultados en poblaciones diabéticas. Primero, se identifica un reporte de caso en el cual se aplica una RC a una femenina de 36 años. Con la intervención nutricional de tres meses se logra reducir su peso en 8.8 kg y se elimina el tratamiento farmacológico con insulina (Navarro, 2012). Otra intervención nutricional de tipo

educativa realizada en 702 sujetos con DMII y con un promedio de 54.5 años produce reducciones significativas de 1% ($\pm 1,78\%$) en la HbA1c (Roselló & Guzmán, 2020).

Por último, se encuentran los resultados reportados por el Programa de Intervención Nutricional de las Enfermedades Crónicas (PINEC) de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Se estima que un promedio de 3000 diabéticos participantes disminuyen los valores de HbA1c, de GA, de GP y de TG en 1%, 26 mg/dL, 17 mg/dL y 9 mg/dL respectivamente (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020b). Estos datos se obtienen entre los años 2018 – 2019 y ocurren a los 6 meses de la intervención. Las recomendaciones nutricionales establecidas por la CCSS, son similares a las recomendaciones emitidas por la Asociación Estadounidense de Diabetes (*American Diabetes Association; ADA*) (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020a).

1.1.3 Delimitación del problema

Se realiza una revisión sistemática mundial de artículos publicados entre los años 1998 y 2022 disponibles en los idiomas español e inglés en PubMed, ScienceDirect, Dialnet, SciELO y Google Scholar. Las palabras claves de búsqueda son: diabetes, ayuno intermitente, dieta intermitente, alimentación restringida, tiempo restringido y ramadán. Todas las palabras clave se unen con los operadores booleanos “AND” y “OR”. Además, se utiliza el operador booleano “NOT” para aplicar los criterios de exclusión.

En la revisión se incluyen artículos científicos acerca de sujetos con DMII que participan en investigaciones con algún tipo de ayuno intermitente o alimentación con tiempos restringidos. Además, las fuentes primarias son artículos científicos originales, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, ensayos aleatorizados cruzados, ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, reportes de casos y serie de casos,

estudios cohorte, ensayos no controlados, estudios transversales, estudios pre-post y estudios de casos y controles.

Se excluyen los artículos de divulgación científica, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, bibliográficas o de literatura, metaanálisis, tesis, libros, guías prácticas clínicas, cartas científicas y de congreso, protocolos de ensayos clínicos, editoriales y ensayos. No se incluyen las investigaciones sin publicar, sin medición de los valores bioquímicos o la ingesta calórica y las publicaciones que no son de acceso gratuito.

La investigación se realiza entre los días 28 de enero y el primero de setiembre del año 2022 y se incluyen un total de 14 artículos.

1.1.4 Justificación

El AI involucra una restricción calórica y es más comúnmente utilizado para la pérdida de peso, pero se ha visto que también causa cambios en los valores bioquímicos (Welton et al., 2020). Esos cambios son el resultado de alteraciones en el metabolismo que permiten su uso en el tratamiento dietético de las enfermedades crónicas no transmitibles (de Cabo & Mattson, 2019). Para efectos de esta investigación, se considera el AI como los hábitos alimentarios que involucran periodos cortos de ayuno o VLCD por una duración menor a los 2 días y que se interrumpen con periodos de alimentación no VLCD (Longo et al., 2021).

El AI puede aumentar la sensibilidad a la insulina, disminuir la glicemia y la resistencia a la insulina (Canicoba, 2020). Al diagnosticarse la DMII, los medicamentos como la metformina son la primera línea de tratamiento (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020a). Entre las funciones de la metformina se encuentra el aumento de la sensibilidad a la insulina por medio de la activación

de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). La reducción de la ingesta calórica (IC) tiene el mismo efecto en la AMPK (Albosta & Bakke, 2021).

Lo anterior sugiere que se puede aumentar la sensibilidad a la insulina con cambios en la IC. Esto se puede evidenciar en investigaciones que aplican el AI y requieren de la disminución de la dosis o la eliminación de medicamentos para evitar las hipoglicemias resultantes (Grajower & Horne, 2019).

Las revisiones de literatura acerca del AI incluyen principalmente a las poblaciones obesas sin DMII (Welton et al., 2020) y aunque existen similitudes en el estado metabólico de ambos grupos, la patología de la DMII presenta una disminución en la masa de células- β pancreáticas. Esta disminución aumenta con el progreso de la enfermedad (Meier & Bonadonna, 2013). Lo anterior caracteriza a esta población, y a su metabolismo, por lo que amerita un estudio separado.

Por último, es importante evaluar desde la perspectiva de la dietoterapia distintos métodos para controlar los valores bioquímicos de los sujetos con DMII, ya que la meta del tratamiento farmacológico de la DMII es mejorar los valores bioquímicos y evitar el progreso de la enfermedad. Además, se ha visto la remisión completa de esta patología en varias investigaciones que aplican la restricción calórica (Lean et al., 2018). Por esa razón, se hace necesaria la revisión sistemática de posibles tratamientos dietoterapéuticos que incluyen cambios en la alimentación y que no incluyen el tratamiento farmacológico.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

Dado a que existe evidencia de modificaciones en los valores bioquímicos de personas con DMII que realizan ayuno intermitente, la pregunta de investigación es la siguiente:

¿Cuáles son los efectos del ayuno intermitente en los valores bioquímicos de sujetos con diabetes mellitus tipo 2?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar los efectos del ayuno intermitente en los valores bioquímicos de sujetos con diabetes mellitus tipo 2.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que realizan el ayuno intermitente.
2. Indicar el estado nutricional de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que realizan ayuno intermitente.
3. Caracterizar el ayuno intermitente realizado por los sujetos con diabetes mellitus tipo 2.
4. Valorar las metas terapéuticas de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que realizan el ayuno intermitente.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

Como hallazgo inesperado se encuentra que una menor cantidad de tiempos de comida y una distribución decreciente de carbohidratos a través del día puede ser una terapia nutricional efectiva en poblaciones con DMII o en riesgo a desarrollarla.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

Se encuentra que un número de investigaciones no miden indicadores nutricionales y esto a pesar de que el objetivo es evaluar los efectos del tratamiento nutricional, la educación nutricional o los

efectos del ayuno durante el ramadán. Lo anterior limita el tamaño de la muestra y el análisis de los efectos que ocasionan los hábitos alimentarios en los valores bioquímicos.

Existe otra limitación en cuanto a las evaluaciones de riesgo de sesgo, ya que se realizan por una sola persona y esto aumenta el riesgo de errores.

CAPÍTULO II:
MARCO TEÓRICO

2.1 CONTEXTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

A continuación, se sintetizan y relacionan las teorías, los conceptos y las dimensiones de las variables estudiadas. Primero, se define la DMII y luego se exponen sus características sociodemográficas por medio de la epidemiología. El estado nutricional y sus indicadores antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos se discuten en los apartados subsecuentes. La última sección expone los distintos tipos de ayuno intermitente y el impacto que tienen en el estado nutricional.

2.1.1 Diabetes mellitus tipo 2

2.1.1.1 Definición

La diabetes mellitus abarca un grupo de estados metabólicos que tienen en común la hiperglicemia (Jameson et al., 2018). La DMII es la más común y representa el 80-90% de casos de diabetes (Prasad & Groop, 2015; Zheng et al., 2017). En la DMII, la hiperglicemia, ocurre por un defecto genético y/o metabólico en la acción y/o la secreción de la insulina.

2.1.1.2 Características sociodemográficas

Una población se puede describir por medio sus características sociodemográficas y estas se componen de los indicadores demográficos y sociales. Los indicadores demográficos miden el estado de una población en el tiempo (Universidad de Costa Rica, s/f) y los indicadores sociales miden las condiciones en que viven las personas (Cecchini, 2005). Algunos indicadores demográficos son el tamaño de la población y la estructura (p.ej.: sexo y edad) y entre los socioeconómicos se encuentran la educación, la ocupación, el acceso a servicios de salud y el ingreso económico (Villareal, 2004). El siguiente apartado expone las características sociodemográficas de la DMII desde la perspectiva de la epidemiología.

2.1.1.3 Epidemiología

La epidemiología es el estudio de la distribución de los determinantes de salud en una población específica (Fos, 2011). Los cuatro determinantes de la salud son el medio ambiente, el estilo de vida, la biología y la atención sanitaria (De La Guardia & Ruvalcaba, 2020). A continuación, se detalla la distribución de DMII por área geográfica, sexo, edad, y la relación de la DMII con el estilo de vida, el desarrollo socioeconómico y la atención sanitaria.

Existen alrededor de 537 millones de diabéticos en el mundo y el 90% de ellos tiene DMII (International Diabetes Federation, 2021). Desde 1980, la prevalencia mundial ha aumentado de 4.7% a 8.5% (Organización Mundial de la Salud, 2016) y el porcentaje global de muertes asociadas a la DMII, entre los años 2000 a 2019, ha aumentado un 72.3% (Organización Mundial de la Salud, 2021). La distribución global de la enfermedad es variable y está relacionada al desarrollo socioeconómico.

El mayor aumento en prevalencia se ha visto en los países de ingresos medianos bajos y medianos altos (Thomas et al., 2015). Costa Rica es un país con ingresos medianos altos (Banco Mundial, 2022). La prevalencia de la diabetes es de 10.0% (Caja Costarricense de Seguro Social, 2014) y la tasa bruta de mortalidad es de 20.34 (Cubero-Alpízar & Rojas-Valenciano, 2017). Además, las dos primeras causas de muerte y discapacidad son la enfermedad coronaria y la diabetes respectivamente (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2015).

En Latinoamérica, la DMII es una de las primeras causas de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (Zheng et al., 2017). En Europa occidental, la tasa de incremento de AVAD, es más alta que la del promedio mundial (Khan et al., 2020) y eso a pesar de que la región tiene un alto gasto en salud pública (Eurostat, 2021).

En Latinoamérica el 25% del gasto en salud pública se destina al tratamiento de la DMII y a las complicaciones asociadas (Zheng et al., 2017). En la región de Norte América y el Caribe, el gasto en tratamientos para la DMII es mayor al de otras regiones combinadas. Las complicaciones más comunes son la enfermedad cardiovascular, que ha disminuido en incidencia, y la enfermedad renal, que afecta a más del 50% de los diabéticos y es causa principal de la enfermedad renal en etapa terminal (Thomas et al., 2015).

Alrededor del 43% de muertes atribuidas a la diabetes ocurren antes de los 70 años (Organización Mundial de la Salud, 2016). Sin embargo, como las complicaciones de la diabetes son múltiples y al ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares, la cantidad de muertes causadas por la DMII es difícil de estimar. En el 2017, la incidencia de la DMII es mayor en los grupos etarios de 50 a 64 años y la prevalencia es superior en las personas mayores a 75 años (Khan et al., 2020).

Dependiendo de la región o país de estudio, la DMII puede ser más prevalente en hombres o en mujeres. Según la CCSS (2014), la prevalencia de DMII en Costa Rica, es de 11.6% en las mujeres y de 8.4% en los hombres. La tasa de mortalidad mundial es mayor en los hombres, excepto en la región del Mediterráneo Oriental (Organización Mundial de la Salud, 2016). El índice de masa corporal (IMC) es un mejor predictor de DMII en los hombres y la circunferencia abdominal (CA) en las mujeres (Kautzky-Willer et al., 2016).

Los factores de riesgo para desarrollar DMII son los siguientes: sobrepeso, obesidad, obesidad central, sedentarismo, dieta, hábitos etílicos y/o tabáquicos, prediabetes, dislipidemias, antecedentes de diabetes gestacional o gestas con peso al nacer mayor a 4 kg, ambiente intrauterino, hipertensión arterial, dislipidemias, síndrome del ovario poliquístico y enfermedad cardiovascular (Chen et al., 2011; Zheng et al., 2017).

La Organización Mundial de Salud (OMS) afirma que la causa principal de la DMII es el exceso de grasa corporal y por ende es el factor de riesgo más importante (Organización Mundial de la Salud, 2016). La prevalencia de sobrepeso y obesidad en las poblaciones con DMII varía de un país a otro. En Estados Unidos e Inglaterra la prevalencia es de ~90% (IMC > 25 kg/m²) (Centers for Disease Control and Prevention, 2022; Gatineau et al., 2014). En Costa Rica, se han encontrado prevalencias de obesidad de 60.8% y 73% (IMC > 27 kg/m²) (Hasbum-Fernández, 2010). Además, la prevalencia mundial de sobrepeso, obesidad y DMII incrementa con la edad (Kautzky-Willer et al., 2016).

Otra tendencia observada es el aumento de incidencia de DMII en adultos jóvenes, adolescentes y niños. La prevalencia en estas poblaciones se relaciona a factores de riesgo como: la obesidad, la hiperinsulinemia y/o la predisposición genética (Chen et al., 2011). En adultos menores de 45 años, la DMII se asocia a la obesidad, dislipidemia, hábitos tabáquicos, estilos de vida sedentarios y a una inflamación leve (elevación de la proteína C reactiva) (Khan et al., 2020).

Según la OMS (2016), los cambios en la alimentación y la actividad física pueden disminuir la prevalencia y las complicaciones asociadas a la DMII. Los aumentos en la prevalencia de DMII en la población adulta y pediátrica, a pesar de los altos gastos en salud pública, refleja que la estrategia mundial para el abordaje de la DMII es insuficiente.

El gasto en los servicios y bienes asociados con tratamientos curativos, de rehabilitación y de atención a largo plazo es mucho mayor al gasto preventivo (Organización Mundial de la Salud, 2020). Los países con ingresos medianos altos e ingresos altos invierten solo un 5% y 3%, respectivamente, en servicios preventivos como la inmunización, chequeos médicos, educación, tamizaje de enfermedades, vigilancia epidemiológica, programas de preparación para emergencias y entre otros.

2.1.1.4 Estado nutricional

La evaluación del estado nutricional de un individuo puede predecir e identificar el estado metabólico previo y durante la DMII. El estado nutricional se define como la condición que resulta de la ingestión, de la utilización biológica y del grado en que los nutrientes han abastecido las necesidades fisiológicas (Suverza & Haua, 2010). Las enfermedades pueden cambiar la integración, la utilización y/o la función de los nutrientes en el organismo (Mahan & Raymond, 2017). El estado nutricional se evalúa utilizando indicadores antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos.

Los indicadores antropométricos miden la composición corporal de un individuo y la evaluación clínica incluye los biomarcadores, el historial médico, los síntomas y el uso de medicamentos o de suplementos (Mahan & Raymond, 2017). Un biomarcador es un analito, una característica anatómica o una característica fisiológica (Biomarker Working Group, 2020). Un analito o valor bioquímico es una sustancia química que se mide a través de exámenes de laboratorio mediante la recolección de muestras de sangre, orina o heces (Mahan & Raymond, 2017). La evaluación dietética incluye indicadores acerca de la ingesta de alimentos como la frecuencia, la cantidad y la distribución de macronutrientes.

En la DMII, los indicadores antropométricos más relevantes son: el IMC, la CA, la grasa visceral y la grasa intrahepática. En presencia o ausencia de predisposición genética, pueden identificar un posible estado metabólico alterado. El IMC determina si el peso de un individuo es adecuado para su estatura (kg/m^2) y mide específicamente la cantidad de tejido adiposo (Mahan & Raymond, 2017). La circunferencia abdominal es la distancia alrededor del área más estrecha del abdomen (entre la última costilla y la cresta iliaca) y es utilizada para determinar si existe exceso de grasa

en el abdomen (obesidad central). La siguiente tabla resume los puntos de corte más comúnmente utilizados en los indicadores antropométricos de la DMII.

Tabla 1

Indicadores antropométricos en la valoración de DMII

Indicador antropométrico	Valor	Criterio
IMC	$< 18.5 \text{ kg/m}^2$	Bajo peso
	18.5 a 24.9 kg/m^2	Normal
	25 – 29.9 kg/m^2	Sobrepeso
	30 – 34.9 kg/m^2	Obesidad tipo I
	35-39.9 kg/m^2	Obesidad tipo II
	$\geq 40 \text{ kg/m}^2$	Obesidad tipo III
CA	> 102 cm (hombres) > 88 cm (mujeres)	Riesgo de complicaciones metabólicas sustancialmente aumentado

Nota. Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal. Adaptada de “Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation,” por la Organización Mundial de la Salud, 2000, *WHO technical report series*, 894, p. 9-11.

En algunas poblaciones, la medición de grasa intrahepática identifica mejor el riesgo de enfermedades metabólicas (Sattar & Gill, 2014). En países como India y China, la DMII se puede encontrar en personas con un IMC menor a 25 kg/m^2 . Además, en presencia de IMC similares, los hombres tienen una mayor acumulación de grasa hepática y visceral que las mujeres (Kautzky-Willer et al., 2016). La grasa intrahepática se mide con la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética (Guo et al., 2020).

La estimación de grasa visceral también es un indicador superior al IMC y a la CA en varias poblaciones (García et al., 2016). La predisposición para acumular grasa visceral se puede medir con la razón de grasa visceral y grasa subcutánea (dos Prazeres et al., 2018), con una ecuación predictiva utilizando la CA, el IMC y los valores de TG y HDL (García et al., 2016), con una ecuación predictiva utilizando la edad, la CA y la circunferencia de cadera, con una tomografía axial computarizada (Bouza et al., 2008) y con la bioimpedancia eléctrica (Martínez et al., 2015).

Los valores de la grasa visceral o intrahepática no siempre se miden en las investigaciones y los puntos de corte varían de acuerdo al equipo utilizado (Miazgowski et al., 2017; Unno et al., 2012). En defecto de equipo disponible para las mediciones directas de grasa visceral o intrahepática, el IMC y CA son predictores de riesgo de enfermedades crónicas principalmente en poblaciones caucásicas (Janssen et al., 2002).

Para el resto de poblaciones, se ha recomendado ecuaciones y distintos puntos de corte, que incluyen el IMC y la CA, para reflejar las diferencias observadas en el sexo, la etnia y la región geográfica (Carroll et al., 2008). Para poblaciones asiáticas, los puntos de corte de CA son de 85 cm para hombres y de 90 cm para las mujeres (Hu et al., 2016). En estas poblaciones un IMC de 25 kg/m² indica obesidad (Unno et al., 2012).

Los demás indicadores del estado nutricional se presentan en otros apartados. Los apartados de etiología y fisiopatología explican los procesos fisiológicos y bioquímicos que se encuentran alterados en la DMII. La etiología plantea cómo la composición corporal y el estado metabólico de la DMII repercute en el estado nutricional del individuo y la fisiopatología explica los valores bioquímicos más relevantes utilizados para el diagnóstico y para la elaboración de las metas terapéuticas en individuos con DMII. Los efectos de los medicamentos en el estado nutricional se

resumen en el apartado de tratamiento farmacológico y los indicadores dietéticos se utilizan para describir el apartado de tratamiento nutricional y la sección de ayuno intermitente.

2.1.1.5 Etiología

Existen dos componentes que dan origen a la DMII, uno genético y uno adquirido (factores ambientales). La interacción de ambos componentes produce un estado metabólico alterado que caracteriza a la DMII (Kahn et al., 2014). Esto se evidencia en las semejanzas que existen en el estado metabólico de los individuos con predisposición genética (al menos un padre diabético) y las personas sin predisposición genética con sobrepeso u obesidad (DeFronzo & Tripathy, 2009). Los principales órganos involucrados en el desarrollo de la DMII son: el hígado, el páncreas, el músculo esquelético (ME) y el tejido adiposo. Se ha identificado que las alteraciones en los dos últimos preceden a los otros.

El sobrepeso y la obesidad participan en el desarrollo de DMII por la inflamación proveniente del tejido adiposo (Sears & Perry, 2015). La inflamación en el tejido adiposo se produce cuando el compartimiento sufre hipoxia debido a una expansión que supera su capacidad de vascularización. Además, se producen citoquinas inflamatorias provenientes de macrófagos, reclutados al sitio, que a su vez agravan la inflamación.

Este tejido adiposo disfuncional ocasiona la resistencia a la insulina (RI) produciendo un aumento en la lipólisis y los ácidos grasos plasmáticos (Coen & Goodpaster, 2012). Esto explica por qué la RI aumenta con el IMC, disminuye con la pérdida de peso (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010) y aumenta cuando individuos con tolerancia normal a la glucosa (TNG) sin padres diabéticos ingieren un exceso de calorías (Merz & Thurmond, 2020).

El aumento de los ácidos grasos plasmáticos está asociado a una acumulación ectópica de grasa (Item & Konrad, 2012). La acumulación ectópica de grasa incluye el tejido adiposo que no se encuentra en el compartimento subcutáneo. Existen dos tipos de grasa ectópica, la visceral, ubicada alrededor de las vísceras y la intraparenquimatosa que se ubica dentro de los órganos (Martínez et al., 2015). El tejido adiposo visceral es sinónimo de grasa intraabdominal y se encuentra aumentado en la obesidad central. La grasa visceral se encuentra en el omento, el mesenterio y en el espacio retroperitoneal (Hung et al., 2014).

En contraste con la grasa subcutánea, la grasa intraabdominal es más propensa a secretar citoquinas inflamatorias, a realizar la lipólisis y a secretar menos leptina (Item & Konrad, 2012). En este tejido, los efectos de la insulina y la capacidad de secreción de adiponectina son menores. La leptina disminuye el apetito y la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye la respuesta inflamatoria (Nelson & Cox, 2021).

La acumulación ectópica de grasa dentro del ME conlleva a un incremento de los lípidos intramiocelulares (LIMC) y los metabolitos de ácidos grasos. Aunque, los LIMC contribuyen a la resistencia de insulina en el ME, no se ha podido identificar si preceden u ocasionan la resistencia a la insulina en el ME (DeFronzo & Tripathy, 2009; Samuel & Shulman, 2016).

En el ME, la insulina aumenta la absorción de glucosa movilizandando las vesículas con proteínas transportadoras de glucosa tipo 4 (GLUT4) hacia la membrana plasmática. Además, promueve la síntesis de glucógeno inactivando la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3) que permite el funcionamiento de la glucógeno sintasa (GS) (Nelson & Cox, 2021). Como el 80% de glucosa postprandial se absorbe en el ME, al existir RI, la síntesis de ácidos grasos por el hígado aumenta (Merz & Thurmond, 2020). Por lo tanto, la RI ocasiona una redistribución de la energía postprandial que puede progresar a una intolerancia a la glucosa (IGT).

Un aumento de ácidos grasos plasmáticos sumado a una disminución en la síntesis de glucógeno tiene como desenlace un depósito ectópico de grasa en el hígado y el páncreas. Además, cuando existe una RI en el hígado, aumenta la lipogénesis y se produce el hígado graso (Samuel & Shulman, 2016).

En el hígado la acumulación ectópica de grasa produce un aumento de TG hepáticos e inhibe la respuesta de la insulina aumentando la gluconeogénesis y glucogenólisis (Samuel & Shulman, 2016). La disminución de un 20-40% en el aclaramiento de la glucosa se puede observar en sujetos con TNG cuando son expuestos a una hiperinsulinemia exógena por un periodo de 72-96 horas (DeFronzo & Tripathy, 2009).

En poblaciones con TNG y con ambos padres diabéticos, también se puede observar el estado metabólico que precede a la DMII (DeFronzo & Tripathy, 2009). Esta población presenta: resistencia a la insulina en el ME, una disminución en la síntesis de glucógeno, un tejido adiposo disfuncional, hiperinsulinemia en ayunas y una tasa de producción hepática de glucosa normal a pesar de la hiperinsulinemia. Además, tienen algún grado de sobrepeso u obesidad. Este estado metabólico se ha encontrado en poblaciones de niños, adolescentes y adultos con al menos un padre diabético.

Las alteraciones en el metabolismo mencionadas en este apartado tienen como desenlace la insuficiencia secretora de las células- β pancreáticas, que resulta en la hiperglicemia encontrada en la DMII (Jameson et al., 2018). Además, aunque el origen de la DMII puede verse influenciado por la genética, la identificación de sus factores de riesgo es un predictor superior del desarrollo de la enfermedad (Ali, 2013).

2.1.1.6 Fisiopatología

El presente apartado retoma algunos conceptos anteriores y explica la relación del estado metabólico con los valores bioquímicos encontrados en la DMII. Primero, existe RI en el ME, el tejido adiposo y el hígado, una deficiencia en la secreción de insulina y una producción hepática de glucosa aumentada.

La RI se demuestra en valores altos de GP que reflejan un ME incapaz de lograr el aclaramiento de la glucosa. El glucagón se encuentra aumentado y la proporción glucagón/insulina es alta (Hammer & McPhee, 2019). Además, la supresión del glucagón en periodos posprandiales se encuentra disminuida (Nolan et al., 2011). La supresión del glucagón normalmente ocurre durante los primeros 30 minutos posteriores a la ingesta de alimentos, pero en los diabéticos ocurre entre los 30 a 120 minutos (Færch et al., 2016). El glucagón promueve la lipólisis en el tejido adiposo y aumenta la gluconeogénesis y la glicólisis en el hígado (Norris, 2019).

La insulina es un supresor del glucagón y las alteraciones en las células- β también afectan las células- α secretoras de glucagón. Lo anterior puede ocurrir porque el mecanismo de control paracrino de insulina y somatostatina está disminuido (Omar-Hmeadi et al., 2020) y/o la proporción de células- α y células- β está alterada y/o existe una secreción de glucagón por parte de tejidos extrapancreáticos como el intestino (Hædersdal et al., 2018).

El glucagón y la RI ocasiona una producción hepática de glucosa constante que se manifiesta con los valores de GA alterados. Además, la síntesis de proteínas en el músculo, dependientes de la insulina, está disminuida y los aminoácidos circulantes se redireccionan al hígado aumentando la gluconeogénesis.

En la DMII, la función del polipéptido inhibidor gástrico y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) puede encontrarse disminuida (Nauck et al., 2021). Estos péptidos son incretinas producidas por el intestino y responden a la carga oral de la glucosa y no dependen de la glicemia. Ambos péptidos aumentan la secreción de insulina y el GLP-1 también disminuye la producción hepática de la glucosa y disminuye la secreción de glucagón.

Con el progreso de la deficiencia de insulina, existe una disminución en la actividad de la lipoproteinlipasa que aumenta las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y los TG circulantes (Hammer & McPhee, 2019). La lipoproteinlipasa se encuentra en las células endoteliales, el corazón, el ME y el tejido adiposo y se encarga del aclaramiento de las VLDL y los quilomicrones circulantes. Esto ocasiona una disminución en el aclaramiento de VLDL, disminución de HDL y aumento de LDL (Sánchez-Quesada & Pérez, 2013). Estas LDL son más densas, pequeñas y aterogénicas y aumentan el riesgo de enfermedad coronaria (Galicía-García et al., 2020). Además, ya existe un aumento en la producción hepática de VLDL ocasionado por la RI.

La disfunción de las células- β pancreáticas se puede deber a una disminución en la masa celular, a un incremento en la apoptosis con una disminución en la regeneración, a una deficiencia en la secreción, por la glucotoxicidad, por la lipotoxicidad o por el depósito amiloide (Norris, 2019). La lipotoxicidad es causada por el incremento de ácidos grasos circulantes y la glucotoxicidad por la hiperglicemia (Galicía-García et al., 2020).

La duración de la DMII es un indicador clínico del estado nutricional porque el progreso de la enfermedad es variable y depende del tratamiento. Al diagnosticarse la DMII, la función de células- β puede estar reducida en un 50% y puede disminuir en un 4% cada año (Norris, 2019). En algunos individuos con DMII se ha reportado una disfunción de 24% después de 5 años (Nolan et al., 2011).

2.1.1.7 Diagnóstico

El diagnóstico de la DMII se hace a través de los valores bioquímicos de la homeostasis de la glucosa. La tabla 2 muestra los criterios diagnósticos establecidos por la ADA.

Tabla 2

Rangos de diagnóstico de la homeostasis de la glucosa

Prueba bioquímica/rango	TNG	IFG o IGT	DMII
GA	< 100 mg/dL (< 5.6 mmol/L)	100 - 125 mg/dL (5.6 - 6.9 mmol/L)	≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L)
GP	< 140 mg/dL (< 7.8 mmol/L)	140 - 199 mg/dL (7.8 – 11.0 mmol/L)	≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L)
HbA1c	< 5.5%	5.7–6.4%	≥ 6.5%

Nota. Abreviaciones: GA: glicemia en ayunas; GP: glicemia postprandial; HbA1c: hemoglobina glicosilada; TNG: tolerancia normal a la glucosa; IFG: alteración de glicemia en ayunas; IGT: intolerancia a la glucosa; DMII: diabetes mellitus tipo 2. Adaptada de “Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers,” por la American Diabetes Association, 2022, *Clinical Diabetes*, 40(1), p. 10-38 (<https://doi.org/10.2337/cd22-as01>).

La prediabetes se identifica con la alteración de la glicemia en ayunas (IFG) y la IGT con la glicemia postprandial (American Diabetes Association, 2022). La presencia de IGT o IFG es un factor de riesgo para desarrollar DMII. La HbA1c refleja el promedio de la glicemia en periodos de 2 a 3 meses. La GP es una prueba de IGT que mide el aclaramiento de la glucosa dos horas después de la administración de una dosis oral de 75 gramos de glucosa anhidra (Jameson et al., 2018).

La sintomatología de la DMII debe estar presente para realizar el diagnóstico con una glicemia al azar (American Diabetes Association, 2022). Se requiere al menos dos valores anormales, en la misma prueba o en otra ocasión, para realizar el diagnóstico. La repetición de la prueba se realiza en ausencia de síntomas o en ausencia de una glicemia al azar mayor a 200 mg/dL.

El modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (HOMA-IR) no se utiliza en el diagnóstico de la enfermedad, pero se utiliza en investigaciones para medir la RI. Consiste en la multiplicación de la GA por la IA dividida por una constante de 22.5 ($HOMA-IR=(GA \times IA)/22.5$). Un valor menor a 2.5 es considerado normal (Gutch et al., 2015).

2.1.1.8 Metas terapéuticas

Las metas terapéuticas de la DMII se enfocan en mejorar o mantener los valores bioquímicos del control glicémico, el peso y los factores de riesgo cardiovasculares (Evert et al., 2019). Las pruebas bioquímicas de la DMII se resumen en la tabla 3. También se recomienda la pérdida de al menos 5% del peso corporal en individuos con sobrepeso y obesidad (American Diabetes Association, 2022).

Tabla 3*Metas terapéuticas de la DMII*

Prueba bioquímica	Meta terapéutica
HbA1c	< 7%
GA	70 a 130 mg/dL (3.9–7.2 mmol/L)
GP	< 180 mg/dL (<10 mmol/L)
LDL	< 100 mg/dL (<2.6 mmol/L)
HDL	> 40 mg/dL (>1 mmol/L) en hombres > 50 mg/dL (>1.3 mmol/L) en mujeres
TG	< 150 mg/dL (<1.7 mmol/L)

Nota. Abreviaciones: HbA1c: hemoglobina glicosilada; GA: glicemia en ayunas; GP: glicemia postprandial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos. Adaptada de “Diabetes Mellitus: Management and Therapies” por Jameson et al., *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 2018, McGraw-Hill Education.

La remisión de la DMII se define con un valor de HbA1c menor a 6.5% (<48 mmol/mol) después de una intervención o cirugía y que continua por al menos 3 meses en la ausencia de tratamiento farmacológico (Riddle et al., 2021). La evaluación subsecuente de estos individuos debe realizarse de manera anual.

2.1.1.9 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico incluye sustancias que interactúan con el organismo por medio de procesos químicos para curar o controlar los procesos patológicos (Katzung & Vanderah, 2021).

Los medicamentos de la DMII pueden ser administrados por vía oral o parenteral y pueden interactuar con el estado nutricional.

La elección del fármaco depende de las contraindicaciones, las interacciones con otros fármacos y los valores bioquímicos del individuo. La metformina es utilizada en la mayoría de casos (HbA1c < 7.5%) y la terapia dual se utiliza cuando los objetivos no se alcanzan con la dosis máxima (2.500 mg/día) en un plazo de 3 meses (Caja Costarricense de Seguro Social, 2020a) o con HbA1c mayor a 9% (75 mmol/L) (American Diabetes Association, 2022). La insulina exógena se utiliza cuando hay pérdida de peso, síntomas de hiperglicemia o cuando los valores de HbA1c superan el 10% y/o con GA mayor o igual a 300 mg/dL (16.7 mmol/L). El tratamiento farmacológico de la DMII se resume en la siguiente tabla.

Tabla 4

Tratamiento farmacológico de la DMII

Medicamento	Ejemplos	Reducción de HbA1c (%)	Efectos secundarios	Función
Biguanidas	Metformina	1-2	Diarrea, náuseas, acidosis láctica y disminuye absorción de vitamina B12	Disminuye la producción de glucosa hepática
Inhibidores de la α -glucosidasa	Acarbosa Migitol	0.5-0.8	Diarrea, flatulencia y distensión abdominal	Reduce la absorción de glucosa en el intestino delgado
Inhibidores de DPP4	Alogliptina Linagliptina	0.5-0.8	No se reportan	Aumenta la secreción de insulina

Medicamento	Ejemplos	Reducción de HbA1c (%)	Efectos secundarios	Función
Sulfonilureas	Gliclazida Glibenclamida (gliburida)	1-2	Hipoglicemia y ganancia de peso	Aumenta la secreción de insulina
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona Pioglitazona	0.5-1.4	Edema periférico, insuficiencia cardiaca, fracturas, ganancia de peso y edema macular	Disminuye la resistencia a la insulina y aumenta la utilización de la glucosa
Inhibidores de SGLT-2	Canagliflozina Dapagliflozina	-	Infecciones urinarias, cetoacidosis diabética, infecciones en tejidos blandos y ulceraciones en miembros inferiores	Disminuye reabsorción de glucosa en el riñón
Agonistas del GLP-1	Liraglutida	0.5–1.0	Nausea, aumenta riesgo de hipoglicemia con medicamentos secretagogos de insulina, pancreatitis e insuficiencia renal	Aumenta la secreción de insulina, atrasa el vaciamiento gástrico, disminuye secreción de glucagón y produce saciedad
Insulina	Regular y Lispro (acción rápida) NPH (acción intermedia) Glargina (acción prolongada)	Sin limite	Hipoglicemia y ganancia de peso	Aumenta absorción de glucosa, la síntesis de glucógeno y disminuye la producción hepática de glucosa

Nota. Abreviaciones: DPP4: dipeptidilpeptidasa tipo 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada. Elaborada con datos tomados de “2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee” por S.R. Das et al., 2020, *Journal of the American College of Cardiology*, 76(9), p. 1124-1126 (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>), de “Diabetes Mellitus: Management and Therapies” por J. L. Jameson et al., *Harrison’s Principles of Internal Medicine*, 2018, McGraw-Hill Education y de

“Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2” por E. Menéndez et al., 2011, *Atención Primaria*, 43(4), p. 202e4 (<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2010.07.012>).

El tratamiento farmacológico con insulina, tiazolidinedionas (TZD) y sulfonilureas puede reducir los efectos de las intervenciones nutricionales que tienen como objetivo la pérdida de peso. Cuando se discontinúan o reducen estos medicamentos primero, la pérdida de peso y los cambios en control glicémico pueden ser más sustanciales (Shiau et al., 2018).

Se puede recomendar el tratamiento nutricional, la actividad física y los cambios conductuales sin la ingesta de medicamentos, solo si el individuo se encuentra motivado a realizar cambios conductuales y presenta un IMC de 25.0 a 26.9 kg/m² o de 23.0 a 24.9 kg/m² en asiáticos americanos (American Diabetes Association, 2022). El tratamiento con metformina se puede posponer, de 3 a 6 meses, si se considera posible el alcance de las metas terapéuticas con cambios en el estilo de vida (International Diabetes Federation, 2017).

Además, los medicamentos para la pérdida de peso se pueden utilizar cuando generen una pérdida de peso mayor al 5% en un periodo de tres meses y mientras el individuo los tolere (American Diabetes Association, 2022) o en individuos con un IMC mayor a 27 kg/m² (International Diabetes Federation, 2017).

El uso de cirugía bariátrica se puede considerar en personas con IMC mayor o igual a 35 kg/m² y 32.5 kg/m² en las poblaciones asiáticas (International Diabetes Federation, 2017). Además, cuando las metas terapéuticas no han sido cumplidas por tratamientos convencionales, la cirugía bariátrica se puede aplicar a sujetos con IMC de 30 a 35 kg/m² y de 27.5 a 32.5 kg/m² en las poblaciones asiáticas.

2.1.1.10 Tratamiento nutricional

El pilar del tratamiento nutricional (TN) de la DMII es el control del estado metabólico del individuo por medio de la ingesta de nutrientes y la educación nutricional (International Diabetes Federation, 2017). La intervención nutricional intensa, por 6 meses y con al menos 16 sesiones, es la preferida e involucra cambios en la dieta, el nivel de actividad física y el comportamiento (American Diabetes Association, 2022).

El cálculo del gasto energético diario, la distribución de macronutrientes, la cantidad, la frecuencia y el horario de la ingesta de los alimentos son algunos indicadores dietéticos utilizados para evaluar y formular dietas (Mahan & Raymond, 2017).

El TN de la DMII es siempre individualizado y actualmente no existe una recomendación específica en cuanto a la distribución de macronutrientes (Evert et al., 2019). No obstante, se pueden aplicar distintas prescripciones dietoterapéuticas mientras se mantenga una adecuada IC diaria, una pérdida de peso (si es necesaria) y una reducción en los valores bioquímicos establecidos como meta (ver tabla 3). Las dietas mediterráneas, vegetarianas o veganas y las bajas (26 – 45%) o muy bajas en carbohidratos (< 26%) son algunas prescripciones dietéticas recomendadas para reducir los valores de HbA1c y el perfil lipídico (Evert et al., 2019).

La orientación acerca de la elección, tiempo y frecuencia de ingesta de carbohidratos (CHO) se realiza con una continua monitorización de los valores glicémicos (Evert et al., 2019). La calidad de CHO es más importante que la cantidad y se prefieren aquellos que sean fuente de fibra, vitaminas y minerales y aquellos que no sean altos en CHO simples, grasa y sodio. La ADA no recomienda el uso del índice glicémico o la carga glicémica porque la evidencia científica de los efectos que tiene en la HbA1c es insuficiente (Evert et al., 2019).

En cuanto a otros nutrientes, la OMS (2016), recomienda un mínimo de 20 gramos de fibra al día, una ingesta menor al 10% de ácidos grasos saturados y CHO simples. Además, recomienda una reducción superior, en grupos de riesgo, de 7% y 5% para las grasas saturadas y CHO simples respectivamente.

Un aumento de 18 g/día de fibra dietética mejora los valores de GA y de HbA1c en individuos con DMII (Post et al., 2012). El exceso de grasas saturadas, como el ácido palmítico puede activar las citoquinas inflamatorias y es tóxico para las células- β pancreáticas (Sharma & Alonso, 2014). Por ende, puede empeorar la evolución de la DMII. La ingesta de ácidos grasos insaturados mejora los lípidos plasmáticos, la presión arterial, la resistencia a la insulina, la glicemia y la función endotelial (Guasch-Ferré et al., 2017). La ingesta alta de sodio (> 2000 mg) se puede asociar a un 9.5% de las muertes cardiometabólicas y es el predictor más alto de muerte para este tipo de enfermedades (Micha et al., 2017).

Para el manejo de lípidos plasmáticos se recomienda la pérdida de peso, la reducción de la ingesta de colesterol, de grasa trans y de grasas saturadas (American Diabetes Association, 2022). El aumento en la ingesta de ácidos grasos omega-3, fibra soluble, fitoesteroles de origen vegetal y la actividad física también mejoran el perfil lipídico. La ADA (2022) también recomienda la dieta mediterránea y la dieta con Enfoques alimentarios para detener la hipertensión (*Dietary Approaches to Stop Hypertension; DASH*).

Una pérdida de al menos 5% del peso corporal, por medio de una restricción de 500 a 700 kcal/día está recomendada en individuos con sobrepeso y obesidad (American Diabetes Association, 2022).

Una reducción del tejido adiposo (específicamente el abdominal) mejora el estado metabólico del individuo. La ADA (2022) y la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (2017) recomiendan

las dietas VLCD prescritas por un nutricionista y a corto plazo en algunos pacientes, pero con monitoreo constante del personal de salud.

Una dieta se clasifica como VLCD cuando contiene de 800 a 1000 kcal/día (American Diabetes Association, 2022) o cuando la ingesta es de 200 a 800 kcal/día (Mahan & Raymond, 2017). Las VLCD usualmente se prescriben por un periodo máximo de 12 a 16 semanas, pueden ser hiperproteicas (0.8 a 1.5 g/kg/día) y deben incluir la cantidad diaria recomendada de vitaminas, minerales, electrolitos y ácidos grasos esenciales (Mahan & Raymond, 2017). Las dietas LCD son aquellas que prescriben un rango de 1000 a 1200 kcal/día (Thorell et al., 2016).

Las reducciones de la HbA1c con el TN son similares o mayores a las del tratamiento farmacológico. El TN y el ejercicio pueden reducir la HbA1c en un 1 a 3 % (Jameson et al., 2018). Con el TN se puede observar una reducción del 2% de HbA1c después de 3 a 6 meses de intervención y una disminución del 58% en la incidencia de la DMII en sujetos con obesidad e IGT por un periodo de 3 años (Evert et al., 2019). El TN supervisado por un nutricionista puede producir cambios de 0.3 a 2.0% en los valores de HbA1c (American Diabetes Association, 2022).

2.1.2 Ayuno intermitente

El término ayuno intermitente, en el ámbito de investigaciones científicas, engloba una multitud de patrones alimentarios (Nowosad & Sujka, 2021) y hasta el momento no existe una estandarización de la terminología o una clasificación oficial (Rynders et al., 2019). Sin embargo, la mayoría de los autores concuerdan que el término describe una variedad de patrones alimentarios recurrentes en los cuales se limita la IC por períodos de tiempo que pueden variar de 12 horas hasta varios días (Anton et al., 2018). Cuando la IC es mínima (~25%), se le llama “ayuno modificado” (Tinsley & La Bounty, 2015) y cuando es nula se le llama “ayuno completo” (Patterson & Sears, 2017).

La terminología utilizada para identificar las distintas características del AI y sus definiciones respectivas son muy variables. Stockman et al. (2019) y Anton et al. (2018) llaman al ayuno completo que ocurre de 1 a 2 veces por semana como ayuno cíclico o periódico (*periodic fasting*). Mientras que Tinsley y La Bounty (2015) denominan a este tipo de patrón como ayuno de día completo o ayuno de 24 horas (*whole-day fasting*) e incluye los ayunos modificados. Además, el término *periodic fasting* (PF) también se utiliza para nombrar al ayuno que tiene una duración mayor a los 2 días (Longo & Mattson, 2014) y es sinónimo de ayuno completo prolongado o de ayuno modificado o mimético prolongado (*fasting mimicking diets*, FMD) (Longo & Panda, 2016). Rynders et al. (2019) y Zubrzycki et al. (2018) utilizan la terminología “ayuno en días alternativos” o “ayuno modificado en días alternativos” para describir la frecuencia del ayuno. No obstante, si la frecuencia no es en días alternativos, la llaman 2 días por semana (2:5), un día por semana (1:6) (Zubrzycki et al., 2018) o 2 días por semana (2DW) (Rynders et al., 2019). Estos términos, por sí solos, no explican si el tipo de ayuno es completo o modificado y se pueden confundir con el término PF.

Por lo tanto, la presente investigación sugiere otro tipo de terminología para describir el AI, ya que la terminología actual no define claramente el tipo de dieta que se está realizando. Primero, el término “ayuno modificado” se sustituye con el término de “restricción calórica intermitente” (RCi) y los términos VLCD, LCD o MER describen el tipo de RC. Segundo, para describir la frecuencia se conserva la misma denominación (días por semana) y se adicionan los indicadores dietéticos como el horario de alimentación, la IC diaria y la distribución de macronutrientes. Además, no se utiliza el término ayuno completo y cuando se utiliza el término “ayuno” solo se consideran los periodos en los cuales no hay IC.

Los ayunos o dietas VLCD intermitentes (VLCDi) que tienen una duración mayor a los 2 días no se consideran un tipo de AI porque los tiempos de ayuno o RC deben repetirse para considerarse intermitentes y la mayoría de las intervenciones con PF o FMD se ejecutan solo una vez en todo el periodo de estudio (Longo et al., 2021). Además, los cambios fisiológicos que resultan de un ayuno corto o prolongado son distintos y estos se discuten en el apartado 2.1.2.1.

Los dos tipos de AI más comunes son las VLCDi y la alimentación restringida en el tiempo (ATR) (Zang et al., 2022). La VLCDi tiene como meta provocar un estado similar al ayuno y los días de RC no suelen ser consecutivos. La ATR usualmente involucra un ayuno diario superior a las 12 horas (Patterson & Sears, 2017). Ambos tipos de AI permiten la ingesta ad libitum de líquidos sin calorías. En periodos de alimentación, la ingesta es mayoritariamente ad libitum y las prescripciones dietéticas específica no son comunes (p.ej.: dieta hiperproteica, dieta mediterránea, etc.) (Welton et al., 2020).

2.1.2.1 Fisiología del ayuno

El ayuno voluntario es la abstinencia total o parcial de la ingesta de alimentos y bebidas por razones terapéuticas, espirituales o políticas (Attinà et al., 2021). Sin embargo, un estado de ayuno se identifica fisiológicamente por medio de los sustratos producidos por el proceso metabólico que lo acompañan (Secor & Carey, 2016). El ciclo ayuno-alimentación se puede dividir en cinco estados metabólicos (Cahill, 2006). El primero estadio corresponde al postabsortivo o periodo postprandial en el cual predomina el anabolismo (Planas et al., 2006).

El segundo estadio inicia entre las 8 a 12 horas de ayuno (Longo et al., 2021) y termina al agotarse las reservas de glucógeno hepático (Cahill, 2006). Esta es la duración de un típico ayuno nocturno y durante esta fase la glucogenólisis hepática suministra los órganos glucodependientes como el cerebro, los eritrocitos y la médula renal (Planas et al., 2006).

La tercera fase de ayuno inicia después de 12 a 24 horas con la gluconeogénesis y la cetogénesis hepática (Longo & Mattson, 2014). Los sustratos de la gluconeogénesis son los aminoácidos y el lactato del ME y el glicerol de la lipólisis. Los sustratos de la cetogénesis son los ácidos grasos liberados por el tejido adiposo y los aminoácidos cetogénicos del músculo (Longo & Mattson, 2014).

En periodos postprandiales, los niveles de cuerpos cetónicos están por debajo de los límites de detección, pero después de un ayuno de 8 a 12 horas ascienden a 0.2 - 0.5 mM (Longo et al., 2021). Además, al transcurrir las 24 horas de ayuno los niveles pueden llegar hasta los 2 a 5 mM (de Cabo & Mattson, 2019) o a niveles de 1 a 2 mM después de las 48 horas (Longo et al., 2021). Las dietas VLCDi con frecuencia de 1 a 2 veces por semana muestran niveles elevados de cuerpos cetónicos solo durante los días de RC (de Cabo & Mattson, 2019).

El estadio cuatro ocurre después de las primeras 48 horas de ayuno y a partir de esta fase inicia el ayuno prolongado (Cahill, 2006). Después de 5 días de ayuno prolongado los niveles de cuerpos cetónicos no incrementan con más días de ayuno y llegan a ~5 mM (Wilhelmi de Toledo et al., 2019). Estos niveles se mantienen estables porque se reduce la utilización periférica de cuerpos cetónicos (Planas et al., 2006). El ayuno prolongado puede disminuir más del 30% de la glucosa e insulina circulantes (Attinà et al., 2021). Entre los efectos secundarios del ayuno prolongado se encuentran las náuseas, cefalea, insomnio, dolor de espalda, dispepsia y fatiga (Finnell et al., 2018).

El último estadio ocurre si el ayuno prolongado no se interrumpe y se caracteriza por una disminución en la cetogénesis y un aumento en la gluconeogénesis proteica (Secor & Carey, 2016). El catabolismo proteico puede llevar a la inanición y a la caquexia. Algunos estadios del ayuno

también pueden ocurrir con dietas bajas en CHO o durante periodos de ejercicio intenso (Watanabe et al., 2020).

2.1.2.2 Ritmo circadiano

El ritmo circadiano funciona por medio de la expresión de genes en un ciclo de retroalimentación transcripcional-traducciona (Haupt et al., 2021). El hipotálamo regula los ritmos circadianos por medio del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. El reloj circadiano central se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y es el encargado de sincronizar la expresión de genes circadianos en los tejidos periféricos. Las células del ME, el tejido adiposo, el páncreas y el hígado son algunos ejemplos de órganos que expresan genes circadianos.

La luz no es la causa del ritmo, pero regula el ritmo circadiano por medio del tracto retino hipotalámico y el ciclo tiene una duración de 24 horas (Niño, 2020). El reloj central regula los procesos metabólicos como la homeostasis de la glucosa, la presión arterial, la temperatura corporal, la ingesta de alimentos y entre otros. Además, el reloj tiene la capacidad de realizar ajustes anticipatorios en respuesta a los estímulos externos y por lo tanto cada individuo puede tener su propio ritmo (Haupt et al., 2021).

Cuando los factores externos alteran el ritmo circadiano se producen una serie de cambios fisiológicos y psicológicos. La respuesta que manifiesta el reloj central a la luz se puede alterar con solo 5 días de trabajo nocturno (Haupt et al., 2021). La exposición a la luz durante periodos nocturnos disminuye los niveles de melatonina y aumenta los niveles de cortisol. En los trabajadores de turno nocturno se puede encontrar un mayor peso, IMC y CA (Brum et al., 2020).

El reloj central responde más al estímulo de la luz y los relojes periféricos a la frecuencia, horario y cantidad de alimentos. Lo anterior se puede observar en intervenciones nutricionales. Cuando

individuos con DMII omiten el desayuno, la GP es mayor durante el día, la respuesta de insulina es menor y hay una disminución en los niveles de GLP-1 (Jakubowicz et al., 2015, 2017). La expresión de los genes circadianos en esta población también cambia al omitir el desayuno. Estos cambios se pueden explicar porque el pico de la secreción de insulina ocurre en la madrugada y la sensibilidad a la insulina disminuye durante el transcurso del día (Haupt et al., 2021).

Los efectos del ritmo circadiano se pueden observar en dietas isoenergéticas que distribuyen el horario de la IC de dos maneras. La primera asigna una mayor cantidad de calorías durante el desayuno y una menor en la cena. En la segunda se realiza la distribución opuesta. En las dietas con IC mayor durante el desayuno se observa que las mujeres con sobrepeso u obesidad y síndrome metabólico muestran mejorías en la composición corporal, la GA, la IA y el HOMA-IR (Jakubowicz et al., 2013a). Una reducción significativa en la GA y la IA también se observa en mujeres normopesas con síndrome de ovario poliquístico (Jakubowicz et al., 2013b).

El horario de la distribución de macronutrientes en dietas isocalóricas también muestra los mismos resultados (Jakubowicz et al., 2012). En personas obesas, un desayuno alto en carbohidratos y proteína versus un desayuno bajo en carbohidratos mejora la saciedad, disminuye los antojos, mantiene la pérdida progresiva de peso, disminuye la GA, la IA, el HOMA-IR y la grelina.

En el hígado, la AMPK aumenta durante el ayuno prolongado e inhibe algunos represores del ritmo circadiano (Jordan & Lamia, 2013). El GLP-1 también muestra un ritmo circadiano que se altera con la exposición a la luz, la dieta occidental y la alimentación nocturna.

Los efectos que tienen la frecuencia y el horario de alimentación en el metabolismo se han reportado en varias revisiones de literatura. Cuando se consumen alimentos durante la noche y con ayunos nocturnos menores a las 12 horas, Paoli et al. (2019), reportan disminuciones en la

sensibilidad a la insulina, aumentos en los marcadores de inflamación, colesterol y hambre. Estos cambios también suceden cuando se omite el desayuno, se realizan más de 6 tiempos de comida (TC) al día y con dietas altas en grasas y azúcar. Las poblaciones que ingieren la mayor parte de sus requerimientos energéticos durante la mañana (desayuno), que esperan 5 a 6 horas entre el desayuno y el almuerzo, que evitan las meriendas, y que realizan un ayuno nocturno de 18 a 19 horas tienen un IMC menor (Kahleova et al., 2017).

2.1.2.3 Tipos de ayuno intermitente

Existen tres tipos de AI: el ayuno intermitente (ACi), la restricción calórica intermitente (RCi) y la ATR. Para efectos de la presente investigación, la distinción principal entre los tipos de ayuno se determina por la cantidad de horas totales que involucra el ayuno y el horario permitido para el consumo de alimentos. La tabla 5 resume los distintos tipos de AI y sus características.

Tabla 5

Clasificación y características de los tipos de ayuno intermitente en intervenciones nutricionales

Característica/tipo de ayuno	Alimentación en tiempo restringido (ATR)	Restricción calórica intermitente (RCi)	Ayuno intermitente (ACi)
Duración del ayuno o RC	~12 – 20 hrs	~10 – 20 hrs	~20 – 47 hrs
Frecuencia de ayuno o RC	7 días/semana	1 – 4 días/semana	1 – 4 días/semana
Horario de ayuno		Diurno, nocturno o ambos	
IC en días de ayuno o RC	Variable	VLCD LCD	Ninguna
RC en días de alimentación		Variable	

Característica/tipo de ayuno	Alimentación en tiempo restringido (ATR)	Restricción calórica intermitente (RCi)	Ayuno intermitente (ACi)
Alimentos y bebidas permitidas durante el ayuno	Bebidas sin calorías	Bebidas sin calorías	Bebidas sin calorías y vegetales

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: IC: ingesta calórica; RC: restricción calórica; VLCD: dieta muy baja en calorías y LCD: dieta baja en calorías.

2.1.2.3.1 Ayuno intermitente

Este tipo de ayuno es menos común, pero se utiliza en varias intervenciones (Welton et al., 2020). En el ACi, el ayuno tiene una duración igual o mayor a las 24 horas y se realiza en días alternativos o durante ciertos días de la semana (Tinsley & La Bounty, 2015). Es un ayuno completo porque no se consume ningún tipo de alimento en días de ayuno. La ingesta de líquidos libres de calorías se permite de manera ad libitum y la ingesta de alimentos durante días de alimentación también puede ser ad libitum.

2.1.2.3.2 Restricción calórica intermitente

La meta principal de esta dieta es restringir la cantidad de alimentos durante ciertos días para lograr una RCi. Este tipo de RC puede ser en días alternativos, consecutivos o la restricción se realiza de 1 a 4 días por semana (Zubrzycki et al., 2018). Es comparable a las dietas con RCC en cuanto a la cantidad de calorías que se restringen por semana (Patterson & Sears, 2017).

En los días de alimentación, la ingesta puede ser ad libitum o conlleva una prescripción dietoterapéutica específica. La RCi más común es la VLCDi con una frecuencia de dos días no consecutivos a la semana (Hoddy et al., 2020). También hay intervenciones con días consecutivos, pero son menos comunes.

El consumo de alimentos durante los días de restricción y los de alimentación se puede realizar a cualquier hora y normalmente existe un ayuno nocturno típico (< 12 hrs). Sin embargo, algunas intervenciones especifican que los días de RC y alimentación comienzan y terminan a las 12:00 am. Además, establecen un periodo específico de 2 horas (12:00 – 2:00pm) en el cual se ingieren el ~25% de calorías en días de RC (Zubrzycki et al., 2018).

Lo anterior ocasiona un tiempo de ayuno nocturno similar al de algunas ATR (≥ 16 hrs) porque la ingesta de alimentos se restringe a dos horas y la ingesta posterior de alimentos ocurre normalmente hasta el día siguiente y no a las 12:00 am. No obstante, es más similar al ACi porque la IC es muy baja y por ende la fisiología del ayuno explica más los efectos de esta la dieta que el ritmo circadiano. Además, este tipo de RCi no necesariamente obedece el ritmo circadiano.

2.1.2.3.3 Alimentación restringida en el tiempo

En la ATR la meta más común es promover un ayuno promedio de 16 hrs o entre un rango de 14 a 18 hrs (Welton et al., 2020). La ventana de alimentación suele ser menor a las 12 hrs, ya que en promedio la mayoría de personas realizan un ayuno nocturno de ~12 hrs o menos (Gill & Panda, 2015; Sutton et al., 2018). La duración del ayuno en la ATR puede llegar a un máximo de 20 hrs con una respectiva ventana de alimentación de 4 hrs (Tinsley & La Bounty, 2015).

El objetivo de las intervenciones con ATR es la RC mediante la limitación de la ventana de alimentación. La ingesta de alimentos durante las ventanas de alimentación es ad libitum y usualmente provoca una RC de ~350 a 500 kcal/día (Gabel et al., 2021). Sin embargo, algunas investigaciones también toman en cuenta el ritmo circadiano para el diseño de las ventanas de alimentación (Sutton et al., 2018). Las ATR con ventanas de alimentación posteriores a las 4:00 pm pueden producir resultados nulos o deterioros en la GP, en la respuesta de células- β

pancreáticas, en la presión arterial o los lípidos plasmáticos. En la mayoría de investigaciones la ventana de alimentación termina antes de las 8:00pm (Gabel et al., 2021).

En la ATR con solo un tiempo de comida al día (~12:00 pm) o en intervenciones que omiten el desayuno, los participantes reportan un mayor aumento de hambre durante las mañanas (Patterson & Sears, 2017). Se considera que la ATR es segura para la mayoría de personas y algunos de los efectos secundarios son: cefalea, sed, diarrea, estreñimiento, náuseas, irritabilidad y fatiga (Gabel et al., 2021).

2.1.2.3.4 Ramadán

El ayuno durante el ramadán es un tipo de ATR y es de carácter obligatorio para todas las personas sanas de religión musulmana (Abdelrahim et al., 2021). El ayuno tiene una duración de 30 días y se realiza durante el noveno mes del calendario lunar. Este tipo de ayuno involucra la abstinencia de alimentos, bebidas, agua y medicamentos durante un periodo de tiempo que abarca desde el amanecer hasta el atardecer. El tiempo de ayuno es variable y es dependiente de la región geográfica y de la época del año. El tiempo de ayuno promedio durante el verano es alrededor de 12 a 21 horas.

Se pueden distinguir dos momentos en los cuales ocurre la ingesta de alimentos, antes del amanecer (suhur) y después del atardecer (iftar) (Hassanein et al., 2017). La mayoría de los musulmanes realizan el suhur y regresan a dormir para luego despertarse una segunda vez en la tarde. Se ha notado que el patrón de sueño se altera durante este periodo y conlleva a cambios observados en la expresión de genes del ritmo circadiano y el cortisol. El hambre aumenta mientras progresa el día y se experimenta más hambre antes del iftar. La hipoglicemia es común en personas diabéticas (tipo I y tipo II) y la glicemia tiene el mayor incremento después del iftar (~180 mg/dL).

Se estima que alrededor de 70 millones de personas con DMII realizan el ayuno durante el ramadán (Abdelrahim et al., 2021). La IDF (2017) no recomienda el ayuno durante el ramadán en sujetos que en los últimos tres meses han tenido un inadecuado control glicémico.

Un inadecuado control glicémico se muestra en los diabéticos que desarrollan hipoglicemia severa, hiperglicemia hiperosmolar, coma hiperglicémico o cetoacidosis de origen desconocido (International Diabetes Federation, 2017). Se recomienda que las personas que utilizan sulfonilureas o insulina acudan al médico previamente para ajustar las dosis de los medicamentos durante esta época (Hassanein et al., 2017). Además, el ayuno debe ser interrumpido si los valores de glucosa son inferiores a 70 mg/dl (3.9 mmol/L) o superiores a 300 mg/dl (16.7 mmol/L).

CAPITULO III:
MARCO METODOLÓGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

El enfoque de la presente investigación es de naturaleza cualitativa, ya que responde a la pregunta de investigación a través de la síntesis de la bibliografía consultada y sin utilizar el análisis estadístico. De acuerdo con Barrantes (2007), la investigación cualitativa utiliza métodos interpretativos como la fenomenología o el interaccionismo simbólico para analizar los datos y tiende a utilizar más el razonamiento inductivo. El razonamiento por analogía es un tipo de razonamiento inductivo que utiliza la observación de elementos comunes de dos o más fenómenos para llegar a conclusiones probables (Gallardo, 2007). Esta investigación busca patrones por medio del razonamiento inductivo para construir teoría acerca del objeto de estudio.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Es un estudio descriptivo que realiza una revisión sistemática de la literatura científica. Un estudio descriptivo consiste en la descripción de un fenómeno por medio de estudios observacionales y correlacionales (Barrantes, 2007). El presente estudio describe los efectos del fenómeno o variable “ayuno intermitente” en la variable “valores bioquímicos” de sujetos con DMII.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS U OBJETOS DE ESTUDIO

Esta sección plantea el área de estudio, la población, la muestra, y los criterios de inclusión y exclusión para las fuentes de información de la presente investigación. El objeto de estudio corresponde a artículos científicos que tratan sobre el ayuno intermitente en personas con DMII y los cambios resultantes en sus valores bioquímicos.

3.3.1 Área de estudio

La investigación no se limita a un área geográfica específica. Los países en los cuales se realizan las investigaciones incluidas son: Inglaterra, Australia, Tailandia, Estados Unidos, Israel, República Checa, Canadá, China, Argelia, Jordania, India, Singapur y Malasia.

3.3.2 Fuentes de información

Se utilizan fuentes primarias que cumplen con los criterios establecidos en la sección 3.3.5 para la elaboración de los resultados. Se utilizan fuentes terciarias como las bases de datos de PubMed, ScienceDirect, Dialnet, SciELO y el buscador Google Scholar para la selección de las fuentes primarias de la presente investigación. Además, se utilizan las fuentes terciarias como la lista de referencias de artículos científicos encontrados y las sugerencias proporcionadas por PubMed en cuanto a artículos relacionados.

También se utilizan las fuentes primarias y secundarias para la elaboración del resto del documento de investigación. Entre las fuentes secundarias se encuentran los libros de texto, tesis, revisiones de literatura, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

3.3.3 Población

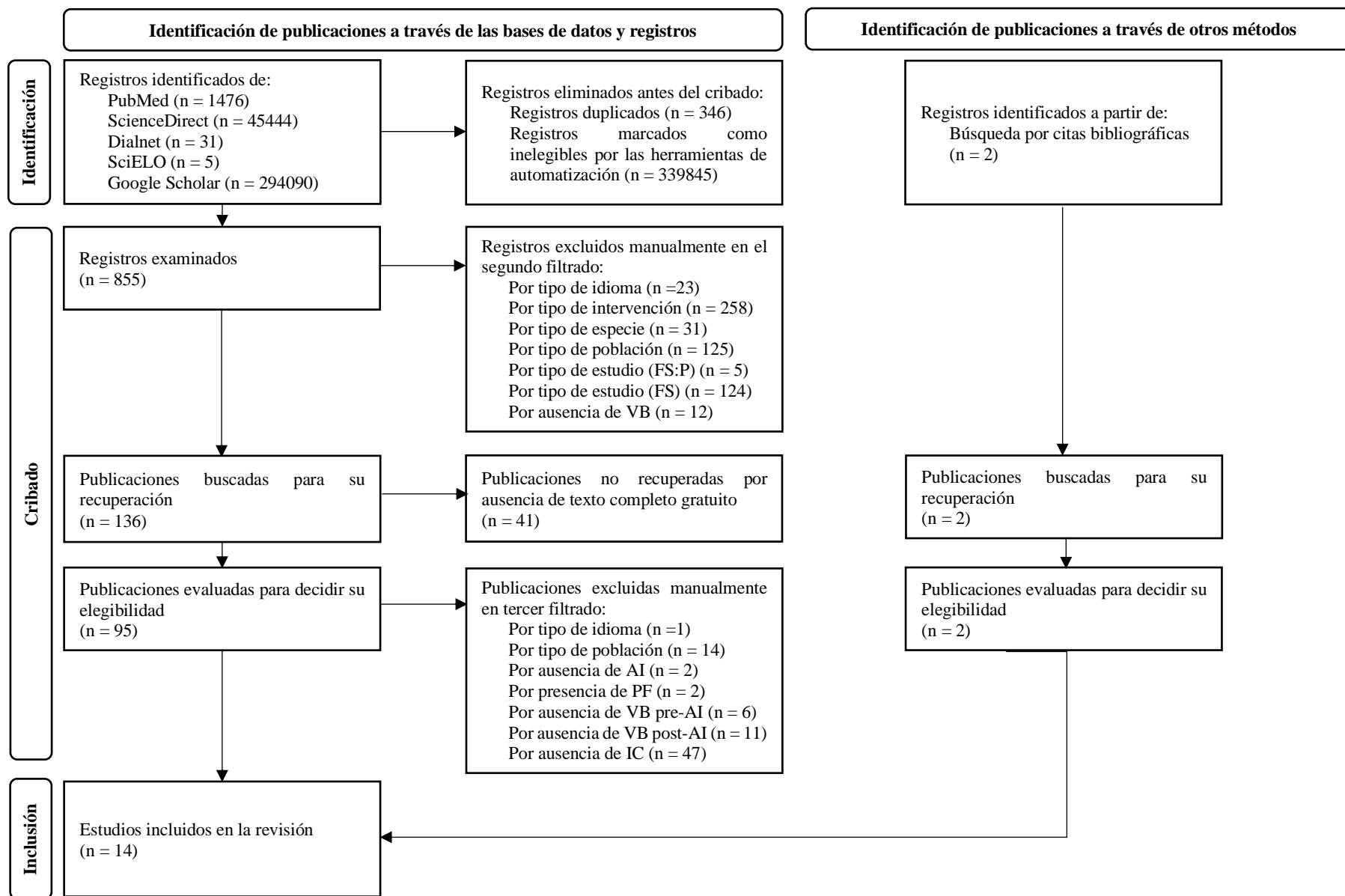
Consiste en la totalidad de artículos científicos que cumplen con los criterios de inclusión y se identifican un total de 14. La población total de diabéticos participantes en todas las investigaciones incluidas es de 1024.

3.3.4 Muestra

La muestra de esta investigación incluye los artículos científicos que cumplen con los criterios establecidos en la sección 3.3.5. Se obtienen un total de 14 artículos científicos y la siguiente figura demuestra el proceso de selección.

Figura 1

Diagrama de flujo PRISMA para la selección de información utilizada



Nota. Abreviaciones: FS: fuente secundaria; P: protocolo de estudio; VB: valor bioquímico; IC: ingesta calórica; AI: ayuno intermitente y PF: ayuno periódico. Elaborada con la guía tomada de “The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews,” por Page et al., 2021, *BMJ*, 372:n71 (<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>).

3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la tabla 6. Al igual que los objetivos, estos se establecieron utilizando el modelo PICO (Population, Intervention, Comparator, and Outcomes) (Page et al., 2021). Para esta investigación la población se describe en el apartado 3.3.3. La intervención es el ayuno intermitente y sus palabras asociadas se identifican en el apartado 3.5.1. Esta investigación no tiene como objetivo la comparación del AI con otras intervenciones nutricionales, sino caracterizar los distintos tipos de AI utilizados. El resultado que valora son los valores bioquímicos.

Las bases de datos en inglés se seleccionaron por ser gratuitas y por su capacidad de filtrar los resultados. Las bases de datos en español se seleccionaron por su capacidad de encontrar resultados en el idioma español.

El rango de años utilizado para la búsqueda de artículos científicos se basa en la revisión de literatura detallada en el apartado 1.1.1. La primera investigación de AI en sujetos con DMII y reportada por la mayoría de los investigadores es publicada en 1998 (Tinsley & La Bounty, 2015). Sin embargo, las subsecuentes investigaciones de AI reportadas inician a publicarse a partir del año 2014 (Welton et al., 2020) y las investigaciones observacionales acerca del ayuno durante el ramadán se comienzan a publicar a partir del año 2004 (Abdelrahim et al., 2021). Por lo tanto, se selecciona el año 1998 para iniciar la búsqueda de literatura.

Además de incluir ensayos controlados aleatorizados, se incluyen otro tipo de estudios como los reportes de caso y los observacionales para ampliar el conocimiento actual del AI en los sujetos con DMII e indagar acerca de las inconsistencias en los valores bioquímicos y los tipos de AI que

reportan otras investigaciones. Igualmente, la mayoría de las investigaciones acerca del Ramadán son observacionales (Abdelrahim et al., 2021) y se puede obtener información de ellas mientras se reporten los valores bioquímicos y la IC.

Se excluyen los artículos que aplican un PF o VLCD de manera continua (≥ 48 hrs o 2 días), ya que estos no clasifican como AI (Longo et al., 2021). También, se excluyen los artículos que no miden al menos uno de los valores bioquímicos detallados en la tabla 8 o la IC.

Tabla 6

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos disponibles en las bases de datos de PubMed, ScienceDirect, Dialnet, SciELO y el buscador Google Scholar.	Investigaciones sin acceso gratuito al texto completo.
Publicados entre los años 1998-2022.	Artículos científicos duplicados.
Estudios en idioma inglés y español.	Investigaciones que aplican PF.
Investigaciones en seres humanos de cualquier edad y zona geográfica.	Estudios que reportan resultados sin hacer distinción entre los participantes con DMII y otros individuos.
Estudios en población con DMII.	
Estudios con un periodo de ayuno intermitente y/o alimentación restringida en el tiempo.	Artículos científicos que no miden o reportan al menos uno de los valores bioquímicos.
Artículos científicos originales, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, ensayos aleatorizados cruzados, ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, reportes de casos y serie de casos, estudios cohorte, ensayos no controlados estudios transversales, estudios pre-post y estudios de casos y controles.	Estudios que no miden la IC durante la intervención/exposición.
	Artículos de divulgación científica, artículos de revisión, revisiones sistemáticas, bibliográficas o de literatura, metaanálisis, tesis, libros, guías prácticas clínicas, cartas científicas y de congreso, protocolos de ensayos clínicos, editoriales y ensayos.

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: IC: ingesta calórica; DMII: diabetes mellitus tipo 2 y PF: ayuno prolongado.

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los instrumentos utilizados en esta investigación son Zotero (versión: 6.0.8; ver Anexo 1), un libro Excel (Anexo 2 - 6) y cuestionarios para identificar el riesgo de sesgo. El Zotero se utiliza para importar los resultados obtenidos de la búsqueda de literatura después de la utilización de los filtros disponibles en las distintas bases de datos. Las bases de datos que permiten la importación de resultados son PubMed, ScienceDirect y el buscador Google Scholar. Para las demás bases de datos, los resultados se adicionan al Zotero de manera manual y por medio de la extensión disponible en el navegador web, Google Chrome (versión: 103.0.5060.66). La extensión se llama Zotero Conector (versión: 5.0.96).

Al importar los resultados estos se pueden adicionar por medio de carpetas que posibilitan la identificación de los artículos encontrados en cada base de datos. Zotero facilita la revisión manual de los artículos, ya que permite clasificar los artículos con etiquetas y permite eliminar duplicados. Además, permite la búsqueda de palabras clave para facilitar el filtrado y la selección de los artículos científicos que cumplen con los criterios de inclusión. Además, la herramienta importa el abstract de las investigaciones para su lectura. El etiquetado de los artículos se puede realizar indicando la razón de exclusión.

Las primeras cinco hojas de cálculo del libro Excel se utilizan para contabilizar y clasificar la cantidad total de artículos que se excluyen e incluyen a través de Zotero y los filtros disponibles en las bases de datos. En ella se encuentran el nombre de las bases de datos utilizadas, las palabras clave, los términos de búsqueda, los filtros utilizados, la cantidad de artículos encontrados y

descartados por filtros y las razones de exclusión. Esta herramienta permite la clasificación de la información para la descripción de la metodología y la elaboración de la Figura 1.

La sexta hoja de cálculo del libro Excel contiene la suma de todos los resultados de las distintas bases de datos consultados y anotados en las hojas 1 a 5. La última hoja contiene los datos extraídos de los artículos científicos incluidos en la investigación y las variables indicadas en la tabla 8. Las hojas siete y ocho del libro Excel contienen dos cuestionarios que se aplican durante la segunda y tercera fase del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.

El cuestionario para el segundo filtrado contiene 8 preguntas elaboradas a partir de los distintos criterios de inclusión y exclusión (tabla 6): idioma, tipo de intervención, objetivo de estudio, tipo de especie, tipo de población, tipo de estudio y valores bioquímicos. Además, contiene una pregunta que registra los protocolos de investigaciones para facilitar la identificación de futuros resultados que estas pueden producir posteriormente a la realización de la presente investigación.

El cuestionario para el tercer filtrado está compuesto de seis preguntas que afinan la selección de la muestra. Estas preguntas conciernen la presencia del análisis de sujetos con DMII en un grupo diferenciado, la presencia del AI y la exclusión del PF, el reporte de valores bioquímicos pre y post a la intervención y la medición de la IC.

Se clasifican los estudios incluidos en la presente investigación con el algoritmo para clasificar el diseño de investigación de fuentes primarias y luego se aplica la lista de verificación de criterios de calidad (Academy of Nutrition and Dietetics, 2016).

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación es no experimental y transversal porque no hay manipulación de variables y se recolecta la información en un momento específico. El alcance temporal de la investigación es

transversal cuando los datos se obtienen en un momento dado (Barrantes, 2007). Los datos se recolectan durante el periodo de enero – septiembre del año 2022. La investigación no experimental es aquella que no manipula las variables de estudio (Pajo, 2018). En la presente investigación la información se extrae de los artículos científicos seleccionados.

Se utiliza la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y la lista de verificación de 27 ítems para la elaboración de la presente investigación (Page et al., 2021).

3.5.1 Palabras clave

La siguiente tabla resume las palabras clave utilizadas durante la búsqueda de los artículos científicos utilizados en la presente investigación. Todas las palabras clave se introducen a la misma vez en el cuadro de búsqueda de las bases de datos con los operadores booleanos “AND” y “OR”. La terminología específica y el orden en que se introducen las palabras claves se presenta en la sección de estrategia de búsqueda. Además, las palabras clave se seleccionaron utilizando el modelo PICO descrito en el apartado 3.3.5.

Tabla 7

Palabras clave utilizadas para la revisión sistemática

Palabras clave en inglés	Palabras clave en español
"diabetes" AND "intermittent" AND "fasting"	"diabetes" AND "intermitente" AND "ayuno"
"diabetes" AND "intermittent" AND "diet"	"diabetes" AND "intermitente" AND "dieta"
"diabetes" AND "time-restricted"	"diabetes" AND "tiempo restringido" "diabetes" AND "alimentación restringida"
"diabetes" AND "ramadan"	"diabetes" AND "ramadán"

Elaboración propia, 2022.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La siguiente tabla muestra la operacionalización de las variables investigadas.

Tabla 8

Operacionalización de las variables estudiadas

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Identificar las características sociodemográficas de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que realizan el ayuno intermitente.	Características sociodemográficas	Los indicadores demográficos miden el estado de una población en el tiempo (Universidad de Costa Rica, n.d.) y los indicadores sociales miden las condiciones en que viven las personas (Cecchini, 2005).	Conjunto de datos sociodemográficos de la población de estudio reportados por las investigaciones incluidas.	Edad	Años	
				Sexo	Femenino (%) Masculino (%)	Base de datos Excel
				Ubicación geográfica	País	

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Indicar el estado nutricional de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que realizan ayuno intermitente.	Estado nutricional	El estado nutricional se define como la condición que resulta de la ingestión de los alimentos, la utilización biológica de los mismos por el organismo y el grado en que las necesidades fisiológicas han sido cubiertas por los alimentos (Suverza & Haa, 2010).	Indicadores del estado nutricional proporcionados por las investigaciones incluidas.	IMC	kg/m ²	Base de datos Excel
				CA	cm	
				Duración de DMII	años	
				Tratamiento farmacológico	Dieta (%) OHG (%) Sulf (%) TZD (%) Insulina (%)	

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Caracterizar el ayuno intermitente realizado por los sujetos con diabetes mellitus tipo 2.	Ayuno intermitente	El ayuno intermitente es un término utilizado para describir la periodicidad de hábitos alimentarios en los cuales la IC es nula o baja por periodos de tiempo que abarcan desde las 12 horas hasta varios días (Anton et al., 2018).	Rasgos de las dietas realizadas por los participantes y reportadas por los investigadores de los artículos científicos incluidos.	Duración del ayuno o RC	horas	Base de datos Excel
				Frecuencia del ayuno	Días por semana	
				Horario de ayuno	Diurno (Intervalo de horas) Nocturno (Intervalo de horas) Ambos (Intervalo de horas)	
				IC en días de ayuno o RC	Cambio (↑ o ↓) %	
				TC en días de ayuno o RC	Número de TC al día	
				IC en periodos de alimentación	kcal/día	

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
				Prescripción dietética	Ad libitum Mediterránea Baja en CHO Hiperproteica Otra	
				Distribución de macronutrientes	% CHO % Proteína % Grasas % Grasas saturadas % CHO simples Fibra g	
				Duración de la dieta	Semanas	

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Valorar las metas terapéuticas de los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 que realizan el ayuno intermitente.	Metas terapéuticas	Las metas terapéuticas de la DMII se enfocan a mejorar o mantener los valores bioquímicos del control glicémico, el peso y los factores de riesgo cardiovasculares (Evert et al., 2019).	Cambios significativos ($p < 0.05$) encontrados en las metas terapéuticas de las investigaciones incluidas.	Peso	Cambio (↑ o ↓) %	Base de datos Excel
				GA	Cambio (↑ o ↓) mmol/L	
				IA	Cambio (↑ o ↓) mIU/L	
				HOMA-IR	Cambio (↑ o ↓) %	
				HbA1c	Cambio (↑ o ↓) %	
				LDL	Cambio (↑ o ↓) mmol/L	
				HDL	Cambio (↑ o ↓) mmol/L	
TG	Cambio (↑ o ↓) mmol/L					

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; RC: restricción calórica; TC: tiempos de comida; CHO: carbohidratos; IC: ingesta calórica; OHG: otros hipoglicemiantes orales; Sulf sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas; GA: glicemia en ayunas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DMII: diabetes mellitus tipo 2; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos y IA: insulina en ayunas.

3.7 PLAN PILOTO

Se realiza una prueba para validar el instrumento de recolección de datos. Se establece como meta cinco artículos científicos para incluir en la hoja de extracción de datos. La prueba piloto se ejecuta entre los días 10 y 19 de mayo del 2022. El plan piloto también afina la búsqueda de artículos por medio de las palabras clave seleccionadas (Tabla 7). Las palabras clave se combinan con los operadores booleanos, “AND” y “OR” para facilitar la búsqueda. La búsqueda se realiza en PubMed y para realizar el filtrado de exclusión se utilizan los operadores booleanos de “NOT” y se adicionan los términos que se desean excluir (p.ej.: NOT (systematic review[Publication Type])).

Durante el plan piloto se modifican los cuestionarios de filtrado, los indicadores de las variables de estudio y la hoja Excel para la extracción de datos. Además, se adiciona un instrumento para evaluar el riesgo de sesgo y el nivel de evidencia que aportan los estudios incluidos. Estos cambios se detallan a continuación.

Inicialmente se encuentran un total de 60 artículos para incluir en la presente investigación. Sin embargo, a través de este plan piloto se encuentra que la mayoría de las investigaciones no reportan o describen la dieta realizada por los participantes. Por lo tanto, se adiciona otra pregunta al cuestionario para el tercer filtrado que excluye las investigaciones que no miden la IC durante la intervención/exposición.

El criterio de exclusión anterior se adiciona debido a que dentro de las variables de la presente investigación se encuentra la descripción del AI realizado. La IC es un factor de confusión que modifica las variables dependientes (valores bioquímicos) y por lo tanto es necesaria para evaluar los efectos de los tratamientos nutricionales (Adafer et al., 2020). Al aplicar esta pregunta los artículos incluidos se reducen a 12.

Se adiciona otra pregunta al cuestionario del segundo filtrado para poder excluir algunas investigaciones acerca del ayuno durante el ramadán. La pregunta evalúa el objetivo de la investigación, ya que existen ensayos controlados aleatorizados en los cuales se asignan y estudian tratamientos farmacológicos. Igualmente, se encuentran estudios que aplican un cuestionario de conocimientos, percepciones o satisfacción y otros artículos que tienen como meta cuantificar las hospitalizaciones que ocurren durante el ramadán. Estas hospitalizaciones incluyen patologías asociadas y no asociadas a la DMII. Además, se cambia la redacción de las preguntas dos y cinco del cuestionario del segundo filtrado para obtener respuestas más específicas.

Se prueba expandir la búsqueda utilizando otras palabras clave para identificar más estudios ("diabetes" AND "religious" AND "fasting"). Sin embargo, estas no producen resultados nuevos o relevantes y por lo tanto no se adicionan a la tabla 7.

Se agrega el indicador de “dieta” al tratamiento farmacológico de la tabla 9 porque se observa que algunos estudios reportan la cantidad de sujetos que no reciben medicamentos. Se cambian las unidades de las metas terapéuticas de IA, LDL, HDL y TG por las utilizadas en la mayoría de las investigaciones para evitar la conversión de unidades. Además, se adiciona otra fila a la hoja de extracción de datos para reportar el nivel de evidencia que aporta cada investigación. Por último, los cuestionarios utilizados para identificar el riesgo de sesgo también se agregan a la sección de instrumentos.

3.8 REVISIÓN SISTEMÁTICA

La lista ampliada de verificación de 27 ítems de la declaración PRISMA (Page et al., 2021) y la Guía metodológica para trabajos finales de graduación de la Universidad Hispanoamericana

(Comité de Investigación de Ciencias de la Salud, 2019) se utilizan para la ejecución y elaboración del documento de la presente investigación.

La presente revisión inicia con los ítems 1, 3, 4 y 5 de PRISMA y estos incluyen la selección del tema, la justificación y los antecedentes (sección 1.1), los objetivos (sección 1.3) y los criterios de inclusión y exclusión (apartado 3.3.5) respectivamente. Los ítems 1, 4 y 5 se establecen utilizando el modelo PICO. Además, se incluye un capítulo de marco teórico (capítulo II) que desarrolla el contexto teórico-conceptual del tema tratado.

Seguidamente se ejecuta el ítem 6 (apartado 3.3.2) que describe las bases de datos utilizadas para la selección de los artículos científicos. Luego se ejecuta el ítem 7 que describe en el siguiente apartado (3.8.1).

3.8.1 Estrategia de búsqueda

La búsqueda en las bases de datos y las tres etapas de filtrado se realizan durante el primero y tercer día de junio del 2022. Durante la búsqueda bibliográfica de los antecedentes y el marco teórico se identifica dos estudios que se adicionan a los artículos incluidos en esta revisión.

Las siguientes tablas (9 a 13) muestran la secuencia de palabras clave y los filtros utilizados en cada base de datos para producir los resultados indicados en el diagrama de flujo PRISMA (figura 1). La columna de límites hace referencia a los filtros integrados en las bases de datos (Rethlefsen et al., 2021). Estos se seleccionan del menú y no se introducen en la caja de búsqueda.

Tabla 9*Estrategia de búsqueda en la base de datos PubMed*

Fecha de búsqueda	Terminología completa de búsqueda	Límites
1/6/2022	"diabetes" AND "intermittent" AND "fasting" NOT ((systematic review[Publication Type]) OR (review[Publication Type]) OR (meta-analysis[Publication Type]) OR (editorial[Publication Type]) OR (comment[Publication Type]) OR (guideline[Publication Type]) OR (congress[Publication Type]) OR (interview[Publication Type]) OR (letter[Publication Type]) OR (news[Publication Type]) OR (newspaper article[Publication Type]) OR (practice guideline[Publication Type]) OR (Scientific Integrity Review[Publication Type]) OR (animals[mh:noexp])) AND 1998/01/01:2022/12/12[dp]	Ninguno
1/6/2022	"diabetes" AND "intermittent" AND "diet" NOT ((systematic review[Publication Type]) OR (review[Publication Type]) OR (meta-analysis[Publication Type]) OR (editorial[Publication Type]) OR (comment[Publication Type]) OR (guideline[Publication Type]) OR (congress[Publication Type]) OR (interview[Publication Type]) OR (letter[Publication Type]) OR (news[Publication Type]) OR (newspaper article[Publication Type]) OR (practice guideline[Publication Type]) OR (Scientific Integrity Review[Publication Type]) OR (animals[mh:noexp])) AND 1998/01/01:2022/12/12[dp]	Ninguno
1/6/2022	"diabetes" AND "time-restricted" NOT ((systematic review[Publication Type]) OR (review[Publication Type]) OR (meta-analysis[Publication Type]) OR (editorial[Publication Type]) OR (comment[Publication Type]) OR (guideline[Publication Type]) OR (congress[Publication Type]) OR (interview[Publication Type]) OR (letter[Publication Type]) OR (news[Publication Type]) OR (newspaper article[Publication Type]) OR (practice guideline[Publication Type]) OR (Scientific Integrity Review[Publication Type]) OR (animals[mh:noexp])) AND 1998/01/01:2022/12/12[dp]	Ninguno

Fecha de búsqueda	Terminología completa de búsqueda	Límites
1/6/2022	"diabetes" AND "ramadan" NOT ((systematic review[Publication Type]) OR (review[Publication Type]) OR (meta-analysis[Publication Type]) OR (editorial[Publication Type]) OR (comment[Publication Type]) OR (guideline[Publication Type]) OR (congress[Publication Type]) OR (interview[Publication Type]) OR (letter[Publication Type]) OR (news[Publication Type]) OR (newspaper article[Publication Type]) OR (practice guideline[Publication Type]) OR (Scientific Integrity Review[Publication Type]) OR (animals[mh:noexp])) AND 1998/01/01:2022/12/12[dp]	Ninguno

Nota. Elaboración propia, 2022.

Tabla 10

Estrategia de búsqueda en la base de datos ScienceDirect

Fecha de búsqueda	Terminología completa de búsqueda	Límites
1/6/2022	"diabetes" AND "intermittent" AND "fasting"	Title, abstract, keywords, 1998-2022 Research articles, Case reports
1/6/2022	"diabetes" AND "intermittent" AND "diet"	Title, abstract, keywords, 1998-2022 Research articles, Case reports
1/6/2022	"diabetes" AND "time-restricted"	Title, abstract, keywords, 1998-2022 Research articles
1/6/2022	"diabetes" AND "ramadan"	Title, abstract, keywords, 1998-2022 Research articles, Case reports

Nota. Elaboración propia, 2022.

Tabla 11*Estrategia de búsqueda en la base de datos Dialnet*

Fecha de búsqueda	Terminología completa de búsqueda	Límites
1/6/2022	"diabetes" AND "intermitente" AND "ayuno"	Artículo de revista
1/6/2022	"diabetes" AND "intermitente" AND "dieta"	Artículo de revista
1/6/2022	"diabetes" AND "tiempo restringido"	Ninguno
1/6/2022	"diabetes" AND "alimentación restringida"	Ninguno
1/6/2022	"diabetes" AND "ramadán"	Artículo de revista

Nota. Elaboración propia, 2022.

Tabla 12*Estrategia de búsqueda en la base de datos SciELO*

Fecha de búsqueda	Terminología completa de búsqueda	Límites
1/6/2022	"diabetes" AND "intermitente" AND "ayuno"	Ninguno
1/6/2022	"diabetes" AND "intermitente" AND "dieta"	Ninguno
1/6/2022	"diabetes" AND "tiempo restringido"	Ninguno
1/6/2022	"diabetes" AND "alimentación restringida"	Ninguno
1/6/2022	"diabetes" AND "ramadán"	Ninguno

Nota. Elaboración propia, 2022.

Tabla 13*Estrategia de búsqueda en el buscador Google Scholar*

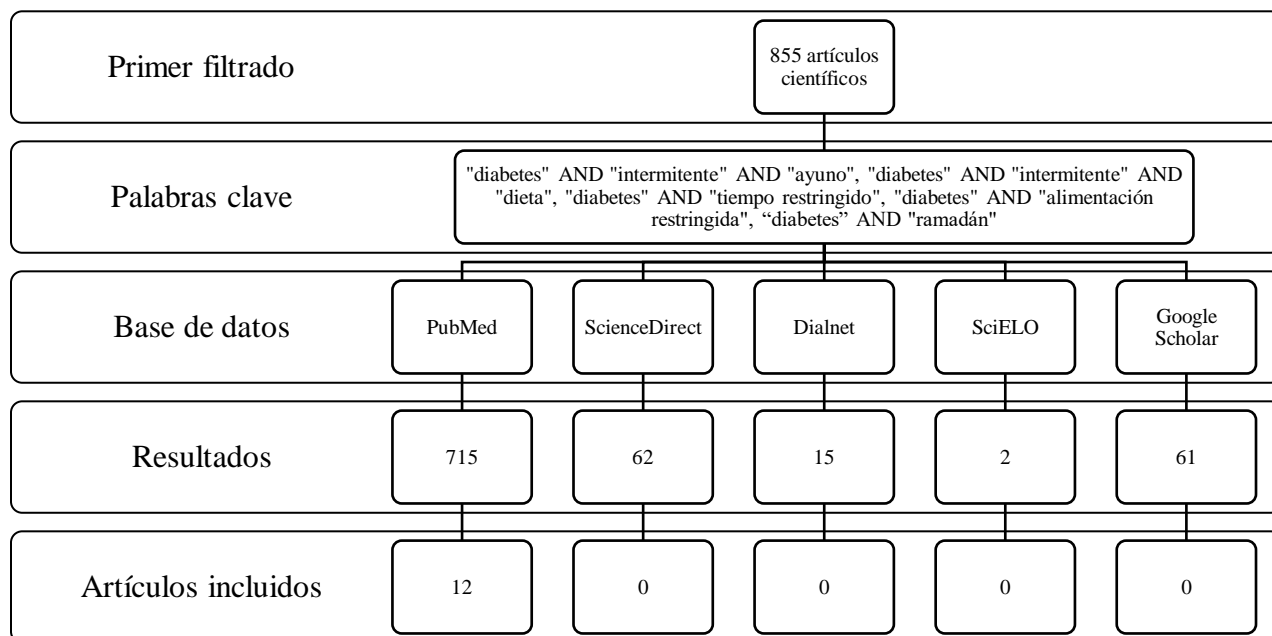
Fecha de búsqueda	Terminología completa de búsqueda	Límites
1/6/2022	diabetes intermittent fasting -"rats" -review -mice	1998-2022, allintitle
1/6/2022	diabetes intermittent diet -"rats" -review -mice	1998-2022, allintitle
1/6/2022	diabetes "time-restricted" -"rats" -review -mice	1998-2022, allintitle
1/6/2022	diabetes ramadan -review -guidelines -guideline -recommendation -recommendations -attitudes -attitude -bibliometric -perspective -pharmacist -pharmacists -update -"type 1" -hospital -emergencies -gestational	1998-2022, allintitle, primeras 4 pág.

Nota. Elaboración propia, 2022.

La siguiente figura resume los resultados del primer y último filtrado de la búsqueda de artículos científicos.

Figura 2

Resultados del primer y último paso del proceso de filtrado de la búsqueda de artículos científicos



Nota. Elaboración propia, 2022.

Los resultados del primer filtrado se obtienen con los criterios de inclusión y exclusión detallados en la tabla 6. Estos criterios se aplican utilizando los filtros y límites disponibles en las bases de datos utilizadas. Los resultados del primer filtrado se obtienen aplicando los filtros y límites detallados en las tablas 9 a 13. Para la base de PubMed, se aplican los filtros directamente en la caja de búsqueda y estos excluyen investigaciones por tipo de estudio, por fecha de publicación y por tipo de especie (animales).

En ScienceDirect se utilizan límites para afinar la búsqueda de artículos. El primer límite indica al buscador a recuperar solo los artículos científicos que contienen las palabras clave, introducidas en la caja de búsqueda, en el título, en el abstract y/o en las palabras claves asociadas. Además, se limita la búsqueda por fecha de publicación (1998-2022) y por tipo de publicación (investigaciones originales y reporte de casos). En Dialnet se limita al buscador a mostrar los artículos de revista y en SciELO no se utilizan límites.

Se utiliza el “-” para excluir los artículos de revisión y las investigaciones realizadas en roedores en el buscador de Google Scholar. La búsqueda también se limita a recuperar artículos que contienen las palabras claves solo en el título y por fecha de publicación. Se excluyen otros artículos científicos que ocurren durante el ramadán con las palabras indicadas en la tabla 13 y se incluyen solamente los resultados presentados en las primeras cuatro páginas. Los resultados de la primera fase de filtrado se muestran en la tabla 14.

Tabla 14

Resultados del primer filtrado por palabras clave en las distintas bases de datos

Palabras clave	PubMed	ScienceDirect	Dialnet	SciELO	Google Scholar
"diabetes" AND "intermitente" AND "ayuno"	189	28	7	1	34
"diabetes" AND "intermitente" AND "dieta"	51	8	3	1	2
"diabetes" AND "tiempo restringido"	36	4	0	0	7
"diabetes" AND "alimentación restringida"	-	-	0	0	-
"diabetes" AND "ramadán"	439	22	5	0	18
Total de registros	715	62	15	2	61

Nota. Elaboración propia, 2022.

3.8.2 Proceso de selección

El proceso de selección de las investigaciones incluidas se realiza por una sola persona y consta de la aplicación de dos cuestionarios detallados en la sección 3.4 y en el Anexo 4 y 5.

El segundo filtrado se realiza después de importar los resultados derivados del primer filtrado (tabla 15) a Zotero. La revisión manual del título y el abstract de 855 artículos científicos se ejecuta con el cuestionario respectivo. La cantidad de artículos descartados y la razón de exclusión durante la segunda etapa del filtrado se detallan en la figura 1.

Se obtienen 136 publicaciones durante la segunda etapa de filtrado y de las cuales 41 no pueden ser recuperadas dado a que no se encuentra una versión gratuita de las mismas. La disponibilidad del texto completo de las publicaciones se busca en las bases de datos consultadas y en los buscadores de Google y Google Scholar.

La tercera etapa del filtrado evalúa 95 artículos científicos con el cuestionario correspondiente y las razones de exclusión se especifican en la figura 1. Al finalizar todas las etapas del filtrado se obtienen un total de 12 artículos y se adicionan dos publicaciones obtenidas de la revisión bibliográfica de los antecedentes (Welton et al., 2020) y el marco teórico (Jakubowicz et al., 2015, 2017). La siguiente tabla muestra los artículos incluidos en la presente investigación.

Tabla 15

Artículos incluidos por palabras clave en las distintas bases de datos y a través de la búsqueda de citas bibliográficas

Base de datos	Palabras clave	Total de estudios
PubMed	"diabetes" AND "intermitente" AND "ayuno"	4
	"diabetes" AND "intermitente" AND "dieta"	2
	"diabetes" AND "tiempo restringido"	1
	“diabetes” AND "ramadán"	5
ScienceDirect	-	0
Dialnet	-	0
SciELO	-	0
Google Scholar	-	0
Artículos identificados a partir de la búsqueda de citas bibliográficas	-	2
Total de estudios incluidos		14

Nota. Elaboración propia, 2022.

3.8.3 Proceso de extracción de datos

La extracción de datos se realiza del 6 de junio al 21 de julio del 2022 de manera manual y por una sola persona. Las variables recolectadas se definen y presentan en la tabla 8. Los datos se extraen de los artículos científicos, del material suplementario, de los protocolos de estudio y de los registros de ensayos clínicos (Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR), 2022;

Medical Research Foundation, 2022; U.S. National Library of Medicine, 2022). La clasificación del tipo de estudio y los cuestionarios de riesgo correspondientes se describen en la sección 3.4.

Los valores de las metas terapéuticas que se utilizan son los reportados para el análisis por intención de tratar. Los valores para el análisis por protocolo se utilizan cuando el valor anterior se encuentra ausente.

3.8.4 Lista de los datos

Los datos seleccionados para la extracción se detallan en la tabla 8 e incluyen las características demográficas, el estado nutricional, el AI y las metas terapéuticas. Los datos que no se mencionan o se miden se introducen en el libro Excel como NM. Se reportan los datos como NR (no reportados) cuando los datos se recolectan, pero no se reportan, se miden parcialmente o no se especifican.

Las características demográficas son la edad, el sexo y la ubicación geográfica de los participantes. El estado nutricional reporta el IMC, la CA, la duración de la DMII y el tratamiento farmacológico. Estos datos se obtienen de las secciones de métodos o resultados. Se utilizan los criterios de inclusión y exclusión cuando no se reportan los valores absolutos de los indicadores anteriores. La ubicación geográfica se extrae de los datos del primer autor cuando esta no se menciona en ninguna sección del artículo.

El indicador de otros hipoglicemiantes incluye todos los medicamentos hipoglicemiantes que no son TZD o sulfonilureas. Sin embargo, este valor puede incluir la cantidad de participantes que reciben terapia dual o mayor con otros medicamentos hipoglicemiantes o insulina. Este valor se obtiene con la suma del número de participantes que son tratados con otros medicamentos, se divide por el total de la muestra y se multiplica por 100. También se calcula con la resta del número

de sujetos que reciben TZD, sulfonilureas o solo dieta. El porcentaje de otros hipoglicemiantes puede incluir los tratamientos con TZD y las sulfonilureas si no se especifican los tipos de medicamentos que reciben los participantes. No obstante, esto se indica en los resultados como “no se reporta” (NR) para estos medicamentos.

El porcentaje de participantes que reciben insulina puede incluir terapia dual o mayor con otros medicamentos hipoglicemiantes. El cálculo depende de la manera en que las publicaciones reportan el tratamiento farmacológico.

La intervención/exposición corresponde a la descripción del AI realizado por medio del reporte de la duración del ayuno o RC, la frecuencia semanal, el horario, la IC en días de ayuno o RC, los TC, la IC en días de alimentación sin ayuno o RC, la prescripción dietética, la distribución de macronutrientes y la duración de la dieta.

Los datos del grupo control o los grupos que no realizan AI se apuntan en la base de datos como NA (No aplica). El horario de ayuno corresponde al intervalo de horas en el cual hay ayuno o RC. Las investigaciones realizadas durante el Ramadán que no reportan la duración o el horario de ayuno se buscan en un sitio web que reporta la duración histórica de la luz del día en distintas partes del mundo (Time and Date AS, 2022).

El cambio en la IC en días de ayuno o RC se reporta como 75% cuando existe una ingesta menor o similar a 800 kcal/día, como 25% cuando existe una RC de 500 kcal/día o similar o se anota el porcentaje calculado por los investigadores si este está presente. El porcentaje se calcula con la ingesta inicial, con la ingesta en el periodo habitual o a partir de la ingesta usual en días de alimentación cuando el porcentaje no se reporta. La conversión de kilojulios (kJ) a kilocalorías se realiza dividiendo los kJ por 4.184 (Mahan & Raymond, 2017).

Los TC abarcan todos los tiempos de comida principales y las meriendas. Se anota solo el número de los TC principales en la base de datos cuando se reporta el promedio de las meriendas y los TC principales de manera separada. Luego se añade el promedio de meriendas como una nota en la casilla correspondiente. Además, en las notas se especifica si los TC anotados, la ingesta en días de alimentación y la distribución de macronutrientes son los valores reales o los prescritos durante la intervención. La duración del AI hace referencia a la duración de la dieta y no la duración total de la investigación.

Las metas terapéuticas evaluadas son: el peso, la GA, la IA, el HOMA-IR, la HbA1c, las LDL, las HDL y los TG. Los cambios reportados se toman de los valores reportados por los investigadores y se calculan cuando este valor no se reporta de esa manera. El cálculo se hace tomando el valor del promedio inicial y restando el promedio final. Los valores iniciales y finales corresponden a las mediciones más recientes obtenidas antes y después de la intervención/exposición respectivamente. En las notas se especifica el tiempo en que se realizaron las mediciones de las metas terapéuticas. El porcentaje de peso perdido se calcula dividiendo el promedio del cambio de peso, el promedio del peso inicial y luego multiplicando por 100.

Los valores bioquímicos que se encuentran en unidades distintas a las establecidas en la tabla 8 se convierten de la siguiente manera. La GA reportada en mg/dL se multiplica por 0.05551, el HDL y LDL reportados en mg/dL se multiplican por 0.02586 y los TG reportados en mg/dL se multiplican por 0.01129 (Weatherby & Ferguson, 2002). La IA reportada en pmol/L se divide por 6.00 (Knopp et al., 2018).

Los valores de HbA1c brindados en mmol/mol se convierten a porcentajes dividiendo por 10.929, y luego sumando 2.15 (Holt et al., 2016). El cambio de porcentaje reportado se obtiene con la resta de los valores obtenidos después de la conversión de unidades.

La desviación estándar (DS) se calcula a partir de los intervalos de confianza o el error estándar siguiendo la metodología del manual Cochrane (Higgins et al., 2022) cuando está ausente. El promedio (M) y la DS se calculan a partir de la mediana y el rango intercuartílico con una calculadora (Tong, s/f; Wan et al., 2014) cuando no se incluye en la publicación.

Los siguientes datos también se extrajeron de las publicaciones incluidas: el tamaño total de la muestra, el tamaño de los grupos, los criterios de inclusión y exclusión, los cambios en la administración de tratamiento farmacológico, valores iniciales y finales de las metas terapéuticas, el seguimiento brindado, el material o la educación nutricional que recibieron y tiempo en que se tomaron las metas terapéuticas.

3.8.5 Evaluación del riesgo de sesgo

El cuestionario para evaluar el riesgo de sesgo se aplica por una persona y se titula: Lista de verificación de criterios de calidad (QCC): investigación primaria (*The Quality Criteria Checklist (QCC): Primary Research*: versión: 2016) (Academy of Nutrition and Dietetics, 2016). El cuestionario consta de diez preguntas que evalúan los dominios de: objetivos, selección, semejanzas entre grupos comparados y aleatorización, desgaste o abandono, cegamiento, intervención/exposición, resultados, análisis estadístico, conclusiones y financiación o patrocinio respectivamente.

Al final se otorga una calificación, positiva (+), neutral (○) o negativa (-), basada en la cantidad de respuestas afirmativas para cada pregunta. Una calificación neutral involucra una respuesta negativa o “no está claro” para las preguntas 2, 3, 6 y 7. Cuando seis o más preguntas tienen una respuesta negativa se designa el estudio con una calificación negativa. La calificación positiva necesita una respuesta afirmativa para las preguntas 2, 3, 6, 7 y una respuesta positiva en alguna

otra pregunta. La pregunta tres no se utiliza o aplica para los estudios que no incluyen más de un grupo.

3.8.6 Métodos de síntesis

Todas las publicaciones obtenidas de la etapa del tercer filtrado se incluyen en los resultados. Las características principales se presentan en una sola tabla que contiene el nombre de los autores, el año, el país en que se realiza la investigación, la población total, el promedio de edad, el IMC, la duración de DMII, la HbA1c inicial, el porcentaje de la población femenina, la duración del estudio y el nivel de evidencia.

Los resultados de las variables extraídas se presentan en tres tablas que incluyen 11 columnas. La primera columna contiene el autor y el año de publicación. La segunda columna describe los datos de la dieta realizada durante la intervención/exposición. Las columnas 3 a 7 corresponden a la descripción de la población que estuvo expuesta a la intervención/exposición.

La tercera columna indica el nombre del grupo y el tamaño de la población. La cuarta columna indica las dimensiones de las características sociodemográficas y el estado nutricional. Las columnas cinco y seis corresponden a los indicadores y la DS respectivamente. La columna siete corresponde a la dimensión de las metas terapéuticas iniciales y las columnas ocho y nueve contienen el promedio de indicadores y sus DS respectivamente.

Las últimas dos columnas corresponden a los efectos observados en las metas terapéuticas de la población. Estas contienen el promedio de los indicadores y su DS correspondiente con una flecha indicando la dirección del cambio observado.

La tabla de resultados incluye la información extraída y detallada en la sección 3.8.4. Se reportan los valores estadísticamente significativos para tiempo y se indica cuando hay diferencias

significativas entre el grupo control y el grupo de la intervención. Cuando los datos no se reportan se designan con NR y cuando no son significativos se indican con NS.

Las publicaciones incluidas se organizan en tres tablas de la siguiente manera. Primero se agrupan en tres categorías: RCi, ATR y Ramadán. Luego se ordenan por nivel de evidencia, duración de la intervención y tamaño de la muestra.

Los ensayos realizados durante el ramadán se organizan de la siguiente manera respectivamente: nivel de evidencia, tiempo en que se tomaron los valores post-ramadán (menor a mayor duración), tamaño de la población y año.

Por último, se incluyen tres tablas para cada tipo de dieta, RCi, ATR y Ramadán, y estas contienen el autor, el año de publicación, los rasgos principales del AI realizado, las características sociodemográficas, el estado nutricional, el tratamiento farmacológico y los cambios que se realizaron durante la intervención/exposición. La dos últimas columnas resumen los cambios positivos o negativos significativos para las metas terapéuticas y los principales resultados de la investigación.

CAPÍTULO IV:
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Este capítulo presenta los datos extraídos de las variables descritas en la tabla 6 y los principales resultados de los artículos científicos que cumplen con los criterios de inclusión establecidos en el capítulo anterior. Se examinan 855 artículos científicos y se incluyen un total de 14 estudios.

4.1.1 Características principales de los estudios

Todos los estudios incluidos se encuentran en el idioma inglés y se publican entre los años de 1998 y 2022. Doce de los artículos se encuentran en la base de datos de PubMed y los otros dos se encuentran a partir de la búsqueda por citas bibliográficas.

Los países en los cuales se realizan las investigaciones incluidas son: Inglaterra (1), Australia (2), Tailandia (1), Estados Unidos (1), Israel (1), República Checa (1), Canadá (1), China (1), Argelia (1), Jordania (1), India (1), Singapur (1) y Malasia (1).

Los estudios incluidos presentan los siguientes tipos de diseño de estudio: ensayo controlado aleatorizado (RCT: 6) ensayo controlado aleatorizado cruzado (cRCT: 1), ensayo no controlado (NCT: 4), ensayo controlado no aleatorizado (nRCT: 1) y estudio pre-post (2). Cuatro de las investigaciones utilizan una dieta VLCDi, cinco la ATR y cinco se realizan durante el ramadán.

La población total de diabéticos participantes en las investigaciones incluidas es de 1024. Los sujetos tienen un rango de edad promedio de 45 a 68 años, una duración de DMII entre un año y más de 20 años, una HbA1c inicial promedio entre 7.2 a 9.2% y se encuentran principalmente con obesidad tipo I o II. En ocho de las investigaciones se incluye a participantes de ambos sexos, en tres predomina el sexo femenino y en las otras tres el sexo masculino.

Tabla 16*Características principales de los estudios incluidos*

Autor (año)	Tipo de estudio	País	Población (N)	Tipo de dieta/grupo (n)	Edad (M, años)	Femenino (%)	IMC (M, kg/m ²)	dDMII (M, años)	HbA1c inicial (M, %)	Duración de estudio (semanas)	Nivel de evidencia
McDiarmid et al. (2022)	RCT	Inglaterra	79	VLCDi (39) RCC (40)	55.5	47	36.4	NR	7.8	52	A+
Carter et al., (2018)	RCT	Australia	137	VLCDi (70) RCC (67)	61.0	56	36	8	7.3	48	A+
Umphonsathien et al. (2022)	RCT	Tailandia	40	VLCDi 2:5 (14) VLCDi 4:3 (14) RCC (12)	49.6	73	30.1	4.9	7.4	20	A+
Williams et al. (1998)	RCT	EEUU	54	VLCDi (18) PF (18) RCC (18)	51.4 50.3 54.1	50 61 61	35.4 37.3 35.0	NM	7.9 8.0 8.4	20	A+
Che et al. (2021)	RCT	China	120	ATR (60) Ad libitum (60)	48.21 48.78	48 43	26.42 26.08	4.9 5.06	8.68 8.34	14	A+
Kahleova et al. (2014)	cRCT	República Checa	54	ATR: 2TC (27) 6TC (27)	59.4	46	32.6	8.1	7.2	24	A+
Jakubowicz et al. (2019)	RCT	Israel	28	ATR: 3TC (14) 6TC (14)	68.8	39	32.4	19	8.1	14	A+

Autor (año)	Tipo de estudio	País	Población (N)	Tipo de dieta/grupo (n)	Edad (M, años)	Femenino (%)	IMC (M, kg/m ²)	dDMII (M, años)	HbA1c inicial (M, %)	Duración de estudio (semanas)	Nivel de evidencia
Parr et al. (2020)	NCT	Australia	19	ATR; Ad libitum	50.2	53	34.4	3.4	7.6	6	D+
Arnason et al. (2017)	NCT	Canadá	10	ATR: Ad libitum	53.8	90	36.9	NM	NM	6	D+
Mohd Yusof et al. (2020)	nRCT	Malasia	64	ATR (Ramadán): Intervención (41) Control (23)	48.3	52	30.3	5.2	8.0	8	C+
Khatib & Shafagoj (2004)	Pre-post	Jordania	44	ATR (Ramadán): Ad libitum	52	0	27.87	8.37	9.83	4	D+
Yeoh et al. (2015)	NCT	Singapur	29	ATR (Ramadán): Ad libitum	57	48	30.3	NR	8.6	4	D+
Khaled & Belbraouet (2009)	Pre-post	Argelia	276	ATR (Ramadán): Ad libitum	49	100	35.16	4	9.17	12	D+
Vasan et al. (2012)	NCT	India	70	ATR (Ramadán)	45	32	29.8	8	NM	4	DØ

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: RCT: ensayo controlado aleatorizado; cRCT: ensayo controlado aleatorizado cruzado; NCT: ensayo no controlado; nRCT: ensayo controlado no aleatorizado; IMC: índice de masa corporal; dDMII: duración de diabetes mellitus tipo II; ATR: alimentación en tiempos restringidos; TC: tiempos de comida; VLCDi: dieta muy baja en calorías e intermitente; RCC: restricción calórica continua; PF: ayuno prolongado y HbA1c: hemoglobina glicosilada.

4.1.2 Estudios incluidos en la investigación

En la siguiente tabla (17) se presentan los datos de las variables extraídas de los estudios incluidos que realizan VLCDi.

Tabla 17*Características de los artículos científicos que realizan VLCDi*

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población			Efectos					
		Grupo (n)	M o %	DS	Iniciales		Cambios			
					M	DS	M	DS		
McDiarmid et al. (2022)	2 días/semana (consecutivos): ↓ 75% RC 3 TC	2:5 VLCDi (39)	Edad	54.1	11.8					
			Femenino	46	-					
			Masculino	54	-					
			IMC	35.8	5.8					
			CA	114.6	12.5					
	5 días/semana: ↓ 25% RC Mediterránea	2:5 VLCDi (39)	dDMII			Peso	102.0	19.1	↓ 5.4	6.94 ^s
			< 4	56	-	GA	8.09**	2.08	↓ 0.4 [#]	3.21 ^s
			4 – 8	44	-	HbA1c	7.7	1.0	↓ 0.8*	-
			Tratamiento farmacológico			LDL	2.5	1.0	↓ 0.13 [#]	0.40 ^s
						HDL	1.2	0.3	↑ 0.18 [#]	0.17 ^s
	Distribución de nutrientes: 45% CHO, 25% Prot., 30% Grasa, 7% Gsat.	2:5 VLCDi (39)				TG	1.9	1.0	↓ 0.004 [#]	0.83 ^s
			Dieta	10	-					
			OHG	80	-					
			Sulf	NR	-					
			TZD	NR	-					
52 semanas		Insulina	10	-						

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población				Efectos					
		Grupo (n)	M o %	DS	Iniciales		Cambios				
					M	DS	M	DS			
McDiarmid et al. (2022)	7 días/semana (12 semanas): ↓ 75% RC 3 TC	Control RCC (40)	Edad	56.9	10.8						
			Femenino	48	-						
			Masculino	52	-						
	Distribución de nutrientes: 39% CHO, 34% Prot., 29% Grasa	Control RCC (40)	IMC	36.9	5.8						
			CA	116.0	12.2	Peso	102.9	16.5	↓ 6.0	4.06 [§]	
			dDMII	< 4	57	-	GA	8.31**	2.46	↓ 0.7 [#]	1.98 [§]
	7 días/semana (40 semanas): ↓ 25% RC Mediterránea	Control RCC (40)	Tratamiento farmacológico	4 – 8	43	-	HbA1c	7.9	1.3	↓ 0.8*	-
			Dieta	20	-	LDL	2.6	1.1	↓ 0.31 [#]	0.77 [§]	
			OHG	70	-	HDL	1.1	0.3	↑ 0.18 [#]	0.23 [§]	
	Distribución de nutrientes: 45% CHO, 25% Prot., 30% Grasa, 7% Gsat.	Control RCC (40)	Sulf	NR	-	TG	2.3	1.5	↓ 0.17 [#]	0.68 [§]	
			TZD	NR	-						
			Insulina	10	-						
	Carter et al. (2018)	2 días/semana: ↓ 75% RC 3 TC	2:5 VLCDi (70)	Edad	61.0	9.0					
Femenino				55.7	-						
Masculino				44.3	-						
5 días/semana: Ad libitum		2:5 VLCDi (70)	IMC	35	5.8	Peso	100	19	↓ 6.8	-	
			dDMII	7.9	5.9	GA*	8.3	2.2	↓ 1.0	3.51 ^β	
			Tratamiento farmacológico			HbA1c	7.2	1.2	↓ 0.3	0.84 ^β	
48 semanas		2:5 VLCDi (70)	Dieta	25.7	-	LDL*	2.8	1.1	↓ 0.29	1.05 ^β	
			OHG	61.4	-	HDL*	1.2	0.4	↓ 0.04	0.47 ^β	
			Sulf	25.7	-	TG*	1.5	0.7	↓ 0.18	1.17 ^β	
				TZD	0	-					
				Insulina	20.0	-					

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población			Efectos					
		Grupo (n)	M o %	DS	Iniciales		Cambios			
					M	DS	M	DS		
Carter et al. (2018)	7 días/semana: ↓ 30% RC Distribución de nutrientes: 45% CHO, 30% Prot., 25% Grasa 48 semanas	Control RCC (67)	Edad	61.0	9.2					
			Femenino	56.7	-					
			Masculino	43.3	-					
			IMC	37	5.7	Peso	102	17	↓ 4.9	-
			dDMII	8.1	6.5	GA*	8.8	2.4	↓ 1.0	3.51 ^β
			Tratamiento farmacológico			HbA1c	7.5	1.4	↓ 0.5	1.64 ^β
			Dieta	29.9	-	LDL*	3.0	1.3	↓ 0.29	1.05 ^β
			OHG	58.2	-	HDL*	1.2	0.4	↓ 0.04	0.47 ^β
			Sulf	17.9	-	TG*	2.0	1.4	↓ 0.18	1.17 ^β
			TZD	0	-					
			Insulina	20.9	-					
			Umphonsathien et al. (2022)	2 días/semana: ↓ 75% RC 3 TC Distribución de nutrientes: 55% CHO, 15% Prot., 30% Grasa 5 días/semana: Ad libitum 18 semanas	2:5 VLCDi (14)	Edad	49.5	7.2		
Femenino	85.7	-								
Masculino	14.3	-								
IMC	29.9	1.6				Peso	77.2	5.5	↓ 7.1	-
CA	94.8	3.6				GA*	8.7	0.7	NS	-
dDMII	5.5	3.0				HOMA-IR	4.31	1.06	↓ 1.83	3.22 ^β
Tratamiento farmacológico						HbA1c	7.5	0.3	↓ 0.7	1.12 ^β
Dieta	21	-				LDL*	2.7	0.3	NS	-
OHG	50	-				HDL*	1.3	0.1	NS	-
Sulf	29	-				TG*	2.0	0.2	↓ 0.49	0.60 ^β
TZD	0	-								
Insulina	0	-								

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población			Efectos					
		Grupo (n)	M o %	DS	Iniciales		Cambios			
					M	DS	M	DS		
Umphonsathien et al. (2022)	4 días/semana: ↓ 75% RC 3 TC	4:3 VLCDi (14)	Edad	47.6	7.9					
			Femenino	50	-					
			Masculino	50	-					
			IMC	31.0	1.6	Peso	82.9	5.5	↓ 10.4	-
	Distribución de nutrientes: 55% CHO, 15% Prot., 30% Grasa		CA	96.2	3.8	GA*	8.9	0.7	↓ 2.2	2.62 ^β
			dDMII	3.1	2.8	HOMA-IR	4.52	1.06	↓ 2.14	3.26 ^β
			Tratamiento farmacológico			HbA1c	7.7	0.3	↓ 1.2	1.12 ^β
			Dieta	7	-	LDL*	3.5	0.3	NS	-
	3 días/semana: Ad libitum		OHG	36	-	HDL*	1.1	0.1	NS	-
			Sulf	57	-	TG*	1.6	0.2	↓ 0.47	0.60 ^β
			TZD	0	-					
	18 semanas		Insulina	0	-					
	Umphonsathien et al. (2022)		7 días/semana: 1500-2000 kcal/día	Control (12)	Edad	52	6.0			
Femenino		83.3			-					
Masculino		16.7			-					
IMC		29.1			1.7	Peso	73.6	6.0	↓ 6.7	
Normocalórica Ad libitum		CA	93.3		3.9	GA*	8.1	0.8	NS	
		dDMII	5.2		3.2	HOMA-IR	3.66	1.14	NS	
		Tratamiento farmacológico				HbA1c	6.9	0.3	NS	-
		Dieta	0		-	LDL*	3.1	0.3	NS	
18 semanas		OHG	50		-	HDL*	1.3	0.06	NS	
		Sulf	50		-	TG*	1.7	0.2	NS	
		TZD	0		-					
		Insulina	0		-					

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población			Efectos					
		Grupo (n)	M o %	DS	Iniciales		Cambios			
					M	DS	M	DS		
Williams et al. (1998)	7 días/semana: 1500-1800 kcal/día Hipocalórica Baja en grasa (<20%) 20 semanas	Control RCC (18)	Edad	54.1	7.0					
			Femenino	61.1	-					
			Masculino	38.9	-	Peso	98.9	17.6	↓ 5.5	
			IMC	35.0	5.2	GA	10.2	3.4	NS	
			Tratamiento farmacológico			IA*	25	10	↓ 5.5	
			HbA1c			LDL	8.4	1.9	NS	-
			Dieta	33.3	-	LDL	3.28	1.23	NS	
			OHG	NR	-	HDL	1.20	0.29	NS	
			Sulf	NR	-	TG	2.49	1.57	↓ 0.66	
			TZD	NR	-					
			Insulina	0	-					

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: RCT: ensayo controlado aleatorizado; RC: restricción calórica; TC: tiempos de comida; CHO: carbohidratos; Prot.: proteína; Gsat: grasa saturada; VLCDi: dieta muy baja en calorías e intermitente; RCC: restricción calórica continua; PF: ayuno prolongado; IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; dDMII: duración de diabetes mellitus tipo II; OHG: hipoglicemiantes orales; Sulf: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas; GA: glicemia en ayunas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DMII: diabetes mellitus tipo 2; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos, IA: insulina en ayunas y NR: no reporta.

* Indica conversión de las unidades. [§] DS calculada a partir de los intervalos de confianza. ^{**} Promedio y DS calculado a partir de mediana y IQR.

^β DS calculado a partir del error estándar. [#] Valores de análisis por protocolo. [†] Indica diferencias significativas cuando se compra al grupo control.

Valores promedio en negrita cumplen meta terapéutica cuando valores promedio iniciales estaban sobre la meta.

La investigación de McDiarmid et al. (2022) está dividida en dos fases, una de pérdida de peso (activa) y otra de mantenimiento o pérdida de peso continua. El 99% de los participantes realiza la fase de pérdida de peso continua. La fase activa para la VLCDi tiene una duración de 28 semanas y la de RCC de 12 semanas.

La duración de la fase activa de pérdida de peso en ambas dietas se establece para que ambos grupos tengan una RC equivalente y consuman un sustituto líquido de comidas (Optifast, Nestlé) por 56 días (McDiarmid et al., 2022). El grupo de RCC ingiere el Optifast por ocho semanas y durante las cuatro semanas restantes se reintroducen los alimentos sólidos adicionando 200 kcal/semana hasta llegar a las 1500 kcal. El grupo VLCDi consume el Optifast solo durante los dos días de RC.

Todos los participantes reciben citas semanales con una nutricionista durante las primeras 12 semanas y una vez cada dos semanas en semanas 13 a 28 (VLCDi: 8.5 promedio de horas y RCC: 9.1 promedio de horas) (McDiarmid et al., 2022). También reciben citas mensuales en semanas 29 a 52 (VLCDi: 3.7 promedio de horas y RCC: 3.5 promedio de horas). Además, por medio de una aplicación pueden recibir ayuda del personal de apoyo disponible (psicólogo, enfermera y el especialista de ejercicio).

Se recomienda la actividad física de intensidad moderada cinco veces por semana con una duración de 30 minutos y la realización de ejercicios de resistencia tres veces a la semana (McDiarmid et al., 2022). El cuestionario de actividad física no se incluye en los resultados dado a que no se completa correctamente.

En el ensayo de Carter et al. (2018) recomienda una ingesta diaria de 50 gramos de proteína durante los días de VLCDi (33.3%). Todos los participantes reciben un libro con instrucciones acerca de

la dieta prescrita, la cantidad de porciones diarias, ejemplos de menús y una pesa digital de alimentos. Además, se brinda citas con un nutricionista cada dos semanas durante los 3 primeros meses y una cita cada 2 a 3 meses durante el resto de la intervención. Durante todas las citas se evalúa el control glicémico, el peso y el cumplimiento de la dieta. Se aconseja aumentar la actividad física y la cantidad de pasos por día reportada por el podómetro fue similar para ambos grupos ($p = 0.52$) (Carter et al., 2018).

La intervención de Umphonsathien et al (2022) tiene una duración total de 20 semanas y durante las primeras dos semanas todos los participantes realizan una dieta VLCD por 10 días para probar el cumplimiento. Los sujetos reciben citas con un endocrinólogo y un nutricionista cada dos semanas durante las 20 semanas. Además, se utilizan los diarios de alimentación para comprobar el cumplimiento de la dieta (Umphonsathien et al., 2022).

El ensayo de Williams et al. (1998) tiene una duración total de 20 semanas. El grupo de VLCDi realiza una RC por cinco días consecutivos durante la segunda semana del ensayo para asegurar una IC idéntica al grupo que realiza PF. El grupo VLCDi inicia la RC (1 día/semana) en la semana tres y esta termina en la semana 17. Durante las semanas 18 a 20, los grupos VLCDi y PF realizan la misma dieta que el grupo control.

Todos los participantes reciben sesiones grupales semanales con distintos profesionales de la salud (psicólogo, nutricionista, fisiólogo del ejercicio y médico) (Williams et al., 1998). Se recomienda caminar 1.6 km/semana hasta llegar a 16 km/semana. Todos los sujetos completan un diario de alimentación y de ejercicio que se revisa por una nutricionista todas las semanas. La nutricionista también brinda comentarios y recomendaciones durante las visitas para asegurar el cumplimiento del protocolo del estudio. Además, se proporciona a los grupos PF y VLCDi todos los alimentos durante los días de RC.

La siguiente tabla (18) presenta las variables de los ensayos que realizan ATR nocturno.

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población			Efectos					
		Grupo (n)	M o %	SD	Iniciales		Cambios			
					M	SD	M	SD		
Kahleova et al. (2014)	7 días/semana: 14 hrs de ayuno nocturno (4:00pm - 6:00am) ↓ 25% RC 2 TC	ATR, 2TC (27)	Edad	59.4	7.0					
			Femenino	46	-					
			Masculino	54	-					
			IMC	32.6	4.9	Peso	94.1	15.5	↓ 3.9 ^p	-
			dDMII	8.1	5.8	GA	NR	-	↓ 0.78 ^p	0.27 ^s
			Tratamiento			IA	NR	-	↓ 0.13	1.21 ^s
			farmacológico			HbA1c	7.2	3.3	↓ 0.25	0.11 ^s
			Dieta	0	-	LDL	NR	-	NS	-
			OHG	64	-	HDL	NR	-	NS	-
			Sulf	30	-	TG	NR	-	↓ 0.17	0.28 ^s
			TZD	6	-					
			Insulina	0	-					
	Kahleova et al. (2014)		7 días/semana: ↓ 25% RC 6 TC	Control, 6TC (27)	Edad	59.4	7.0			
Femenino		46			-					
Masculino		54			-					
		IMC	32.6		4.9	Peso	94.1	15.5	↓ 2.4	-
		dDMII	8.1		5.8	GA	NR	-	↓ 0.47	0.27 ^s
		Tratamiento				IA	NR	-	↓ 0.12	1.23 ^s
		farmacológico				HbA1c	7.2	3.3	↓ 0.23	0.10 ^s
		Dieta	0		-	LDL	NR	-	↓ 0.08	0.18 ^s
		OHG	64		-	HDL	NR	-	NS	-
		Sulf	30		-	TG	NR	-	↓ 0.28	0.28 ^s
		TZD	6		-					
		Insulina	0		-					

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población			Efectos					
		Grupo (n)	M o %	SD	Iniciales		Cambios			
					M	SD	M	SD		
Jakubowicz et al. (2019)	7 días/semana: 10 hrs de ayuno nocturno (9:00pm - 7:00am) ↓ 25% RC 1 TC: 50% CHO 2 TC: 40% CHO 3 TC: 10% CHO Distribución de nutrientes: 40% CHO, 25% Prot., 35% Grasa, 27.1g Fibra 12 semanas	ATR, 3TC (14)	Edad	68	8.6					
			Femenino	39	-					
			Masculino	61	-					
			IMC	32.1	5					
			CA F	106	11					
			CA M	116.4	17					
			dDMII	18	6.9	Peso	91.7	18	↓ 5.9% [#]	
			Tratamiento farmacológico			GA	9.1	1.5	↓ 3.1 [#]	-
			Dieta	0	-	HbA1c	8.2	1	↓ 1.2 [#]	
			OHG	NR	-					
			Sulf	NR	-					
			TZD	NR	-					
Insulina	100	-								
Jakubowicz et al. (2019)	7 días/semana: 8 hrs de ayuno nocturno (11:00pm - 7:00am) ↓ 25% RC 6 TC: 3 TC principales: 35% CHO 3 TC meriendas: 10% CHO Distribución de nutrientes: 40% CHO, 25% Prot., 35% Grasa, 28.3g Fibra 12 semanas	Control, 6TC (14)	Edad	69.5	5.6					
			Femenino	29	-					
			Masculino	71	-					
			IMC	32.6	5					
			CA F	99	8					
			CA M	118.6	12					
			dDMII	21	8.4	Peso	91.1	21	NS	
			Tratamiento farmacológico			GA	9.1	1.6	↓ 1.4	-
			Dieta	0	-	HbA1c	8	1.2	NS	
			OHG	NR	-					
			Sulf	NR	-					
			TZD	NR	-					
Insulina	100	-								

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población				Efectos				
		Grupo (n)	M o %	SD	Iniciales		Cambios			
					M	SD	M	SD		
Parr et al. (2020)	7 días/semana: 15 hrs de ayuno nocturno (7:00pm - 10:00am) ↑ 2% IC † 3.7 ± 1.2 TC † Ad libitum Distribución de nutrientes †: 35.3 ± 12.1% CHO, 19 ± 5.6% Prot., 41.8 ± 11.2% Grasa, 15% Gsat., 11% CHOsimples, 25 ± 12g Fibra 4 semanas	ATR (19)	Edad	50.2	8.9					
			Femenino	52.63	-					
			Masculino	47.37	-	Peso	99.7	12.7		
			IMC	34.4	4.8	GA	8.4	2.3		
			dDMII	3.4	3.1	IA	15.0	15.2		
			Tratamiento farmacológico			HbA1c	7.6	1.1	NS	-
			Dieta	47.37	-	LDL	2.6	0.9		
			OHG	52.63	-	HDL	1.1	0.3		
			Sulf	0	-	TG	1.8	0.7		
			TZD	0	-					
			Insulina	0	-					
Arnason et al. (2017)	7 días/semana: 16.8 hrs de ayuno nocturno ‡ ↓ 18.6% IC † Ad libitum Distribución de nutrientes †: ↓ 35.5% CHO, ↑ 23.2% Prot., ↓ 35.6% Grasa 2 semanas	ATR (10)	Edad	53.8	9.11					
			Femenino	90	-					
			Masculino	10	-					
			IMC	36.9	8.29					
			CA	109.6	11.1	Peso	100.6	21.75	↓ 1.4	
			Tratamiento farmacológico			GA	7.45	1.52	↓ 0.5	-
			Dieta	0	-	HOMA-IR	6.91	3.00	NS	
			OHG	100	-					
			Sulf	10	-					
			TZD	0	-					
Insulina	0	-								

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: RCT: ensayo controlado aleatorizado; cRCT: ensayo controlado aleatorizado cruzado; NCT: ensayo no controlado; RC: restricción calórica; IC: ingesta calórica; TC: tiempos de comida; CHO: carbohidratos; Prot.: proteína; Gsat: grasa saturada; VLCDi: dieta muy baja en calorías e intermitente; ATR: alimentación en tiempos restringidos; IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia

abdominal; dDMII: duración de diabetes mellitus tipo II; OHG: hipoglicemiantes orales; Sulf: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas; GA: glicemia en ayunas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; DMII: diabetes mellitus tipo 2; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; IA: insulina en ayunas y NR: no reporta.

* Indica conversión de las unidades. *^{*} Valores estimados con los valores iniciales. [§] DS calculada a partir de los intervalos de confianza. [¶] Indica diferencias significativas cuando se compra al grupo control. [†] Indica valores reales y sin cambios significativos cuando se comparan a los valores iniciales. [‡] Indica valores reales y con cambios cuando se compara a los valores iniciales. [‡] Indica valores reales y con cambios significativos cuando se compara a los valores iniciales.

Valores promedio en negrita cumplen meta terapéutica cuando valores promedio iniciales estaban sobre la meta.

Los participantes de la investigación de Che et al. (2021) tienen citas con el supervisor del ensayo cada semana para evaluar el cumplimiento del protocolo de estudio. El cumplimiento se verifica mediante diarios que registran las horas de ayuno, la hora de ingesta de alimentos, la actividad física y los medicamentos. Se utilizan diarios de alimentación de 7 días al inicio y durante la última semana de la intervención. Una nutricionista proporciona indicaciones para completar los diarios con medidas caseras (Che et al., 2021). La actividad física se mide con un podómetro y no hay cambios significativos en el número de pasos en ambos grupos.

Kahleova et al. (2014) realizan un ensayo clínico cruzado con una duración total de 24 semanas e incluye un periodo de pre-inclusión de duración de un mes. Durante este periodo los participantes aprenden a completar los diarios de alimentación, a utilizar el podómetro y el glucómetro.

El grupo control realiza 6 TC sin restricción de horario y el otro grupo consume dos TC durante una ventana de alimentación de 10 horas que se divide en dos (desayuno: 6:00 am a 10:00 am; almuerzo: 12:00 pm a 4:00 pm) (Kahleova et al., 2014). Durante los primeros cuatro días, todos reciben un tutorial para la planeación y preparación de la dieta prescrita. Los diarios de alimentación se completan por tres días durante las semanas 0, 12 y 24. Estos días incluyen dos días entre semana y uno para el fin de semana.

Un 50% de los participantes recibe los alimentos preparados para todos los TC durante las 24 semanas y el resto prepara sus propias comidas (Kahleova et al., 2014). La selección de estos participantes se realiza de manera aleatoria. También, reciben una hora semanal de educación nutricional y clases de cocina durante toda la intervención. Se recomienda no cambiar los hábitos de actividad física y el podómetro no registra cambios o diferencias significativas entre los grupos.

El ensayo de Jakubowicz et al. (2019) tiene una duración de 15 semanas, 3 semanas de pre-inclusión y 12 semanas de intervención. Las dietas prescritas son isocalóricas para ambos grupos, pero tienen diferencias en cuanto al horario de alimentación, la distribución calórica por TC y la ingesta de CHO. El desayuno se debe consumir antes de las 9:30 am, el almuerzo entre las 12:00 y 3:00 pm y la cena entre las 6:00 y 8:00 pm. El grupo que realiza 6TC consume las meriendas a las 11:00 am, 5:00 y 10:00 pm.

El grupo que realiza 3TC consume el 50% de CHO prescritos durante el desayuno, el 40% en el almuerzo y el 10% restante durante la cena (Jakubowicz et al., 2019). Los CHO para el grupo de 6TC se distribuyen equitativamente durante los TC principales (35%) y las meriendas (10%). La distribución calórica para el grupo 3TC es el siguiente: 47%, 40% y 13% en ese orden respectivo. El grupo 6TC consume el 25% de las calorías durante el almuerzo y la cena, el 10% en las meriendas y el 20% restante durante el desayuno.

Todos los participantes utilizan un medidor continuo de glucosa y un nutricionista se reúne con los sujetos cada dos semanas (Jakubowicz et al., 2019). Además, tienen citas con un médico, en la misma frecuencia, para realizar ajustes en las dosis de insulina. También se brindan recomendaciones nutricionales personalizadas al inicio del ensayo. La nutricionista realiza llamadas telefónicas dos veces por semana y con una duración de 10 a 15 minutos para confirmar el cumplimiento del protocolo. Todos los participantes registran la ingesta y el horario de alimentación en un diario. Los diarios se completan todos los días del ensayo. Se recomienda mantener los niveles de actividad física durante toda la intervención.

En la investigación de Parr et al. (2020) se excluyen a los sujetos que tienen un periodo de ayuno mayor o igual a las 16 horas por día. El ensayo tiene una duración de seis semanas, dos semanas de periodo habitual y cuatro semanas de intervención. La IC se reporta todos los días del ensayo

con un diario o con una aplicación móvil y con fotografías enviadas a los investigadores. Los valores bioquímicos y antropométricos iniciales se toman en la semana 2, después del periodo habitual.

El cumplimiento de la dieta es de 20 ± 7 (DS) días y es mayor durante los días entre semana (Parr et al., 2020). EL 60% de días en los cuales el cumplimiento es bajo se da por la ingesta de alimentos después de las 7:00pm y 23% antes de las 10:00 am y 17% para ambos tiempos.

Arnason et al. (2017) realizan un ensayo que dura seis semanas y está compuesto de dos semanas de periodo habitual, dos semanas de intervención y dos semanas de seguimiento. El horario para aplicar el ayuno de 18 a 20 horas, lo eligen los participantes y algunos escogen iniciarlo en la tarde o temprano al anochecer. Además, se recomienda a los participantes que 1/3 del plato debe contener proteína para promover la saciedad.

Las horas de ayuno, la glucosa y el ejercicio se reportan en el diario proporcionado (Arnason et al., 2017). También, se brinda un glucómetro a los participantes. La IC se reporta por medio de fotografías durante tres días en cada fase del ensayo. Todos los participantes reciben mensajes de texto con recordatorios para asegurar el cumplimiento del diario fotográfico. Las fotos se envían a los investigadores e incluyen fotografías de los alimentos antes y después de su consumo para capturar los alimentos que no se ingieren.

La siguiente tabla (19) presenta las variables de los ensayos que realizan ATR diurno.

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población				Efectos				
		Grupo (n)	M o %	SD	Iniciales		Cambios			
					M	SD	M	SD		
Mohd Yusof et al. (2020)	7 días/semana: 12 hrs de ayuno diurno ^α (7:00am - 7:00pm) ^α ↓ 13.6% RC [‡] Guía plato saludable Distribución de nutrientes [†] : 53% CHO, 16% Prot., 31% Grasa, 4g Fibra 4 semanas	Control (23)	Edad	48	10					
			Femenino	39.1	-					
			Masculino	60.9	-					
			IMC	29.1	4.6	4 S-R:				
			CA	94.9	10.5	Peso	76.2	14.2	↓ 2.5	-
			dDMII	4	3	GA	7.18	2.26	NS	-
			Tratamiento farmacológico			LDL	3.00	1.41	NS	-
			Dieta	0	-	HDL	1.36	0.24	↓ 0.05	0.19 ^β
			OHG	60.9	-	TG	1.63	0.90	NS	-
			Sulf	39.1	-	4 Spost-R:				
			TZD	0	-	HbA1c	7.8	1.2	NS	-
			Insulina	0	-					
			Khatib & Shafagoj (2004)	7 días/semana: 13 hrs de ayuno diurno (4:30am - 5:30pm) ↓ 8.4% IC [†] Ad libitum Distribución de nutrientes [†] : 59% CHO, 18% Prot., 23% Grasa 4 semanas	IMC < 25 (10)	Edad	52	9		
Femenino	0	-								
Masculino	100	-								
dDMII	8.37	7.02				4 S-R:				
Tratamiento farmacológico						Peso	69.45	3.64		
Dieta	13.6	-				GA*	8.2	3.2	NS	
OHG	68.2	-				HbA1c	9.11	2.32		
Sulf	NR	-				LDL*	3.6	1.2		
TZD	NR	-				TG*	2.1	1.2		
Insulina	18.2	-								

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población				Efectos				
		Grupo (n)	M o %	SD	Iniciales		Cambios			
					M	SD	M	SD		
Khatib & Shafagoj (2004)	7 días/semana: 13 hrs de ayuno diurno (4:30am - 5:30pm) ↓ 8.4% IC † Ad libitum Distribución de nutrientes †: 60% CHO, 16.5% Prot., 23% Grasa 4 semanas	IMC 25 - 29.9 (20)	Edad	52	9					
			Femenino	0	-					
			Masculino	100	-	4 S-R:				
			dDMII	8.37	7.02	Peso	80.89	6.76	↓ 1.4	
			Tratamiento farmacológico			GA*	9.4	3.3	↓ 1.7	
			Dieta	13.6	-	HbA1c	10.16	2.17	↓ 0.95	-
			OHG	68.2	-	LDL*	4.1	1.3	↑ 0.39	
			Sulf	NR	-	TG*	2.1	1.0	↓ 0.43	
			TZD	NR	-					
			Insulina	18.2	-					
Khatib & Shafagoj (2004)	7 días/semana: 13 hrs de ayuno diurno (4:30am - 5:30pm) ↓ 8.4% IC † Ad libitum Distribución de nutrientes †: 56% CHO, 17% Prot., 26% Grasa 4 semanas	IMC ≥ 30 (14)	Edad	52	9					
			Femenino	0	-					
			Masculino	100	-	4 S-R:				
			dDMII	8.37	7.02	Peso	95.72	5.91	-	
			Tratamiento farmacológico			GA*	11.4	5.0	-	
			Dieta	13.6	-	HbA1c	9.86	1.99	↓ 0.93	-
			OHG	68.2	-	LDL*	4.0	1.3	-	
			Sulf	NR	-	TG*	2.3	1.4	-	
			TZD	NR	-					
			Insulina	18.2	-					

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población			Efectos				
		Grupo (n)	M o %	SD	Iniciales		Cambios		
					M	SD	M	SD	
Yeoh et al. (2015)	7 días/semana: 12 hrs de ayuno diurno ^α (7:00am - 7:00pm) ^α ↑ 5.5 % IC [†] Ad libitum (Educación para Ramadán) Distribución de nutrientes [†] : 58% CHO, 17% Prot., 29% Grasa ^α 4 semanas (>15d)	Masculino (15)	Edad	61	11				
			IMC	30.7	6.7				
			dDMII						
			<10	26.7	-	4 S-R:			
			10-20	40.0	-	HbA1c	8.6	2.7	
			>20	33.3	-	LDL	2.62	0.80	NS
			Tratamiento farmacológico			HDL	1.15	0.30	
			Dieta	0	-	TG	2.09	1.03	
			OHG	60	-				
			Sulf	NR	-				
			TZD	NR	-				
			Insulina	40	-				
Yeoh et al. (2015)	7 días/semana: 12 hrs de ayuno diurno ^α (7:00am - 7:00pm) ^α ↓ 9.3 % IC [†] Ad libitum (Educación para Ramadán) Distribución de nutrientes [†] : 51% CHO, 18% Prot., 32% Grasa ^α 4 semanas (>15d)	Femenino (14)	Edad	54	10				
			IMC	29.9	4.7				
			dDMII						
			<10	53.9	-	4 S-R:			
			10-20	23.1	-	HbA1c	8.6	2.0	
			>20	23.1	-	LDL	2.98	0.74	NS
			Tratamiento farmacológico			HDL	1.22	0.33	
			Dieta	0	-	TG	2.00	1.19	
			OHG	57.2	-				
			Sulf	NR	-				
			TZD	NR	-				
			Insulina	42.8	-				

Autor (año)	Intervención/ exposición	Indicadores de la población				Efectos				
		Grupo (n)	M o %	SD	Iniciales		Cambios			
					M	SD	M	SD		
Khaled & Belbraouet (2009)	7 días/semana: 11 hrs de ayuno diurno ^α (7:00am - 6:00pm) ^α ↓ 18.38% IC [‡] ↓ TC 2.2 ± 0.3 [‡] Ad libitum Distribución de nutrientes [‡] : ↓ 52% CHO, ↑ 12% Prot., ↑ 36% Grasa, ↑ 16% Gsat., 13g Fibra 4 semanas	DMII (276)	Edad	49	6	4 Spost-R: Peso GA HbA1c	84.26 9.26 9.17	8.84 2.87 1.62	↓ 0.8 ↓ 1.94 ↓ 1.03	-
			Femenino	100	-					
			Masculino	0	-					
			IMC	35.16	3.63					
			CA	107.3	8.06					
			dDMII	4	2					
			Tratamiento farmacológico							
			Dieta	0	-					
			OHG	58	-					
			Sulf	42	-					
			TZD	0	-					
			Insulina	0	-					
			Vasan et al. (2012)	7 días/semana: 10 – 13 horas ayuno diurno ^α ↑ 7.1% RC [‡] 2 TC principales y 2 TC meriendas Distribución de nutrientes [‡] : ↑ 68% CHO, ↑ 12% Prot., ↑ 24% Grasa 4 semanas	DMII (70)					
Femenino	31.6	-								
Masculino	68.4	-								
IMC	29.8	5								
dDMII	8.0	2								
Tratamiento farmacológico										
Dieta	0	-								
OHG	100	-								
Sulf	NR	-								
TZD	NR	-								
Insulina	NR	-								

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: nRCT: ensayo controlado no aleatorizado; RC: restricción calórica; IC: ingesta calórica; TC: tiempos de comida; CHO: carbohidratos; Prot.: proteína; Gsat: grasa saturada; IMC: índice de masa corporal; CA: circunferencia abdominal; dDMII: duración de diabetes mellitus tipo II; OHG: hipoglicemiantes orales; Sulf: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas; GA: glicemia en ayunas; HbA1c:

hemoglobina glicosilada; DMII: diabetes mellitus tipo 2; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; IA: insulina en ayunas; Spost-R: semana posterior al Ramadán y S-R: semana del Ramadán.

^a Valor estimado. * Indica conversión de las unidades. ‡ Indica valores reales y con cambios significativos cuando se compara a los valores iniciales.

‡ Indica valores reales y con cambios cuando se compara a los valores iniciales. † Indica valores reales y sin cambios significativos cuando se comparan a los valores iniciales. ¶ Indica diferencias significativas cuando se compra al grupo control. ^β DS calculado a partir del error estándar.

Valores promedio en negrita cumplen meta terapéutica cuando valores promedio iniciales estaban sobre la meta.

En el estudio de Mohd Yusof et al. (2020) los participantes escogen el grupo en que desean participar. El grupo experimental recibe terapia nutricional basada en el conteo de carbohidratos y toman una bebida diaria de 250 kcal para diabéticos (Nutren Untuk Diabetik®, Nestlé) durante el Suhoor o como colación nocturna.

La IC recomendada para el grupo experimental es normocalórica o hipocalórica dependiendo del peso de los participantes (Mohd Yusof et al., 2020). La cantidad de carbohidratos por TC es dependiente de la ingesta recomendada, 3 – 5 CHO en dos TC principales y máximo dos CHO durante las meriendas. El grupo control recibe tratamiento nutricional personalizado utilizando la guía del plato saludable y las dietas de ambos grupos se prescriben por una nutricionista.

La ingesta de alimentos se mide con diarios de tres días de alimentación y estos se revisan por una nutricionista en cada visita (Mohd Yusof et al., 2020). El grupo experimental realiza cuatro visitas, 1 – 2 semanas antes del ramadán, durante el ramadán, al finalizar el ramadán y 2 – 3 semanas post-ramadán. El grupo control realiza tres visitas, al inicio del ramadán, al finalizar el ramadán y a las 4 semanas post-ramadán.

El ensayo de Khatib & Shafagoj (2004) utiliza un recordatorio de 24 horas para medir la ingesta de alimentos y es recolectado por una nutricionista. Yeoh et al. (2015) utilizan un diario de alimentación de tres días que mide la ingesta un mes antes y en la última semana del ramadán. Una nutricionista brinda indicaciones para completar el diario de alimentación. También se brinda educación para practicar el Ramadán utilizando las recomendaciones de la ADA. La educación la proporciona un médico y un nutricionista (Yeoh et al., 2015).

El ensayo de Khaled & Belbraouet (2009) tiene una duración de tres meses en los cuales se utilizan los diarios de tres días de alimentación. Los diarios se completan un mes antes, durante y un mes después del Ramadán. Todos los participantes reciben instrucciones para completar los diarios.

Vasan et al. (2012) utilizan un recordatorio de 24 hrs al inicio, a los 15 días y una semana después del ramadán. Además, se brindan recomendaciones individualizadas en cuanto a la IC y se utilizan las listas de intercambio. Se recomienda a los participantes una dieta con 65 – 70% de CHO, 15 – 20% de proteína y baja en grasa (10 – 15%).

4.1.3 Resultados principales

Las siguientes tres tablas (20 a 23) resumen los resultados principales de cada investigación incluida y se dividen por tipo de AI realizado.

Tabla 20*Resultados principales de las dietas VLCDi*

Autor (año)	Tipo de AI	Características sociodemográficas y estado nutricional	Tratamiento farmacológico	Resultados significativos para metas terapéuticas	Resultados principales
McDiarmid et al. (2022)	VLCDi (52 semanas) 2 días/semana: ↓ 75% RC 5 días/semana: ↓ 25% RC y mediterránea	Edad promedio: 54 años Ambos sexos Obesidad tipo I o II dDMII < 8 años	OHG (80%) Reducción de medicamentos dependiente de los valores de HbA1c.	↓ Peso (> 5%) ↓ GA ↓ HbA1c ↓ LDL ↑ HDL ↓ TG No se calculó p para tiempo	Las reducciones de las metas son mayores al finalizar la fase activa de pérdida de peso (28 semanas). ↓ 10% peso (19% sujetos) ↓ 15% peso (6% sujetos) HbA1c < 6.5% (42% sujetos) Reducción de medicamentos en el 15% de sujetos (6/39).

Autor (año)	Tipo de AI	Características sociodemográficas y estado nutricional	Tratamiento farmacológico	Resultados significativos para metas terapéuticas	Resultados principales
Carter et al. (2018)	VLCDi (48 semanas) 2 días/semana: 75% RC 5 días/semana: ad libitum	Edad promedio: 61 años Ambos sexos Obesidad tipo I o II dDMII promedio 8 años	OHG (61%) Descontinuación o reducción en dosis de insulina y sulf basados en valor de HbA1c (<7% o >7%).	↓ Peso (> 5%) ↓ GA ↓ HbA1c ↓ LDL ↓ HDL ↓ TG	↓ 5 – 10% peso (20% sujetos) ↓ > 10% peso (22% sujetos) HbA1c se reduce más en sujetos con HbA1c >8% Los participantes que cumplen con todas las visitas del estudio pierden más peso que los demás (–7.6 kg vs –4.0 kg; p = 0.01). Cambio de HbA1c a los 12 meses depende en un 35% del valor inicial de HbA1c y 17% del cambio en tejido visceral (r ² ajustado = 0.5; p < 0.001) Metas terapéuticas mejoran significativamente con la pérdida de peso.
			OHG (79%) Insulina y TZD (0%)	↓ Peso (> 5%) ↓ HOMA-IR ↓ HbA1c ↓ TG	28.6% de sujetos logran una GA < 7 mmol/L y HbA1c < 6.5% y sin tratamiento farmacológico. 64.3% de sujetos descontinúan medicamentos. En una regresión lineal paso a paso se observa que la edad, la dDMII, la HbA1c, el peso y la composición corporal no ejercen efectos significativos en la remisión a la DMII.

Autor (año)	Tipo de AI	Características sociodemográficas y estado nutricional	Tratamiento farmacológico	Resultados significativos para metas terapéuticas	Resultados principales
			OHG (93%) Insulina y TZD (0%)		
Umphonsathien et al. (2022)	VLCDi (18 semanas) 4 días/semana: 75% RC 3 días/semana: ad libitum	Edad promedio: 50 años Predomina sexo femenino (86%) Obesidad tipo I dDMII promedio 6 años	Descontinuación o reducción en dosis de sulf, inhibidores de la α -glucosidasa y metformina basados en valor inicial de HbA1c ($\leq 6.5\%$) y durante intervención con promedio de GA (≤ 7.8 mmol/L).	↓ Peso (>10%) ↓ GA ↓ HOMA-IR ↓ HbA1c ↓ TG	28.6% de sujetos logran una GA < 7 mmol/L y HbA1c < 6.5% y sin tratamiento farmacológico. 85.7% de sujetos descontinúan medicamentos.
Williams et al. (1998)	VLCDi (15 semanas) 1 día/semana: 75% RC 6 días/semana: Hipocalórica y baja en grasa (<20%)	Edad promedio: 51 años Ambos sexos Obesidad tipo I y II	Dieta (44%) Todos los medicamentos hipoglicemiantes se descontinúan dos semanas antes del inicio de la intervención.	↓ Peso (>5%) ↓ IA ↓ TG	El sexo masculino pierde más peso en los grupos que realizan VLCDi y PF ($p < 0.01$). HbA1c < 6% (31% de sujetos; 5/18)

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: RC: restricción calórica; VLCDi: dieta muy baja en calorías e intermitente; dDMII: duración de diabetes mellitus tipo II; OHG: hipoglicemiantes orales; Sulf: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas; GA: glicemia en ayunas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos y IA: insulina en ayunas.

Valores promedio en negrita cumplen meta terapéutica cuando valores promedio iniciales estaban sobre la meta.

Tabla 21*Resultados principales de las dietas con ATR*

Autor (año)	Tipo de AI	Características sociodemográficas y estado nutricional	Tratamiento farmacológico	Resultados significativos para metas terapéuticas	Resultados principales
Che et al. (2021)	ATR (12 semanas) 14 horas ayuno nocturno ↓ 28.3% IC Ad libitum	Edad promedio: 48 años Ambos sexos Obesidad tipo I dDMII promedio 5 años	OHG (70%) Dosis de insulina se reducen con GA < 8 mmol/L.	↓ Peso ^p ↓ GA ^p ↓ IA ^p ↓ HOMA-IR ^p ↓ HbA1c ^p ↓ LDL ^p ↓ TG ^p	Pérdida de peso se correlaciona con la disminución de la HbA1c. Reducción de dosis de insulina no se correlaciona con la disminución de la HbA1c. Reducción espontánea de la IC con ATR.
Kahleova et al. (2014)	ATR (12 semanas) 14 horas ayuno nocturno ↓ 25% RC 2 TC	Edad promedio: 59 años Ambos sexos Obesidad tipo I dDMII promedio 8 años	OHG (64%) Sulf (30%) Sin cambios en medicamentos.	↓ Peso ^p ↓ GA ^p ↓ IA ↓ HbA1c ↓ TG	Se reduce el peso, GA, sensibilidad a insulina, glucagón y grasa intrahepática más que en el grupo control (dieta isocalórica con 6 TC). Existe una correlación positiva entre la disminución de la grasa intrahepática y la GA.

Autor (año)	Tipo de AI	Características sociodemográficas y estado nutricional	Tratamiento farmacológico	Resultados significativos para metas terapéuticas	Resultados principales
Jakubowicz et al. (2019)	ATR (12 semanas) 10 horas ayuno nocturno ↓ 25% RC Distribución de CHO: 1 TC: 50% 2 TC: 40% 3 TC: 10%	Edad promedio: 68 años Predomina sexo masculino (61%) Obesidad tipo I dDMII promedio 18 años	Insulina (100%)	↓ Peso ^p (> 5%) ↓ GA ^p ↓ HbA1c ^p	Tiempo en normoglicemia (20 hrs) aumenta más que el grupo control (dieta isocalórica con 6 TC). Cambios significativos en amplitud y oscilación de expresión de genes del ritmo circadiano más que en el grupo control. Reducción significativa de las dosis de insulina e independientes a la pérdida de peso.
Parr et al. (2020)	ATR (4 semanas) 15 hrs de ayuno nocturno ↑ 2% IC Ad libitum	Edad promedio: 50 años Ambos sexos Obesidad tipo I y II dDMII promedio 3 años	OHG (53%) Sulf, TZD e insulina (0%) Sin cambios en medicamentos.	NS	El cumplimiento de la dieta es de 20 ± 7 (DS) días y es mayor durante los días entre semana. No hay reducción espontánea de IC con ATR.
Arnason et al. (2017)	ATR (2 semanas) 17 hrs de ayuno nocturno ↓ 19% IC Ad libitum	Edad promedio: 54 años Predomina sexo femenino (90%) Obesidad tipo I y II	OHG (100%) Insulina y TZD (0%) Sin cambios en medicamentos.	↓ Peso ↓ GA	Disminución en GA y variabilidad de GP. Reducción espontánea de la IC con ATR.

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: ATR: alimentación en tiempos restringidos; RC: restricción calórica; IC: ingesta calórica; TC: tiempos de comida; CHO: carbohidratos; dDMII: duración de diabetes mellitus tipo II; OHG: hipoglicemiantes orales; Sulf: sulfonilureas; TZD:

tiazolidinedionas; GA: glicemia en ayunas; GP: glicemia postprandial; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos y IA: insulina en ayunas.

‡ Indica diferencias significativas cuando se compara al grupo control.

Valores promedio en negrita cumplen meta terapéutica cuando valores promedio iniciales estaban sobre la meta.

Tabla 22*Resultados principales de las dietas con ATR y realizadas durante el Ramadán*

Autor (año)	Tipo de AI	Características sociodemográficas y estado nutricional	Tratamiento farmacológico	Resultados significativos para metas terapéuticas	Resultados principales
Mohd Yusof et al. (2020)	Ramadán (ATR de 4 semanas)	Edad promedio: 48 años Ambos sexos	OHG (53%) Sulf (48%) Insulina y TZD (0%)	↓ Peso ↓ GA ^p ↓ HDL ↓ TG ^p ↓ HbA1c	Reducciones significativas en metas terapéuticas en grupo experimental.
	12 horas ayuno diurno ↓ 16.7% RC Conteo de CHO	Obesidad tipo I y II dDMII promedio 6 años	NR cambios en medicamentos.		
	Ramadán (ATR de 4 semanas)	Edad promedio: 48 años Predomina sexo masculino (61%)	OHG (61%) Sulf (39%) Insulina y TZD (0%)	↓ Peso ↓ HDL	
	12 horas ayuno diurno ↓ 13.6% RC	Obesidad tipo I y II dDMII promedio 4 años	NR cambios en medicamentos.		
Khatib & Shafagoj (2004)	Ramadán (ATR de 4 semanas)	Edad promedio: 52 años Sexo masculino	Dieta (14%) OHG (53%) Insulina (18%)	IMC < 25: NS IMC 25 – 29.9: ↓ Peso ↓ GA ↓ LDL ↓ TG ↓ HbA1c	Cambios significativos en metas terapéuticas de sujetos con IMC 25 – 29.9.
	13 horas ayuno diurno Cambios NS en IC y nutrientes Ad libitum	dDMII promedio 8 años	NR cambios en medicamentos	IMC ≥ 30: ↓ HbA1c	Cambios significativos en GA de sujetos en tratamiento con dieta, y dieta con OHG. Cambios significativos en HbA1c en sujetos con tratamiento con dieta y OHG y con HbA1c inicial ≥ 10.25 ± 1.88 (DS).

Autor (año)	Tipo de AI	Características sociodemográficas y estado nutricional	Tratamiento farmacológico	Resultados significativos para metas terapéuticas	Resultados principales
Yeoh et al. (2015)	Ramadán (ATR de 4 semanas) Ayuno diurno Cambios NS en IC y nutrientes Ad libitum	Edad promedio: 57 años Ambos sexos Obesidad tipo I y II dDMII 1 a mayor a 20 años	OHG (59%) Insulina (41%)	↓ HbA1c	<p>Cambios en medicamentos en 24% sujetos (7/29) por hipoglicemias.</p> <p>Cambios en metas terapéuticas NS por sexo.</p> <p>Reducción significativa en HbA1c (↓ 0.6%) y grasa corporal (↓ 1.7 kg) para total de sujetos y sin cambios significativos en IC o distribución de macronutrientes.</p> <p>Asociación entre cambios de grasa corporal con HbA1c.</p> <p>Reducción significativa de grasa visceral, IMC ($p < 0.05$) y reducción de TG mayor ($p = 0.05$) en el sexo femenino.</p>

Autor (año)	Tipo de AI	Características sociodemográficas y estado nutricional	Tratamiento farmacológico	Resultados significativos para metas terapéuticas	Resultados principales
Khaled & Belbraouet (2009)	<p>Ramadán (ATR de 4 semanas)</p> <p>11 horas ayuno diurno ↓ 18.38% IC 2 TC principales</p> <p>Disminuye ingesta de CHO y aumenta ingesta de proteína, grasa y grasa saturada.</p> <p>Ad libitum</p>	<p>Edad promedio: 49 años Sexo femenino Obesidad tipo I y II dDMII promedio 4 años</p>	<p>OHG (58%) Insulina (42%)</p> <p>NR cambios en medicamentos.</p>	<p>↓ Peso ↓ GA ↓ HbA1c</p>	<p>Cambio en distribución de IC por TC: Iftar (77%) y Suhoor (14%) vs. almuerzo (>35%) y cena (30%).</p> <p>El peso disminuye 3.7% al finalizar el Ramadán y no se mantiene a las 4 semanas post-Ramadán.</p> <p>La IC regresa a valores iniciales 4 semanas post-Ramadán.</p> <p>La disminución de los valores glicémicos se mantiene 4 semanas post-Ramadán.</p>
Vasan et al. (2012)	<p>Ramadán (ATR de 4 semanas)</p> <p>Ayuno diurno ↑ 7.1% RC 2 TC</p>	<p>Edad promedio: 45 años Predomina sexo masculino (68%) Obesidad tipo I dDMII promedio 8 años</p>	OHG (100%)	↓ GA	<p>La IC y la ingesta de macronutrientes aumenta significativamente.</p> <p>Los valores de la IC, macronutrientes y GA regresan a los valores iniciales post-Ramadán.</p>

Nota. Elaboración propia, 2022. Abreviaciones: ATR: alimentación en tiempos restringidos; RC: restricción calórica; IC: ingesta calórica; TC: tiempos de comida; CHO: carbohidratos; dDMII: duración de diabetes mellitus tipo II; OHG: hipoglicemiantes orales; Sulf: sulfonilureas; TZD:

tiazolidinedionas; GA: glicemia en ayunas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; IA: insulina en ayunas; IMC: índice de masa corporal y NR: no reporta.

‡ Indica diferencias significativas cuando se compara al grupo control.

Valores promedio en negrita cumplen meta terapéutica cuando valores promedio iniciales estaban sobre la meta.

CAPÍTULO V:

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El presente capítulo y sección es una discusión de los resultados de las 14 investigaciones incluidas en esta revisión sistemática. La discusión se divide en cuatro apartados de acuerdo con los objetivos previamente establecidos en el apartado 1.3.2.

5.1.1 Características sociodemográficas

Todos los estudios incluidos tienen participantes con edades variables y esto se demuestra en las DS correspondientes. La edad promedio de los ensayos con VLCDi es similar y próxima a la década de los 50 años. Solo el ensayo de Carter et al. (2018) tiene participantes con edad promedio de 61 años, pero presenta efectos comparables con las demás VLCDi.

El ensayo de Kahleova et al. (2014) tiene una edad promedio de 59 años y el de Jakubowicz et al. (2019) presenta una edad promedio de 69 años, el más alto de todos los estudios incluidos. Los otros tres de los estudios acerca del ATR y cuatro investigaciones realizadas durante el ramadán tienen una edad promedio de 50 años. El estudio de Yeoh et al. (2015) tiene un promedio de 57 años.

La relación entre los efectos de la intervención y la edad no se menciona en las investigaciones incluidas. Solamente la intervención de Umphonsathien et al. (2022) reporta que la edad no ejerce efectos significativos en la remisión a la DMII. En contraste, un metaanálisis acerca de la remisión de la DMII en cirugías bariátricas (N = 1,149) encuentra que la edad se correlaciona negativamente con la remisión (Wang et al., 2015). El rango de edades de los estudios incluidos en la investigación anterior fue de 33 a 54 años.

Thom et al. (2021) también estudian la edad como predictor para la remisión de la DMII en un ensayo clínico aleatorizado por conglomerados y con una VLCD continua. La edad promedio del estudio es de 53 años (N = 149) e indican que una mayor edad predice la remisión a los 24 meses. Sin embargo, esta intervención se realiza en una población menor a los 65 años y también se encuentra que la pérdida de peso es el predictor más relevante.

Las edades de la población incluida indican que los efectos observados en las intervenciones pueden ser distintos en poblaciones con edades mayores a los 70 años. Una investigación de tipo cohorte realizada en una población mayor a los 65 años encuentra que el 4.97% (N = 10,059) de ellos logra la remisión a la DMII y sin cirugía bariátrica (Tangelloju et al., 2019). Por lo tanto, la edad puede estar relacionada a los efectos observados en los AI, pero no es el único predictor y otros factores están involucrados.

La población de DMII estudiada incluye ambos sexos y doce de las investigaciones incluidas no analizan o mencionan diferencias. El estudio de Yeoh et al. (2015) si analiza los efectos del Ramadán por sexo y encuentra diferencias significativas en la grasa visceral, el IMC y los TG del sexo femenino. Estas diferencias se comentan en el próximo apartado (5.1.2).

El ensayo de Williams et al. (1998) no encuentra diferencias significativas en cuanto a la pérdida de peso y el sexo de los participantes. En el metaanálisis realizado por Wang et al. (2015) tampoco se encuentran asociaciones entre el sexo y la remisión de la DMII. En contraste el estudio de Thom et al. (2021) predice la remisión a la DMII a los 24 meses en el sexo masculino.

Aunque no se encuentran diferencias entre los sexos, otras investigaciones reportan una pérdida de peso mayor en el sexo masculino. Perreault et al. (2008) realizaron un RCT en una población con prediabetes (N = 1,079) que involucra una intervención nutricional intensa de un año de

duración y encuentran que el sexo masculino pierde significativamente más peso que el sexo femenino, pero no hay diferencias en la mejoría del control glicémico. No obstante, los investigadores atribuyen estas diferencias a los factores de riesgo que presenta el sexo masculino. Esta intervención tiene en una dieta similar a la de Williams et al. (1998), hipocalórica y baja en grasa.

5.1.2 Estado nutricional

El estado nutricional de la población estudiada presenta un IMC de obesidad tipo I o II y todos los estudios incluidos que miden la CA presentan un promedio mayor a los 88 cm. Sin embargo, ocho de los ensayos establecen como criterio de inclusión un IMC de sobrepeso u obesidad tipo I (Carter et al., 2018; Che et al., 2021; Jakubowicz et al., 2019; Kahleova et al., 2014; Khaled & Belbraouet, 2009; McDiarmid et al., 2022; Parr et al., 2020; Williams et al., 1998). Entonces se espera que la mayoría de los participantes de estos ensayos tengan un IMC superior a los 25 kg/m².

En los demás ensayos en los cuales el IMC de sobrepeso u obesidad no se utiliza como criterio de inclusión/exclusión, la población incluida se encuentra dentro de estos rangos. Los resultados de la presente investigación comprueban que las poblaciones con DMII se encuentran principalmente con obesidad tipo I.

Lo anterior también toma en cuenta los diferentes puntos de corte que se utilizan para los distintos grupos étnicos. Por ejemplo, el estudio de Khatib & Shafagoj (2004) presenta un IMC de 28 kg/m² y se ha identificado que en poblaciones del Medio Oriente el punto corte para el sobrepeso puede ser de 22 kg/m² y de 27 kg/m² para la obesidad tipo I (Caleyachetty et al., 2021). Además, el 77% (34/44) de la población tiene un IMC >25 kg/m².

La investigación de Khatib & Shafagoj (2004) fue la única que analiza la relación entre el IMC y los cambios en las metas terapéuticas. El grupo con un IMC entre los rangos de 25 y 29.9 kg/m² (46%; 20/44) presenta la mayor cantidad de cambios. Mientras que la población con IMC < 25 kg/m² (23%; 10/44) no tiene cambios significativos en las metas terapéuticas y el peso. El grupo con IMC >30 kg/m² (32%; 14/44) presenta solo una disminución en la HbA1c.

En la investigación de Khatib & Shafagoj (2004) se puede observar la relación entre el IMC y las metas terapéuticas. Los participantes con IMC \geq 30 presentan una GA, HDL y TG mayores a los otros y una HbA1c mayor al grupo con IMC < 25.

La mayoría de las intervenciones con VLCDi en poblaciones con sobrepeso y obesidad no analizan las posibles diferencias que podrían existir en el IMC, pero las metas terapéuticas de todos los participantes tienden a mejorar con los cambios en la IC y el peso (Harris et al., 2018; Harvie & Howell, 2017). En una revisión de 11 metaanálisis de RCT de distintos tipos de AI, Patikorn et al. (2021), también demuestran que con la pérdida de peso las metas terapéuticas de los participantes tienden a mejorar y no hacen distinciones entre el IMC inicial de los participantes.

En sujetos con peso normal y sin DMII el AI puede aumentar los LIMC, la RI y los ácidos grasos plasmáticos (Stockman et al., 2018). Igualmente, produce cambios inconsistentes en la sensibilidad a la insulina, puede disminuir la masa muscular y en el sexo femenino puede ocasionar una disminución en el aclaramiento de la glucosa (Harvie & Howell, 2016).

La reducción de la grasa intrahepática se encuentra relacionada a la GA. Kahleova et al. (2014) encuentran una correlación positiva entre la disminución de la grasa intrahepática y la GA. Esta relación fue independiente a los cambios en el IMC.

Petersen et al. (2005) encuentran que una pérdida de peso moderada (8 kg) disminuye la gluconeogénesis y reduce la GA. Esta intervención se realiza en sujetos obesos con DMII y consiste en una dieta LCD y baja en grasa (3%). Los investigadores aplican esta dieta hasta que los participantes logren llegar a la normoglicemia (3 a 12 semanas).

La dieta de Kahleova et al. (2014) no es baja en grasa (~30%), pero si reducida en grasa saturada (<7%). Utzschneider et al. (2012) realizan un RCT en sujetos con Alzheimer sin DMII y los que reciben una dieta con 25% de grasa y <7% de grasa saturada logran reducir significativamente la grasa intrahepática y la GA. El grupo control recibe una dieta isocalórica, con 43% de grasa y 24% de grasa saturada. Además, ambas dietas son normocalóricas y el peso de los participantes no presenta reducciones.

El consumo de grasa saturada puede explicar por qué en el ensayo de Yeoh et al. (2015) el sexo femenino logró reducir la grasa visceral y el IMC a pesar de que no se reportan cambios significativos en la IC (↓ 9.3 %) o en el consumo de grasa total. Sin embargo, la ingesta de grasa saturada no se mide en el ensayo.

La mayoría de los estudios incluidos tienen un promedio de dDMII entre los rangos de 3 a 8 años. Una menor dDMII se observa en la población incluida en esta revisión, dado a que la incidencia de DMII es mayor en el grupo etario de los 50 años (Khan et al., 2020). Se puede esperar que la dDMII incremente con la edad de los participantes, ya que la DMII es más prevalente en los adultos mayores a 75 años.

Los resultados de los AI pueden ser distintos en las poblaciones con una dDMII mayor a los 8 años. Thom et al. (2021) reportan que la dDMII no es un predictor de la remisión a la DMII en poblaciones con dDMII menor a los 6 años. Steven et al. (2016) realizan una intervención de 8

semanas con VLCD en una población con dDMII de corta duración (< 4 años; 14/29) y de larga duración (> 8 años; 14/29). El 50% de la población con dDMII >8 años y el 87% de los participantes con dDMII <4 años logran una GA <7 mmol/L al finalizar la intervención. Además, los sujetos con dDMII de corta duración presentan mayores reducciones significativas en los valores de GA y HbA1c.

En una revisión sistemática acerca de la efectividad de las RC en poblaciones con DMII se encuentra que la dDMII se asocia inversamente a la tasa de remisión de DMII (Jacob & Avery, 2021). Además, encuentran que una RC mayor es necesaria para lograr la remisión en sujetos con dDMII mayores.

El ensayo de Jakubowicz et al. (2019) presenta los promedios de dDMII y edad más altos, 18 años y 69 años respectivamente. Sin embargo, a pesar de una mayor dDMII se observan cambios positivos en el control glicémico y una pérdida de peso mayor al 5%. Entonces, aunque los cambios presentados en las poblaciones con menor dDMII pueden ser mayores, todos los diabéticos se pueden ver beneficiados de las intervenciones dietéticas que producen la pérdida de peso.

La intervención de Umphonsathien et al. (2022) realiza una regresión lineal paso a paso y se observa que la edad, la dDMII, la HbA1c, el peso y la composición corporal no ejercen efectos significativos en la remisión a la DMII.

La mayoría de la población que realiza las VLCDi recibe tratamiento con OHG y dos de las intervenciones excluyen a sujetos que reciben tratamiento con insulina (Umphonsathien et al., 2022; Williams et al., 1998). Las reducciones de medicamentos se realizan basándose en los valores de HbA1c o la GA presentadas durante la intervención. En el ensayo de Williams et al. (1998) todos los medicamentos se descontinúan al inicio de la intervención.

Al terminar el ensayo de Umphonsathien et al. (2022) el 64.3% y el 85.7% de sujetos descontinúan todos los medicamentos en las VLCDi 2:5 y 4:3 respectivamente. Además, el 28.6% de los participantes en ambos grupos logra la remisión de la DMII. Lo anterior también se puede observar en el 79% de participantes de otra VLCD de 8 semanas y de estos el 30% mantuvo la remisión a los 12 meses (Umphonsathien et al., 2019).

Un análisis observacional auxiliar de un RCT de 4 años y con 11 años de seguimiento realizado por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) encuentra que solo un subconjunto de sujetos (3.6%; n = 2241) que reciben la intervención puede mantener la remisión a la DMII a largo plazo (Gregg et al., 2012). Esta remisión se asocia a los sujetos con dDMII corta, valores de HbA1c bajos y que no reciben tratamiento con insulina.

La población mencionada anteriormente es similar a la de los estudios incluidos en esta revisión. El grupo que recibe la intervención en el estudio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) incluye a sujetos con una promedio de edad de 59 años, de ambos sexos (58% femenino), dDMII de 5 años, IMC de 36 kg/m² y el 74% recibe OHG (The Look AHEAD Research Group, 2006).

En los grupos que realizaron ATR las reducciones en el tratamiento farmacológico ocurren en dos estudios (Che et al., 2021; Jakubowicz et al., 2019). Esto se explica porque algunas investigaciones excluyen a sujetos tratados con Sulf, TZD e insulina (Arnason et al., 2017; Parr et al., 2020) y por la disminución en la IC. Este último dato se discute en la siguiente sección.

En el estudio de Arnason et al. (2017) no hay reducciones en los medicamentos porque la intervención es de corta duración, no se incluyen a participantes con insulina o TZD, solo una participante recibe Sulf y el resto toma metformina. En el estudio de Parr et al. (2020) no se incluyen a participantes con tratamiento farmacológico de Sulf, TZD o insulina.

Kahleova et al. (2014) no reportan cambios en los medicamentos y tampoco eventos de hipoglicemia a pesar de que 30% (16/54) recibe tratamiento con Sulf. Además, los investigadores mencionan que las dosis se reducen solo si se presentan eventos de hipoglicemia.

Cuatro de las investigaciones realizadas durante el Ramadán no reportan cambios en el tratamiento farmacológico. En la investigación de Yeoh et al. (2015) los cambios suceden en los sujetos que presentan hipoglicemias.

5.1.3 Ayuno intermitente

El presente apartado discute las similitudes y diferencias que se encuentran las dietas incluidas en esta revisión. Los efectos de las dietas se discuten en el apartado de metas terapéuticas.

Las horas de ayuno observadas en las intervenciones que realizaron ATR diurno o nocturno son similares y solo la de Arnason et al. (2017) tiene la mayor duración, 17 horas. Según la revisión de Gabel et al. (2021), no existen diferencias entre la pérdida de peso generada por las distintas ventanas de alimentación cuando la IC se reduce (~350–500 kcal/día). Los efectos que se observan en las ATR incluidas parecen ser dependientes de la IC y no de la duración del ayuno.

Tres intervenciones con ATR nocturno presentan reducciones en la IC similares (~25%). Las investigaciones de Arnason et al. (2017), Mohd Yusof et al. (2020) y Khaled & Belbraouet (2009) presentan reducciones menores (~18%). Sin embargo, se encuentran en los rangos recomendados para la pérdida de peso y para el control de las metas terapéuticas en poblaciones con DMII (American Diabetes Association, 2022; International Diabetes Federation and the DAR International Alliance, 2016). Los efectos de estas reducciones se discuten en el siguiente apartado.

McDiarmid et al. (2022) son los únicos que utilizan la dieta mediterránea, no obstante, la distribución de nutrientes observada es similar a la de Arnason et al. (2017) y Jakubowicz et al.

(2019). La dieta VLCDi y mediterránea que se utiliza es la misma que se aplica en una población femenina con sobrepeso y obesidad (Harvie et al., 2013). Esta dieta produce resultados superiores que una dieta isocalórica y mediterránea sin VLCDi.

La dieta mediterránea se recomienda en poblaciones diabéticas por los beneficios que produce en las metas terapéuticas. Es recomendada por la ADA, la IDF y el Grupo de Estudio sobre la Diabetes y la Alimentación (DNSG) de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD). Los beneficios se pueden atribuir a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, a su actividad promotora de la GLP-1, a la disminución de los aminoácidos ramificados circulantes y a los beneficios que ocasiona en la microbiota intestinal (Martín-Peláez et al., 2020). Lo anterior se relaciona a la cantidad recomendada de aceite de oliva, frutas, vegetales, leguminosas y cereales.

En la intervención de Arnason et al. (2017) la ingesta de macronutrientes cambia durante las dos semanas de la intervención. La ingesta de CHO y grasa disminuye en un 5% y la ingesta de proteína aumenta. Esto se puede explicar porque se recomienda a los participantes que 1/3 del plato debe contener proteína.

La dieta de Jakubowicz et al. (2019) se caracteriza por la manera en que se distribuyen los CHO durante el día. Mohd Yusof et al. (2020) también le dan importancia a los CHO y los efectos de esta distribución se discuten en el siguiente apartado.

La distribución de nutrientes de Mohd Yusof et al. (2020) es similar a la de Che et al. (2021) y a la de Kahleova et al. (2014). La dieta prescrita para el grupo experimental de Mohd Yusof et al. (2020) se diseña siguiendo las pautas recomendadas para los diabéticos que realizan ayuno durante el ramadán (International Diabetes Federation and the DAR International Alliance, 2016). En la

guía se recomienda una distribución de 45 – 50% de CHO, 20 – 30% de proteína (1.2 g/kg) y menos de 35% de grasa.

En ambos grupos la ingesta de macronutrientes fue similar, 53% de CHO, 16 – 18% de proteína y 29 – 31% de grasa (Mohd Yusof et al., 2020). La diferencia principal entre el grupo experimental y el control es la distribución de CHO. Lo anterior se refleja en los cambios significativos que presenta el grupo experimental en la ingesta de nutrientes. Este grupo disminuye la ingesta de CHO, grasa y aumenta la ingesta de proteína y fibra. Además, las diferencias en la ingesta se demuestran en los efectos encontrados.

En el ensayo de Kahleova et al. (2014) ambos grupos reciben una prescripción utilizando las directrices del DNSG de la EASD (Mann et al., 2004). Estas recomendaciones son similares a las de la IDF y la ADA. La diferencia entre la prescripción dietética de los grupos estudiados es la cantidad de TC (2 TC vs 6 TC) (Kahleova et al., 2014).

La dieta prescrita por Vasan et al. (2012) está basada en las recomendaciones de la ADA (American Diabetes Association, 2004) y esta contiene recomendaciones específicas para el porcentaje de distribución de macronutrientes. Esta guía recomienda un 60 – 70% de CHO y un 15 – 20% de proteína. No obstante, la guía actual ya no recomienda una distribución específica de CHO (Evert et al., 2019).

Vasan et al. (2012) recomiendan una distribución de CHO mayor (65 – 70%), igual de proteína y de 10 – 15% de grasa. Como resultado los participantes aumentan la IC y la ingesta de todos los macronutrientes. La ingesta de grasa es mayor a la recomendada (24%) y la ingesta de proteína menor (12%). Se encuentra un RCT (N = 154; n = 75) que utiliza la misma guía de la ADA (M.-

C. Huang et al., 2010). Este ensayo tiene una duración de un año y efectos comparables, pero estos se discuten en el próximo apartado.

El ensayo de Yeoh et al. (2015) no realiza una prescripción dietética individual, pero brinda sesiones grupales siguiendo las recomendaciones de la ADA para el Ramadán (Al-Arouj et al., 2010). Sin embargo, esta guía no brinda recomendaciones específicas en cuanto a la IC o la distribución de nutrientes. Estas recomendaciones las brinda una nutricionista y no se detallan en el estudio. Por lo tanto, la dieta de este ensayo se analiza a continuación con el resto de las investigaciones que no brindan recomendaciones nutricionales específicas (*ad libitum*).

Khatib & Shafagoj (2004) y Khaled & Belbraouet (2009) realizan investigaciones de tipo observacional y permiten la dieta *ad libitum*. En las investigaciones de Khatib & Shafagoj (2004) y Yeoh et al. (2015) no se detectan cambios significativos en la IC o en la distribución de macronutrientes durante el ramadán. Khaled & Belbraouet (2009) observan reducciones espontáneas y significativas en la IC, en los TC y en la ingesta de CHO. Además, los participantes aumentan la ingesta de proteína, grasa y grasa saturada.

Las diferencias anteriores se pueden encontrar durante el Ramadán porque los cambios dietéticos son muy variables. Un estudio epidemiológico del Ramadán que se realiza en una población con DMII (N = 11,173) ubicada en 13 países, incluyendo Argelia y Jordania, reporta que el 51% mantiene la IC, 30% la reduce y 19% la incrementa (Salti et al., 2004). Otro estudio similar, realizado en 10 países (N = 1749) y en población con DMII, reporta que el 97% realiza cambios en la ingesta de alimentos durante el Ramadán (Hassanein et al., 2019). Un 58% de ellos aumenta la ingesta de CHO, un 80% aumenta la ingesta de proteína y un 59% disminuye la ingesta de grasas.

En otra investigación también realizada durante el Ramadán el 63% de los sujetos con DMII (N = 1,214) reportan no realizar cambios en la distribución de nutrientes y el 67% reporta no realizar cambios en su IC (Hassanein et al., 2020). En la investigación de Babineaux et al. (2015), el 64% de los participantes con DMII (N = 3,250) reportan distribuir la ingesta en 2 TC y 32% en 3 TC.

5.1.4 Metas terapéuticas

Las intervenciones de McDiarmid et al. (2022) y Carter et al. (2018) son las de mayor duración y muestran los efectos que se producen a largo plazo. En ambos estudios se observa que los cambios en el peso y las metas terapéuticas fueron mayores al inicio y luego disminuyen. La recuperación de peso puede contribuir a limitar el tamaño del efectos observados (Lean et al., 2019).

McDiarmid et al. (2022) prescriben una dieta mediterránea y se observa reducciones en la GA y la HbA1c, mientras que la dieta hipocalórica y baja en grasa de Williams et al. (1998) no presenta reducciones significativas en las mismas metas. Ambas intervenciones tienen una población comparable en estado nutricional e indicadores sociodemográficos.

Un RCT compara los efectos de la dieta mediterránea y una dieta baja en grasa (<30%) en una población con DMII y sin tratamiento farmacológico (N = 215) y encuentra que al año la primera produce tasas de remisión más altas (14.7%) que la segunda (4.1%) (Esposito et al., 2014). La tasa de remisión disminuye con el tiempo y a los 6 años, el 5% los sujetos con una dieta mediterránea permanecen en remisión versus el 0% de los que tienen una dieta baja en grasa. La disminución se atribuye principalmente a la ganancia de peso observada.

Una revisión sistemática encuentra que una reducción en la ingesta de grasa infrecuentemente reduce las metas terapéuticas de la DMII (Wheeler et al., 2012). No obstante, otra revisión reporta

que la pérdida de peso contribuye más a la reducción de HbA1c y a la remisión que la distribución de nutrientes (Churuangsuk et al., 2022).

Se observa que dos de las intervenciones que utilizan una VLCDi permiten la ingesta ad libitum en días de alimentación (Carter et al., 2018; Umphonsathien et al., 2022). La ingesta y la distribución de nutrientes no se mide durante estos días, pero Varady et al. (2013) reportan que a pesar de esta recomendación no se observa una hiperfagia durante los días de alimentación. Esto se puede explicar porque los niveles de leptina aumentan durante los días de alimentación de dietas con VLCDi y ACi (Halberg et al., 2005; J. B. Johnson et al., 2007).

Además, a pesar de la ingesta ad libitum, los participantes en ambas dietas presentan una pérdida de peso y una mejoría en el control glicémico (Carter et al., 2018; Umphonsathien et al., 2022). El grupo que realiza la VLCDi 2:5 no reduce significativamente el valor de la GA, mientras que la VLCDi 4:3 sí la mejora (Umphonsathien et al., 2022). Esta última dieta produce cambios mayores, pero no significativos en el peso, el HOMA-IR y la HbA1c. Estas dietas no eran isocalóricas y la VLCDi 4:3 tiene una RC mayor.

Cabe resaltar que la ingesta ad libitum es común en la mayoría de intervenciones que se aplican en poblaciones sin DMII (Welton et al., 2020; Zubrzycki et al., 2018), pero no se recomienda en poblaciones con DMII (American Diabetes Association, 2022). Igualmente, los participantes de Carter et al. (2018) y Umphonsathien et al. (2022) reciben citas regulares con una nutricionista para revisar el cumplimiento y no se indica si recibieron educación nutricional.

La ingesta ad libitum también se permite en la intervención de Che et al. (2021) y la restricción del horario de alimentación ocasiona una disminución espontánea de la IC y sin cambios en la distribución de nutrientes. En esta intervención hay pérdida del 4% de peso y una mejoría

significativa en todas las metas terapéuticas, excepto en las HDL. En el ensayo de Arnason et al. (2017) hay una reducción en el peso y la GA. Khaled & Belbraouet (2009) también reportan reducciones en estos valores y una reducción en la HbA1c. Estos cambios se pueden atribuir a la disminución de la IC, ya que en las intervenciones en las cuales la IC no presenta cambios, no se producen cambios significativos.

En las intervenciones de Yeoh et al. (2015) y Parr et al. (2020) no hay cambios significativos en la IC o en la ingesta de nutrientes y esto puede explicar los cambios no significativos en las metas terapéuticas. En ambas investigaciones hay una ATR y en el de Parr et al. (2020) el ayuno nocturno tiene una duración de 15 horas. Una RCT que compara la pérdida de peso en dietas hipocalóricas e isocalóricas con y sin ATR (N = 139), en sujetos sin DMII, encuentra que no se presentan diferencias significativas entre ambos grupos (Liu et al., 2022).

La dieta de Vasan et al. (2012) es similar al estudio de M. C. Huang et al. (2010) como se menciona en el apartado anterior. El de M. C. Huang et al. (2010) tiene una duración de un año y en ambas intervenciones se observa una reducción en la GA. El estudio de Vasan et al. (2012) no mide la HbA1c, pero el grupo de participantes que recibe la intervención nutricional (n = 75) de M. C. Huang et al. (2010) no presenta mejorías significativas en la HbA1c con esta dieta.

Además, los participantes con valores de HbA1c $\geq 7\%$ tienen una reducción mayor de la GA y la HbA1c (M.-C. Huang et al., 2010). Carter et al. (2018) también reportan reducciones mayores en sujetos con valores de HbA1c más altos y Khatib & Shafagoj (2004) reportan cambios significativos en sujetos con un promedio de HbA1c inicial $\geq 10.25\%$. Una revisión sistemática en sujetos con DMII también indica que, en intervenciones nutricionales, los participantes con valores superiores de HbA1c presentan cambios más sustantivos (Jacob & Avery, 2021).

En el estudio de Che et al. (2021) la pérdida de peso se correlaciona con la disminución de la HbA1c y en el de Yeoh et al. (2015) con la pérdida de grasa corporal. Carter et al. (2018) determinan que los cambios en la HbA1c dependen en un 35% del valor inicial de HbA1c y 17% del cambio en tejido visceral. En el de Kahleova et al. (2014) la disminución de la GA se correlaciona a la reducción de la grasa intrahepática.

En la intervención de Kahleova et al. (2014), el grupo que realiza 2 TC presenta una reducción más significativa del peso y de la GA cuando este se compara al grupo control (6 TC). Este efecto se puede atribuir al ritmo circadiano que se menciona en el apartado 2.1.2.2 del marco teórico. La sensibilidad a la insulina es mayor durante el día y en el grupo que realiza los 2 TC se restringe la ventana de alimentación después de las 4 pm.

Un estudio transversal de población no diabética y con obesidad (N = 420) encuentra que el 50% de participantes que ingiere el almuerzo antes de la 3:00 pm pierde más peso y tienen un HOMA-IR menor (Garaulet et al., 2013). En contraste, la dieta de Mohd Yusof et al. (2020) utiliza el conteo de CHO, pero el ayuno es diurno e igual presenta efectos positivos en el control glicémico. Sin embargo, existe una RC que ocasiona la pérdida de peso.

La investigación de Jakubowicz et al. (2019) también compara la cantidad de TC y la distribución de CHO durante el día. Se observan reducciones significativas en el peso, la GA, y la HbA1c por tiempo y cuando se compara al grupo control. Este ensayo también mide y comprueba que existen cambios en la expresión de los genes del ritmo circadiano cuando se reduce la cantidad de TC.

Como se menciona anteriormente la pérdida de peso es ocasionada por la reducción de la IC y esto predice los cambios en el control glicémico, pero en la investigación de Khatib & Shafagoj (2004) esto no sucede. El grupo con obesidad tipo I presenta cambios significativos en las metas

terapéuticas a pesar de que no hay cambios significativos en la IC o en la distribución de macronutrientes.

Las reducciones en las metas terapéuticas no siempre ocurren en dietas con RC o con la pérdida de peso, esto se demuestra en las dietas muy bajas en CHO. Un ensayo cruzado no aleatorizado comparó tres dietas normocalóricas con distintas cantidades de CHO (6%, 32% y 57%) y las aplicó a sujetos con síndrome metabólico (Hyde et al., 2019). La dieta muy baja en CHO aumenta el cociente respiratorio, la oxidación de grasas y disminuye la oxidación de CHO, la GA y los TG más que en las otras dos dietas.

No obstante, en el estudio Khatib & Shafagoj (2004) la ingesta de CHO es de 60% y por lo tanto la dieta realizada por este grupo no explica los cambios observados. Esta observación también la hacen otros investigadores en una revisión acerca del ATR (Rothschild et al., 2014). Los investigadores encuentran dos estudios del Ramadán en los cuales no hay reducciones en la IC y hay una pérdida de peso. Esto lo atribuyen a las limitaciones que existen en la precisión y fiabilidad de los diarios de alimentación.

Los TG disminuyen en todas las investigaciones que miden los lípidos y que realizan prescripciones nutricionales. En tres de los artículos se encuentra una reducción de las LDL. Dos de estas son las intervenciones realizadas a largo plazo (Carter et al., 2018; McDiarmid et al., 2022). En el estudio de McDiarmid et al. (2022) los LDL iniciales se encuentran por debajo de la meta terapéutica, pero disminuyen al concluir la intervención. Se ha encontrado que las LDL disminuyen en intervenciones nutricionales hasta después del año (Møller et al., 2017).

CAPÍTULO VI:

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

8.1 CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática concluye que el AI puede mejorar el control glicémico y los TG de sujetos con DMII cuando este ocasiona una disminución en la IC y una pérdida de peso corporal. Además, los efectos del AI también dependen de los valores iniciales de la HbA1c y de la distribución de CHO en los TC. Lo anterior se basa en la respuesta a los objetivos específicos planteados en la presente investigación y que se detallan a continuación.

1. La población incluida presenta características sociodemográficas variables, pero la mayoría se encuentran en la década de los 50 años, son de ambos sexos y residen en distintas partes del mundo.
2. Los indicadores del estado nutricional señalan que en promedio los participantes se encuentran con obesidad tipo I o II, en riesgo de complicaciones metabólicas, tienen una dDMII menor a los 8 años, reciben tratamiento farmacológico con OHG, Sulf y/o insulina y tienen una HbA1c inicial superior a la meta terapéutica. En seis de los estudios incluidos se reducen las dosis del tratamiento farmacológico.
3. El AI realizado por la población incluida en esta revisión se puede caracterizar por los cambios que ocasionan en la IC, ya que los demás indicadores varían de una dieta a otra. Los efectos positivos se observan en todas las investigaciones que efectúan una RC o que presentan reducciones espontáneas de la IC a pesar de la ingesta ad libitum.
4. Se observa una mejoría en el control glicémico y los TG de los ensayos que presentan reducciones en la IC y el peso corporal. Los efectos de las intervenciones nutricionales en los LDL se reflejan a largo plazo (~1 año).

8.2 RECOMENDACIONES

- Realizar ensayos controlados aleatorizados con dietas isocalóricas y con la misma distribución de macronutrientes que estudien los efectos que ejerce la distribución de CHO en los TC sobre las metas terapéuticas de las poblaciones con DMII.
- Recolectar indicadores nutricionales específicos como la ingesta calórica, la distribución de macronutrientes y el horario de alimentación cuando el objetivo de una investigación es evaluar el efecto de una dieta en sujetos con DMII.
- Ampliar el conocimiento acerca de los factores que predicen la efectividad del tratamiento nutricional en poblaciones con DMII.
- Profundizar la relación que existe entre los hábitos alimentarios y el desarrollo de la DMII mediante estudios de tipo cohorte en poblaciones con factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdelrahim, D., Faris, M. E., Hassanein, M., Shakir, A. Z., Yusuf, A. M., Almeneessier, A. S., & BaHamam, A. S. (2021). Impact of Ramadan Diurnal Intermittent Fasting on Hypoglycemic Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Frontiers in Endocrinology*, *12*. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2021.624423>
- Abdul-Ghani, M. A., & DeFronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, *2010*, e476279. <https://doi.org/10.1155/2010/476279>
- Academy of Nutrition and Dietetics. (2016). *Evidence Analysis Manual: Steps in the Academy Evidence Analysis Process*. Academy of Nutrition and Dietetics.
- Adafer, R., Messaadi, W., Meddahi, M., Patey, A., Haderbache, A., Bayen, S., & Messaadi, N. (2020). Food Timing, Circadian Rhythm and Chrononutrition: A Systematic Review of Time-Restricted Eating's Effects on Human Health. *Nutrients*, *12*(12). <https://doi.org/10.3390/nu12123770>
- Al-Arouj, M., Assaad-Khalil, S., Buse, J., Fahdil, I., Fahmy, M., Hafez, S., Hassanein, M., Ibrahim, M. A., Kendall, D., Kishawi, S., Al-Madani, A., Nakhi, A. B., Tayeb, K., & Thomas, A. (2010). Recommendations for management of diabetes during Ramadan: Update 2010. *Diabetes Care*, *33*(8), 1895–1902. <https://doi.org/10.2337/dc10-0896>
- Albosta, M., & Bakke, J. (2021). Intermittent fasting: Is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, *7*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00116-1>

- Ali, O. (2013). Genetics of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 4(4), 114–123.
<https://doi.org/10.4239/wjd.v4.i4.114>
- American Diabetes Association. (2004). Nutrition Principles and Recommendations in Diabetes. *Diabetes Care*, 27(suppl_1), s36. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.2007.S36>
- American Diabetes Association. (2022). Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*, 40(1), 10–38. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
- Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S., Mainous, A. G., Leeuwenburgh, C., & Mattson, M. P. (2018). Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 26(2), 254–268.
<https://doi.org/10.1002/oby.22065>
- Arnason, T. G., Bowen, M. W., & Mansell, K. D. (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World Journal of Diabetes*, 8(4), 154–164. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i4.154>
- Attinà, A., Leggeri, C., Paroni, R., Pivari, F., Dei Cas, M., Mingione, A., Dri, M., Marchetti, M., & Di Renzo, L. (2021). Fasting: How to Guide. *Nutrients*, 13(5), 1570.
<https://doi.org/10.3390/nu13051570>
- Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR). (2022). *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*. ANZCTR. <https://www.anzctr.org.au/>
- Babineaux, S. M., Toaima, D., Boye, K. S., Zagar, A., Tahbaz, A., Jabbar, A., & Hassanein, M. (2015). Multi-country retrospective observational study of the management and outcomes of patients with Type 2 diabetes during Ramadan in 2010 (CREED). *Diabetic Medicine* :

- A Journal of the British Diabetic Association*, 32(6), 819–828.
<https://doi.org/10.1111/dme.12685>
- Banco Mundial. (2022). *The World by Income and Region*. The World by Income and Region.
<https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html>
- Barrantes, R. (2007). *Investigación: Un camino al conocimiento un enfoque cualitativo y cuantitativo* (12a ed.). EUNED.
- Biomarker Working Group. (2020). Contents of a Biomarker Description. En *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]*. Food and Drug Administration.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566059/>
- Borgundvaag, E., Mak, J., & Kramer, C. K. (2021). Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(3), 902–911. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa926>
- Bouza, A., Bellido, D., Rodríguez, B., Pita, S., & Carreira, J. (2008). Estimación de la grasa abdominal visceral y subcutánea en pacientes obesos a través de ecuaciones de regresión antropométricas. *Revista Española de Obesidad*, 6(3), 153–162.
- Brum, M. C. B., Dantas Filho, F. F., Schnorr, C. C., Bertoletti, O. A., Bottega, G. B., & da Costa Rodrigues, T. (2020). Night shift work, short sleep and obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12, 13. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0524-9>
- Cahill, G. F. (2006). Fuel metabolism in starvation. *Annual Review of Nutrition*, 26, 1–22.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258>

- Caja Costarricense de Seguro Social. (2014). *Encuesta de Vigilancia de los Factores de Riesgo Cardiovascular*. Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2020a). *Guía para la atención de la persona con diabetes mellitus tipo 2 (3º)*. Caja Costarricense de Seguro Social.
- Caja Costarricense de Seguro Social. (2020b, noviembre 13). *Población diabética mejoró control de enfermedad con programa de intervención de la CCSS*. CCSS: Noticias. https://www.ccss.sa.cr/noticias/salud_noticia?poblacion-diabetica-mejoro-control-de-enfermedad-con-programa-de-intervencion-de-la-ccss
- Caleyachetty, R., Barber, T. M., Mohammed, N. I., Cappuccio, F. P., Hardy, R., Mathur, R., Banerjee, A., & Gill, P. (2021). Ethnicity-specific BMI cutoffs for obesity based on type 2 diabetes risk in England: A population-based cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 9(7), 419–426. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00088-7)
- Canicoba, M. E. (2020). Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*, 3(2), Article 2. <https://doi.org/10.35454/rncm.v3n2.174>
- Carroll, J. F., Chiapa, A. L., Rodriguez, M., Phelps, D. R., Cardarelli, K. M., Vishwanatha, J. K., Bae, S., & Cardarelli, R. (2008). Visceral Fat, Waist Circumference, and BMI: Impact of Race/ethnicity. *Obesity*, 16(3), 600–607. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.92>
- Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2018). Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Network Open*, 1(3), e180756. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0756>

- Cecchini, S. (2005). *Indicadores sociales en América Latina y el Caribe*. Comisión Económica para América Latina (CEPAL): División de Estadística y Proyecciones Económicas. https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/4735/1/S05707_es.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. (2022). *National Diabetes Statistics Report, 2020*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
- Che, T., Yan, C., Tian, D., Zhang, X., Liu, X., & Wu, Z. (2021). Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Nutrition & Metabolism*, 18, 88. <https://doi.org/10.1186/s12986-021-00613-9>
- Chen, L., Magliano, D., & Zimmet, P. (2011). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nature reviews. Endocrinology*, 8, 228–236. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.183>
- Churuangasuk, C., Hall, J., Reynolds, A., Griffin, S. J., Combet, E., & Lean, M. E. J. (2022). Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: An umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia*, 65(1), 14–36. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05577-2>
- Coen, P. M., & Goodpaster, B. H. (2012). Role of intramyocellular lipids in human health. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 23(8), 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.05.009>
- Comité de Investigación de Ciencias de la Salud. (2019). *Guía metodológica para trabajos finales de graduación*. Universidad Hispanoamericana.

- Cubero-Alpízar, C., & Rojas-Valenciano, L. P. (2017). Comportamiento de la diabetes mellitus en Costa Rica. *Horizonte Sanitario*, 16(3), Article 3. <https://doi.org/10.19136/hs.a16n3.1871>
- Das, S. R., Everett, B. M., Birtcher, K. K., Brown, J. M., Januzzi, J. L., Kalyani, R. R., Kosiborod, M., Magwire, M., Morris, P. B., Neumiller, J. J., & Sperling, L. S. (2020). 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(9), 1117–1145. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>
- de Cabo, R., & Mattson, M. P. (2019). Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541–2551. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1905136>
- De La Guardia, M. A., & Ruvalcaba, J. C. (2020). La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria. *Journal of Negative and No Positive Results*, 5(1), 81–90. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3215>
- DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Skeletal Muscle Insulin Resistance Is the Primary Defect in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 32(suppl_2), S157–S163. <https://doi.org/10.2337/dc09-S302>
- dos Prazeres, E., Sabino, C. P., Dornelas, A. P., Galvão, I., da Silva, A., Arruda, I. K. G. de, Almeida, E. dos P., Sabino Pinho, C. P., Leão, A. P. D., Rodrigues, I. G., Diniz, A. da S., & Arruda, I. K. G. de. (2018). Razón entre grasa visceral y subcutánea como predictor de alteraciones cardiometabólicas. *Revista chilena de nutrición*, 45(1), 28–36. <https://doi.org/10.4067/s0717-75182018000100028>

- Eshghinia, S., & Mohammadzadeh, F. (2013). The effects of modified alternate-day fasting diet on weight loss and CAD risk factors in overweight and obese women. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12, 4. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-4>
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Petrizzo, M., Bellastella, G., & Giugliano, D. (2014). The Effects of a Mediterranean Diet on the Need for Diabetes Drugs and Remission of Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: Follow-up of a Randomized Trial. *Diabetes Care*, 37(7), 1824–1830. <https://doi.org/10.2337/dc13-2899>
- Eurostat. (2021, diciembre 8). *Healthcare expenditure statistics*. Eurostat: Statistics Explained. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthcare_expenditure_statistics
- Evert, A. B., Dennison, M., Gardner, C. D., Garvey, W. T., Lau, K. H. K., MacLeod, J., Mitri, J., Pereira, R. F., Rawlings, K., Robinson, S., Saslow, L., Uelman, S., Urbanski, P. B., & Yancy, W. S., Jr. (2019). Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*, 42(5), 731–754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>
- Færch, K., Vistisen, D., Pacini, G., Torekov, S. S., Johansen, N. B., Witte, D. R., Jonsson, A., Pedersen, O., Hansen, T., Lauritzen, T., Jørgensen, M. E., Ahrén, B., & Holst, J. J. (2016). Insulin Resistance Is Accompanied by Increased Fasting Glucagon and Delayed Glucagon Suppression in Individuals With Normal and Impaired Glucose Regulation. *Diabetes*, 65(11), 3473–3481. <https://doi.org/10.2337/db16-0240>
- Finnell, J. S., Saul, B. C., Goldhamer, A. C., & Myers, T. R. (2018). Is fasting safe? A chart review of adverse events during medically supervised, water-only fasting. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18, 67. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2136-6>
- Fos, P. J. (2011). *Epidemiology foundations: The science of public health* (1st ed). Jossey-Bass.

- Gabel, K., Cienfuegos, S., Kalam, F., Ezpeleta, M., & Varady, K. A. (2021). Time-Restricted Eating to Improve Cardiovascular Health. *Current atherosclerosis reports*, 23(5), 22. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00922-7>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Gallardo, H. (2007). *Elementos de investigación académica* (32a ed.). EUNED.
- Garaulet, M., Gómez-Abellán, P., Albuquerque-Béjar, J. J., Lee, Y.-C., Ordovás, J. M., & Scheer, F. A. (2013). Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *International journal of obesity (2005)*, 37(4), 604–611. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.229>
- García, A. I., Niño-Silva, L., González-Ruiz, K., & Ramírez-Vélez, R. (2016). Volumen de grasa visceral como indicador de obesidad en hombres adultos. *Revista Colombiana de Cardiología*, 23(4), 313–320. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.12.009>
- Gatineau, M., Hancock, C., Holman, N., Outhwaite, H., Oldridge, L., Christie, A., & Ells, L. (2014). *Adult obesity and type 2 diabetes*. Public Health England. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/338934/Adult_obesity_and_type_2_diabetes_.pdf
- Gill, S., & Panda, S. (2015). A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metabolism*, 22(5), 789–798. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.005>
- Grajower, M. M., & Horne, B. D. (2019). Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients*, 11(4), 873. <https://doi.org/10.3390/nu11040873>

- Gregg, E. W., Chen, H., Wagenknecht, L. E., Clark, J. M., Delahanty, L. M., Bantle, J., Pownall, H. J., Johnson, K. C., Safford, M. M., Kitabchi, A. E., Pi-Sunyer, F. X., Wing, R. R., Bertoni, A. G., & Look AHEAD Research Group, for the. (2012). Association of an Intensive Lifestyle Intervention With Remission of Type 2 Diabetes. *JAMA*, *308*(23), 2489–2496. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.67929>
- Guasch-Ferré, M., Becerra-Tomás, N., Ruiz-Canela, M., Corella, D., Schröder, H., Estruch, R., Ros, E., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Fiol, M., Serra-Majem, L., Lapetra, J., Basora, J., Martín-Calvo, N., Portoles, O., Fitó, M., Hu, F. B., Forga, L., & Salas-Salvadó, J. (2017). Total and subtypes of dietary fat intake and risk of type 2 diabetes mellitus in the Prevención con Dieta Mediterránea (PREDIMED) study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *105*(3), 723–735. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.142034>
- Guo, Z., Blake, G. M., Li, K., Liang, W., Zhang, W., Zhang, Y., Xu, L., Wang, L., Brown, J. K., Cheng, X., & Pickhardt, P. J. (2020). Liver Fat Content Measurement with Quantitative CT Validated against MRI Proton Density Fat Fraction: A Prospective Study of 400 Healthy Volunteers. *Radiology*, *294*(1), 89–97. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019190467>
- Gutch, M., Kumar, S., Razi, S. M., Gupta, K. K., & Gupta, A. (2015). Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *19*(1), 160–164. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.146874>
- Hædersdal, S., Lund, A., Knop, F. K., & Vilsbøll, T. (2018). The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Mayo Clinic Proceedings*, *93*(2), 217–239. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.12.003>

- Halberg, N., Henriksen, M., Söderhamn, N., Stallknecht, B., Ploug, T., Schjerling, P., & Dela, F. (2005). Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men. *Journal of Applied Physiology*, 99(6), 2128–2136. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00683.2005>
- Hammer, G. D., & McPhee, S. J. (Eds.). (2019). Disorders of the Endocrine Pancreas. In *Pathophysiology of disease: An introduction to clinical medicine* (8a ed., pp. 553–608). McGraw-Hill Education.
- Harris, L., Hamilton, S., Azevedo, L. B., Olajide, J., De Brún, C., Waller, G., Whittaker, V., Sharp, T., Lean, M., Hankey, C., & Ells, L. (2018). Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: A systematic review and meta-analysis. *JBIS Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 16(2), 507–547. <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003248>
- Harvie, M., & Howell, A. (2017). Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects-A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)*, 7(1). <https://doi.org/10.3390/bs7010004>
- Harvie, M., & Howell, T. (2016). Could Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Reduce Rates of Cancer in Obese, Overweight, and Normal-Weight Subjects? A Summary of Evidence. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 7(4), 690–705. <https://doi.org/10.3945/an.115.011767>
- Harvie, M., Wright, C., Pegington, M., McMullan, D., Mitchell, E., Martin, B., Cutler, R. G., Evans, G., Whiteside, S., Maudsley, S., Camandola, S., Wang, R., Carlson, O. D., Egan, J. M., Mattson, M. P., & Howell, A. (2013). The effect of intermittent energy and

- carbohydrate restriction v. Daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *The British Journal of Nutrition*, 110(8), 1534–1547. <https://doi.org/10.1017/s0007114513000792>
- Hasbum-Fernández, B. (2010). Epidemiología de la diabetes en Costa Rica. *Avances en Diabetología*, 26(2), 91–94. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62004-2](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62004-2)
- Hassanein, M., Al Awadi, F. F., El Hadidy, K. E. S., Ali, S. S., Eghtay, A., Djaballah, K., Dessapt-Baradez, C., Khazaal, F. A. K., Abu-Hijleh, M. O., Al Shaikh, A., Gharbi, M. E. H., Shehadeh, N., Bennakhi, A., & Al Arouj, M. (2019). The characteristics and pattern of care for the type 2 diabetes mellitus population in the MENA region during Ramadan: An international prospective study (DAR-MENA T2DM). *Diabetes Research and Clinical Practice*, 151, 275–284. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.020>
- Hassanein, M., Al Sifri, S., Shaikh, S., Abbas Raza, S., Akram, J., Pranoto, A., Rudijanto, A., Shaltout, I., Fariduddin, M., Mohd Izani Wan Mohamed, W., Al Awadi, F., & Alessa, T. (2020). A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 163, 108154. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154>
- Hassanein, M., Al-Arouj, M., Hamdy, O., Bebakar, W. M. W., Jabbar, A., Al-Madani, A., Hanif, W., Lessan, N., Basit, A., Tayeb, K., Omar, M., Abdallah, K., Al Twaim, A., Buyukbese, M. A., El-Sayed, A. A., & Ben-Nakhi, A. (2017). Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 126, 303–316. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.003>

- Haupt, S., Eckstein, M. L., Wolf, A., Zimmer, R. T., Wachsmuth, N. B., & Moser, O. (2021). Eat, Train, Sleep-Retreat? Hormonal Interactions of Intermittent Fasting, Exercise and Circadian Rhythm. *Biomolecules*, *11*(4). <https://doi.org/10.3390/biom11040516>
- Higgins, J. P. T., Li, T., & Deeks, J. J. (Eds.). (2022). Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. En *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (version 6.3). Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06#section-6-5-2-2>
- Hoddy, K. K., Marlatt, K. L., Çetinkaya, H., & Ravussin, E. (2020). Intermittent Fasting and Metabolic Health: From Religious Fast to Time-Restricted Feeding. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *28 Suppl 1*(Suppl 1), S29–S37. <https://doi.org/10.1002/oby.22829>
- Holt, R. I. G., Cockram, C. S., Flyvbjerg, A., & Goldstein, B. J. (Eds.). (2016). *Textbook of diabetes* (Fifth edition). Wiley-Blackwell.
- Hu, H., Kurotani, K., Sasaki, N., Murakami, T., Shimizu, C., Shimizu, M., Nakagawa, T., Honda, T., Yamamoto, S., Okazaki, H., Nagahama, S., Uehara, A., Yamamoto, M., Tomita, K., Imai, T., Nishihara, A., Kochi, T., Eguchi, M., Miyamoto, T., ... Dohi, S. (2016). Optimal waist circumference cut-off points and ability of different metabolic syndrome criteria for predicting diabetes in Japanese men and women: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *BMC Public Health*, *16*, 220. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2856-9>
- Huang, M.-C., Hsu, C.-C., Wang, H.-S., & Shin, S.-J. (2010). Prospective Randomized Controlled Trial to Evaluate Effectiveness of Registered Dietitian–Led Diabetes Management on Glycemic and Diet Control in a Primary Care Setting in Taiwan. *Diabetes Care*, *33*(2), 233–239. <https://doi.org/10.2337/dc09-1092>

- Huang, Y. S., Zheng, Q., Yang, H., Fu, X., Zhang, X., Xia, C., Zhu, Z., Liu, Y. N., & Liu, W. J. (2020). Efficacy of Intermittent or Continuous Very Low-Energy Diets in Overweight and Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 4851671. <https://doi.org/10.1155/2020/4851671>
- Hung, C.-S., Lee, J.-K., Yang, C.-Y., Hsieh, H.-R., Ma, W.-Y., Lin, M.-S., Liu, P.-H., Shih, S.-R., Liou, J.-M., Chuang, L.-M., Chen, M.-F., Lin, J.-W., Wei, J.-N., & Li, H.-Y. (2014). Measurement of Visceral Fat: Should We Include Retroperitoneal Fat? *PLOS ONE*, 9(11), e112355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112355>
- Hyde, P. N., Sapper, T. N., Crabtree, C. D., LaFountain, R. A., Bowling, M. L., Buga, A., Fell, B., McSwiney, F. T., Dickerson, R. M., Miller, V. J., Scandling, D., Simonetti, O. P., Phinney, S. D., Kraemer, W. J., King, S. A., Krauss, R. M., & Volek, J. S. (2019). Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. *JCI Insight*, 4(12), e128308. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.128308>
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2015, septiembre 9). *Global Burden of Disease (GBD): Costa Rica*. Institute for Health Metrics and Evaluation. <https://www.healthdata.org/costa-rica>
- International Diabetes Federation. (2017). *IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care*. International Diabetes Federation. <http://www.idf.org/managing-type2-diabetes>
- International Diabetes Federation. (2021, noviembre 8). *Global diabetes data report 2000—2045*. IDF Diabetes Atlas. <https://diabetesatlas.org/data/>

- International Diabetes Federation and the DAR International Alliance. (2016). *Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines*. International Diabetes Federation. www.idf.org/guidelines/diabetes-in-ramadan
- Iqbal, N., Vetter, M. L., Moore, R. H., Chittams, J. L., Dalton-Bakes, C. V., Dowd, M., Williams-Smith, C., Cardillo, S., & Wadden, T. A. (2010). Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. A low-fat diet in obese, diabetic participants. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *18*(9), 1733–1738. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.460>
- Item, F., & Konrad, D. (2012). Visceral fat and metabolic inflammation: The portal theory revisited. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *13 Suppl 2*, 30–39. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01035.x>
- Jacob, E., & Avery, A. (2021). Energy-restricted interventions are effective for the remission of newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review of the evidence base. *Obesity Science & Practice*, *7*(5), 606–618. <https://doi.org/10.1002/osp4.504>
- Jakubowicz, D., Barnea, M., Wainstein, J., & Froy, O. (2013a). High Caloric intake at breakfast vs. Dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity*, *21*(12), 2504–2512. <https://doi.org/10.1002/oby.20460>
- Jakubowicz, D., Barnea, M., Wainstein, J., & Froy, O. (2013b). Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Science*, *125*(9), 423–432. <https://doi.org/10.1042/CS20130071>
- Jakubowicz, D., Froy, O., Wainstein, J., & Boaz, M. (2012). Meal timing and composition influence ghrelin levels, appetite scores and weight loss maintenance in overweight and obese adults. *Steroids*, *77*(4), 323–331. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.006>

- Jakubowicz, D., Landau, Z., Tsameret, S., Wainstein, J., Raz, I., Ahren, B., Chapnik, N., Barnea, M., Ganz, T., Menaged, M., Mor, N., Bar-Dayana, Y., & Froy, O. (2019). Reduction in Glycated Hemoglobin and Daily Insulin Dose Alongside Circadian Clock Upregulation in Patients With Type 2 Diabetes Consuming a Three-Meal Diet: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, *42*(12), 2171–2180. <https://doi.org/10.2337/dc19-1142>
- Jakubowicz, D., Wainstein, J., Ahren, B., Landau, Z., Bar-Dayana, Y., & Froy, O. (2015). Fasting Until Noon Triggers Increased Postprandial Hyperglycemia and Impaired Insulin Response After Lunch and Dinner in Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, *38*(10), 1820–1826. <https://doi.org/10.2337/dc15-0761>
- Jakubowicz, D., Wainstein, J., Landau, Z., Raz, I., Ahren, B., Chapnik, N., Ganz, T., Menaged, M., Barnea, M., Bar-Dayana, Y., & Froy, O. (2017). Influences of Breakfast on Clock Gene Expression and Postprandial Glycemia in Healthy Individuals and Individuals With Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, *40*(11), 1573–1579. <https://doi.org/10.2337/dc16-2753>
- Jameson, J. L., Kasper, D. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Education.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Allison, D. B., Kotler, D. P., & Ross, R. (2002). Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *75*(4), 683–688. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.4.683>
- Johnson, J. B., Summer, W., Cutler, R. G., Martin, B., Hyun, D.-H., Dixit, V. D., Pearson, M., Nassar, M., Maudsley, S., Carlson, O., John, S., Laub, D. R., & Mattson, M. P. (2007). Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of

- Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma. *Free radical biology & medicine*, 42(5), 665–674.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.12.005>
- Johnson, W. D., Brashear, M. M., Gupta, A. K., Rood, J. C., & Ryan, D. H. (2011). Incremental weight loss improves cardiometabolic risk in extremely obese adults. *The American Journal of Medicine*, 124(10), 931–938. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.04.033>
- Jordan, S. D., & Lamia, K. A. (2013). AMPK at the crossroads of circadian clocks and metabolism. *Molecular and cellular endocrinology*, 366(2), 163–169.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.06.017>
- Kahleova, H., Belinova, L., Malinska, H., Oliyarnyk, O., Trnovska, J., Skop, V., Kazdova, L., Dezortova, M., Hajek, M., Tura, A., Hill, M., & Pelikanova, T. (2014). Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: A randomised crossover study. *Diabetologia*, 57(8), 1552–1560. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3253-5>
- Kahleova, H., Lloren, J. I., Mashchak, A., Hill, M., & Fraser, G. E. (2017). Meal Frequency and Timing Are Associated with Changes in Body Mass Index in Adventist Health Study 2. *The Journal of Nutrition*, 147(9), 1722–1728. <https://doi.org/10.3945/jn.116.244749>
- Kahn, S. E., Cooper, M. E., & Del Prato, S. (2014). Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *Lancet*, 383(9922), 1068–1083.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
- Katzung, B. G., & Vanderah, T. W. (Eds.). (2021). *Basic & clinical pharmacology* (15a ed.). McGraw-Hill.

- Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>
- Khaled, B. M., & Belbraouet, S. (2009). Effect of Ramadan fasting on anthropometric parameters and food consumption in 276 type 2 diabetic obese women. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 29(2), 62–68. <https://doi.org/10.4103/0973-3930.53122>
- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., King, J. K., Govender, R. D., Mustafa, H., & Al Kaabi, J. (2020). Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*, 10(1), 107–111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
- Khatib, F. A., & Shafagoj, Y. A. (2004). Metabolic alterations as a result of Ramadan fasting in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients in relation to food intake. *Saudi Medical Journal*, 25(12), 1858–1863.
- Knopp, J. L., Holder-Pearson, L., & Chase, J. G. (2018). Insulin Units and Conversion Factors: A Story of Truth, Boots, and Faster Half-Truths. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 13(3), 597–600. <https://doi.org/10.1177/1932296818805074>
- Lean, M. E. J., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., Peters, C., Zhyzhneuskaya, S., Al-Mrabeh, A., Hollingsworth, K. G., Rodrigues, A. M., Rehackova, L., Adamson, A. J., Sniehotta, F. F., Mathers, J. C., Ross, H. M., McIlvenna, Y., Stefanetti, R., Trenell, M., ... Taylor, R. (2018). Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet*, 391(10120), 541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)

- Lean, M. E. J., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., Peters, C., Zhyzhneuskaya, S., Al-Mrabeh, A., Hollingsworth, K. G., Rodrigues, A. M., Rehackova, L., Adamson, A. J., Sniehotta, F. F., Mathers, J. C., Ross, H. M., McIlvenna, Y., Welsh, P., Kean, S., ... Taylor, R. (2019). Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(5), 344–355. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
- Liu, D., Huang, Y., Huang, C., Yang, S., Wei, X., Zhang, P., Guo, D., Lin, J., Xu, B., Li, C., He, H., He, J., Liu, S., Shi, L., Xue, Y., & Zhang, H. (2022). Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *New England Journal of Medicine*, 386(16), 1495–1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114833>
- Longo, V. D., Di Tano, M., Mattson, M. P., & Guidi, N. (2021). Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. *Nature aging*, 1(1), 47–59. <https://doi.org/10.1038/s43587-020-00013-3>
- Longo, V. D., & Mattson, M. P. (2014). Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metabolism*, 19(2), 181–192. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.008>
- Longo, V. D., & Panda, S. (2016). Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metabolism*, 23(6), 1048–1059. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>
- Mahan, L. K., & Raymond, J. L. (Eds.). (2017). *Krause's food & the nutrition care process* (Fourteenth edition). Elsevier.
- Mann, J. I., De Leeuw, I., Hermansen, K., Karamanos, B., Karlström, B., Katsilambros, N., Riccardi, G., Rivellese, A. A., Rizkalla, S., Slama, G., Toeller, M., Uusitupa, M., Vessby,

- B., & Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association. (2004). Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, *14*(6), 373–394. [https://doi.org/10.1016/s0939-4753\(04\)80028-0](https://doi.org/10.1016/s0939-4753(04)80028-0)
- Martínez, M., Barceló, M., Gómez, R., & Ramírez, D. (2015). Circunferencia de la cintura, tamaño de la grasa visceral y trastornos metabólicos en la obesidad mórbida. *Revista cubana de alimentación y nutrición*, *25*(1), 28–47.
- Martín-Peláez, S., Fito, M., & Castaner, O. (2020). Mediterranean Diet Effects on Type 2 Diabetes Prevention, Disease Progression, and Related Mechanisms. A Review. *Nutrients*, *12*(8), 2236. <https://doi.org/10.3390/nu12082236>
- McDiarmid, S., Harvie, M., Johnson, R., Vyas, A., Aglan, A., Moran, J., Ruane, H., Hulme, A., Sellers, K., & Issa, B. G. (2022). Manchester Intermittent versus Daily Diet App Study (MIDDAS): A pilot randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *24*(3), 432–441. <https://doi.org/10.1111/dom.14592>
- Medical Research Foundation. (2022). *Thai Clinical Trials Registry (TCTR)*. <https://www.thaiclinicaltrials.org/>
- Meier, J. J., & Bonadonna, R. C. (2013). Role of Reduced β -Cell Mass Versus Impaired β -Cell Function in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, *36*(Supplement_2), S113–S119. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2008>
- Menéndez, E., Lafita, F. J., Artola Menéndez, S., Millán Núñez-Cortés, J., Alonso, Á., Puig, M., García, J. R., Álvarez, F., García, J., Mediavilla, J., Miranda, C., & Romero, R. (2011). Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes

- tipo 2. *Atencion Primaria*, 43(4), 202.e1-202.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2010.07.012>
- Merz, K. E., & Thurmond, D. C. (2020). Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. En *Comprehensive Physiology* (pp. 785–809). John Wiley & Sons, Ltd.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c190029>
- Miazgowski, T., Kucharski, R., Sołtysiak, M., Taszarek, A., Miazgowski, B., & Widecka, K. (2017). Visceral fat reference values derived from healthy European men and women aged 20-30 years using GE Healthcare dual-energy x-ray absorptiometry. *PLOS ONE*, 12(7), e0180614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180614>
- Micha, R., Peñalvo, J. L., Cudhea, F., Imamura, F., Rehm, C. D., & Mozaffarian, D. (2017). Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA*, 317(9), 912–924.
<https://doi.org/10.1001/jama.2017.0947>
- Mohd Yusof, B.-N., Wan Zukiman, W. Z. H. H., Abu Zaid, Z., Omar, N., Mukhtar, F., Yahya, N. F., Shahar, A. S. M., Hasbullah, F. Y., Liu Xin Yi, R., Marczewska, A., & Hamdy, O. (2020). Comparison of Structured Nutrition Therapy for Ramadan with Standard Care in Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/nu12030813>
- Møller, G., Andersen, H. K., & Snorgaard, O. (2017). A systematic review and meta-analysis of nutrition therapy compared with dietary advice in patients with type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(6), 1394–1400.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.116.139626>
- Morales-Suarez-Varela, M., Collado Sánchez, E., Peraita-Costa, I., Llopis-Morales, A., & Soriano, J. M. (2021). Intermittent Fasting and the Possible Benefits in Obesity, Diabetes, and

- Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*, 13(9).
<https://doi.org/10.3390/nu13093179>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Pfeiffer, A. F. H. (2021). The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(S3), 5–29. <https://doi.org/10.1111/dom.14496>
- Navarro, J. (2012). Efectos de la pérdida de peso en una paciente obesa con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 69(602), 263–267.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2021). *Principles of Biochemistry* (8^o). W. H. Freeman.
- Niño, Á. (2020). *Genes reloj y ritmos circadianos en tejidos implicados en reproducción* [Máster Universitario en Biología y Tecnología de la Reproducción, Universidad de Oviedo].
<https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/59757>
- Nolan, C. J., Damm, P., & Prentki, M. (2011). Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. *The Lancet*, 378(9786), 169–181.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60614-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60614-4)
- Norris, T. L. (Ed.). (2019). Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome. En *Porth's pathophysiology: Concepts of altered health states* (10a ed., pp. 1216–1226). Wolters Kluwer.
- Nowosad, K., & Sujka, M. (2021). Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *Current Nutrition Reports*, 10(2), 146–154. <https://doi.org/10.1007/s13668-021-00353-5>
- Omar-Hmeadi, M., Lund, P.-E., Gandasi, N. R., Tengholm, A., & Barg, S. (2020). Paracrine control of α -cell glucagon exocytosis is compromised in human type-2 diabetes. *Nature Communications*, 11(1), 1896. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15717-8>

Organización Mundial de la Salud (Ed.). (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation*. Organización Mundial de la Salud.

Organización Mundial de la Salud. (2016). *Informe mundial sobre la diabetes*. Organización Mundial de la Salud.
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2020). *Global spending on health 2020: Weathering the storm*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337859>

Organización Mundial de la Salud. (2021). *World health statistics 2021: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Organización Mundial de la Salud.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/342703>

Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n160.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n160>

Pajo, B. (2018). *Introduction to research methods: A hands-on approach*. SAGE.

Paoli, A., Tinsley, G., Bianco, A., & Moro, T. (2019). The Influence of Meal Frequency and Timing on Health in Humans: The Role of Fasting. *Nutrients*, 11(4).
<https://doi.org/10.3390/nu11040719>

Parr, E. B., Devlin, B. L., Lim, K. H. C., Moresi, L. N. Z., Geils, C., Brennan, L., & Hawley, J. A. (2020). Time-Restricted Eating as a Nutrition Strategy for Individuals with Type 2

- Diabetes: A Feasibility Study. *Nutrients*, 12(11), 3228.
<https://doi.org/10.3390/nu12113228>
- Patikorn, C., Roubal, K., Veettil, S. K., Chandran, V., Pham, T., Lee, Y. Y., Giovannucci, E. L., Varady, K. A., & Chaikunapruk, N. (2021). Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials. *JAMA Network Open*, 4(12), e2139558.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.39558>
- Patterson, R. E., & Sears, D. D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annual Review of Nutrition*, 37(1), 371–393. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>
- Perreault, L., Ma, Y., Dagogo-Jack, S., Horton, E., Marrero, D., Crandall, J., Barrett-Connor, E., & for the Diabetes Prevention Program. (2008). Sex Differences in Diabetes Risk and the Effect of Intensive Lifestyle Modification in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, 31(7), 1416–1421. <https://doi.org/10.2337/dc07-2390>
- Petersen, K. F., Dufour, S., Befroy, D., Lehrke, M., Hendler, R. E., & Shulman, G. I. (2005). Reversal of Nonalcoholic Hepatic Steatosis, Hepatic Insulin Resistance, and Hyperglycemia by Moderate Weight Reduction in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 54(3), 603–608. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.3.603>
- Planas, M., Pérez-Portabella, C., & Trallero, R. (Eds.). (2006). Gasto y necesidades energéticas. En *Fisiopatología aplicada a la nutrición* (2a ed., pp. 23–28). Ediciones Mayo. <http://site.ebrary.com/lib/lleida/reader.action?docID=10552984>
- Post, R. E., Mainous, A. G., King, D. E., & Simpson, K. N. (2012). Dietary Fiber for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 25(1), 16–23. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.01.110148>

- Prasad, R. B., & Groop, L. (2015). Genetics of Type 2 Diabetes—Pitfalls and Possibilities. *Genes*, 6(1), 87–123. <https://doi.org/10.3390/genes6010087>
- Rethlefsen, M. L., Kirtley, S., Waffenschmidt, S., Ayala, A. P., Moher, D., Page, M. J., Koffel, J. B., Blunt, H., Brigham, T., Chang, S., Clark, J., Conway, A., Couban, R., de Kock, S., Farrah, K., Fehrmann, P., Foster, M., Fowler, S. A., Glanville, J., ... PRISMA-S Group. (2021). PRISMA-S: An extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- Riddle, M. C., Cefalu, W. T., Evans, P. H., Gerstein, H. C., Nauck, M. A., Oh, W. K., Rothberg, A. E., le Roux, C. W., Rubino, F., Schauer, P., Taylor, R., & Twenefour, D. (2021). Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 44(10), 2438–2444. <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>
- Roselló, M., & Guzmán, S. (2020). Comportamiento del patrón de alimentación y de la hemoglobina glicosilada en personas con diabetes tipo 2, al inicio y final de una intervención educativa. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 67(3), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.07.007>
- Rothschild, J., Hoddy, K. K., Jambazian, P., & Varady, K. A. (2014). Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: A review of human and animal studies. *Nutrition Reviews*, 72(5), 308–318. <https://doi.org/10.1111/nure.12104>
- Rynders, C. A., Thomas, E. A., Zaman, A., Pan, Z., Catenacci, V. A., & Melanson, E. L. (2019). Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*, 11(10), 2442. <https://doi.org/10.3390/nu11102442>

- Salti, I., Bénard, E., Detournay, B., Bianchi-Biscay, M., Le Brigand, C., Voinet, C., & Jabbar, A. (2004). A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: Results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care*, 27(10), 2306–2311. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.10.2306>
- Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2016). The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(1), 12–22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>
- Sánchez-Quesada, J. L., & Pérez, A. (2013). Lipoproteínas modificadas como marcadores de riesgo cardiovascular en la diabetes mellitus. *Endocrinología y Nutrición*, 60(9), 518–528. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2012.12.007>
- Sattar, N., & Gill, J. M. (2014). Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Medicine*, 12, 123. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0123-4>
- Sears, B., & Perry, M. (2015). The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids in Health and Disease*, 14(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0123-1>
- Secor, S. M., & Carey, H. V. (2016). Integrative Physiology of Fasting. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 773–825. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150013>
- Sharma, R. B., & Alonso, L. C. (2014). Lipotoxicity in the Pancreatic Beta Cell: Not Just Survival and Function, but Proliferation as Well? *Current diabetes reports*, 14(6), 492. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0492-2>
- Shiau, J. Y., So, D. Y. F., & Dent, R. R. (2018). Effects on Diabetes Medications, Weight and Glycated Hemoglobin Among Adult Patients With Obesity and Type 2 Diabetes: 6-Month Observations From a Full Meal Replacement, Low-Calorie Diet Weight Management

- Program. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(1), 56–60.
<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.03.006>
- Steven, S., Hollingsworth, K. G., Al-Mrabeh, A., Avery, L., Aribisala, B., Caslake, M., & Taylor, R. (2016). Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*, 39(5), 808–815. <https://doi.org/10.2337/dc15-1942>
- Stockman, M.-C., Thomas, D., Burke, J., & Apovian, C. M. (2018). Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Current obesity reports*, 7(2), 172–185.
<https://doi.org/10.1007/s13679-018-0308-9>
- Sutton, E. F., Beyl, R., Early, K. S., Cefalu, W. T., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2018). Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metabolism*, 27(6), 1212–1221.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.010>
- Suverza, A., & Haua, K. (2010). *El ABCD de la evaluación del estado de nutrición*. McGraw-Hill.
- Tangelloju, S., Little, B. B., Esterhay, R. J., Brock, G., & LaJoie, A. S. (2019). Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) “Remission” in Non-bariatric Patients 65 Years and Older. *Frontiers in Public Health*, 7, 82. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00082>
- The Look AHEAD Research Group. (2006). The Look AHEAD Study: A Description of the Lifestyle Intervention and the Evidence Supporting It. *Obesity*, 14(5), 737–752.
<https://doi.org/10.1038/oby.2006.84>
- Thom, G., Messow, C.-M., Leslie, W. S., Barnes, A. C., Brosnahan, N., McCombie, L., Al-Mrabeh, A., Zhyzhneuskaya, S., Welsh, P., Sattar, N., Taylor, R., & Lean, M. E. J. (2021). Predictors of type 2 diabetes remission in the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT).

- Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 38(8), e14395.
<https://doi.org/10.1111/dme.14395>
- Thomas, M., Cooper, M., & Zimmet, P. (2015). Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. *Nature reviews. Nephrology*, 12.
<https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.173>
- Thorell, A., MacCormick, A. D., Awad, S., Reynolds, N., Roulin, D., Demartines, N., Vignaud, M., Alvarez, A., Singh, P. M., & Lobo, D. N. (2016). Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World Journal of Surgery*, 40(9), 2065–2083. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3492-3>
- Time and Date AS. (2022). *Time and Date*. <https://www.timeanddate.com/>
- Tinsley, G. M., & La Bounty, P. M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition Reviews*, 73(10), 661–674.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv041>
- Tong, T. (s/f). *Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range*. Hong Kong Baptist University. Recuperado el 21 de julio de 2022, de <https://www.math.hkbu.edu.hk/~tongt/papers/median2mean.html>
- Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M., Bhutani, S., Hoddy, K. K., Rood, J., Ravussin, E., & Varady, K. A. (2018). Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(6 Pt A), 1871–1878. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.018>
- Umphonsathien, M., Prutanopajai, P., Aiam-O-Ran, J., Thararoop, T., Karin, A., Kanjanapha, C., Jiamjarasrangsi, W., & Khovidhunkit, W. (2019). Immediate and long-term effects of a

- very-low-calorie diet on diabetes remission and glycemic control in obese Thai patients with type 2 diabetes mellitus. *Food Science & Nutrition*, 7(3), 1113–1122. <https://doi.org/10.1002/fsn3.956>
- Umphonsathien, M., Rattanasian, P., Lokattachariya, S., Suansawang, W., Boonyasuppayakorn, K., & Khovidhunkit, W. (2022). Effects of intermittent very-low calorie diet on glycemic control and cardiovascular risk factors in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 13(1), 156–166. <https://doi.org/10.1111/jdi.13619>
- Universidad de Costa Rica. (s/f). *La Demografía*. La Demografía. Recuperado el 27 de febrero de 2022, de https://ccp.ucr.ac.cr/cursos/demografia_03/materia/1_demografia.htm
- Unno, M., Furusyo, N., Mukae, H., Koga, T., Eiraku, K., & Hayashi, J. (2012). The Utility of Visceral Fat Level by Bioelectrical Impedance Analysis in the Screening of Metabolic Syndrome—The results of the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 19(5), 462–470. <https://doi.org/10.5551/jat.11528>
- U.S. National Library of Medicine. (2022). *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/>
- Utzschneider, K. M., Bayer-Carter, J. L., Arbuckle, M. D., Tidwell, J. M., Richards, T. L., & Craft, S. (2013). Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-saturated fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *British Journal of Nutrition*, 109(6), 1096–1104. <https://doi.org/10.1017/S0007114512002966>
- Varady, K. A., Bhutani, S., Klempel, M. C., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Haus, J. M., Hoddy, K. K., & Calvo, Y. (2013). Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: A randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 12(1), 146. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-146>

- Vasan, S. K., Karol, R., Mahendri, N. V., Arulappan, N., Jacob, J. J., & Thomas, N. (2012). A prospective assessment of dietary patterns in Muslim subjects with type 2 diabetes who undertake fasting during Ramadan. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *16*(4), 552–557. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.98009>
- Villareal, L. V. (2004). Socio-economic and demographic characteristics and indicators. En V. Kelleher & U. Tietze (Eds.), *Guidelines on the collection of demographic and socio-economic information on fishing communities for use in coastal and aquatic resources management*. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. <https://www.fao.org/3/y5055e/y5055e09.htm#bm9>
- Wan, X., Wang, W., Liu, J., & Tong, T. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, *14*(1), 135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>
- Wang, G.-F., Yan, Y.-X., Xu, N., Yin, D., Hui, Y., Zhang, J.-P., Han, G.-J., Ma, N., Wu, Y., Xu, J.-Z., & Yang, T. (2015). Predictive Factors of Type 2 Diabetes Mellitus Remission Following Bariatric Surgery: A Meta-analysis. *Obesity Surgery*, *25*(2), 199–208. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1391-y>
- Watanabe, M., Tozzi, R., Risi, R., Tuccinardi, D., Mariani, S., Basciani, S., Spera, G., Lubrano, C., & Gnessi, L. (2020). Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obesity Reviews*, *21*(8), e13024. <https://doi.org/10.1111/obr.13024>
- Weatherby, D., & Ferguson, S. (2002). *Blood chemistry and CBC analysis: Clinical laboratory testing from a functional perspective*. Bear Mountain Pub.

- Welton, S., Minty, R., O'Driscoll, T., Willms, H., Poirier, D., Madden, S., & Kelly, L. (2020). Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Canadian Family Physician*, *66*(2), 117–125.
- Wheeler, M. L., Dunbar, S. A., Jaacks, L. M., Karmally, W., Mayer-Davis, E. J., Wylie-Rosett, J., & Yancy, W. S., Jr. (2012). Macronutrients, Food Groups, and Eating Patterns in the Management of Diabetes: A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*, *35*(2), 434–445. <https://doi.org/10.2337/dc11-2216>
- Wilhelmi de Toledo, F., Grundler, F., Bergouignan, A., Drinda, S., & Michalsen, A. (2019). Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS ONE*, *14*(1), e0209353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209353>
- Williams, K. V., Mullen, M. L., Kelley, D. E., & Wing, R. R. (1998). The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *21*(1), 2–8. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.1.2>
- Wing, R. R., Blair, E., Marcus, M., Epstein, L. H., & Harvey, J. (1994). Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: Does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *The American Journal of Medicine*, *97*(4), 354–362. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90302-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90302-6)
- Wing, R. R., Marcus, M. D., Salata, R., Epstein, L. H., Miaskiewicz, S., & Blair, E. H. (1991). Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. *Archives of Internal Medicine*, *151*(7), 1334–1340.
- Yeoh, E. C. K., Zainudin, S. B., Loh, W. N., Chua, C. L., Fun, S., Subramaniam, T., Sum, C. F., & Lim, S. C. (2015). Fasting during Ramadan and Associated Changes in Glycaemia,

- Caloric Intake and Body Composition with Gender Differences in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 44(6), 202–206.
- Zang, B.-Y., He, L.-X., & Xue, L. (2022). Intermittent Fasting: Potential Bridge of Obesity and Diabetes to Health? *Nutrients*, 14(5), 981. <https://doi.org/10.3390/nu14050981>
- Zheng, Y., Ley, S., & Hu, F. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
- Zubrzycki, A., Cierpka-Kmiec, K., Kmiec, Z., & Wronska, A. (2018). The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 69(5). <https://doi.org/10.26402/jpp.2018.5.02>

GLOSARIO

AC: ayuno completo en días alternos

ADA: Asociación Estadounidense de Diabetes (*American Diabetes Association*)

AI: ayuno intermitente

AMPK: proteína quinasa activada por AMP

AP: ayuno parcial en días alternos

ATR: alimentación en tiempo restringido o alimentación restringida en el tiempo

AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

CHO: carbohidratos

cRCT: ensayo controlado aleatorizado cruzado

DMII: diabetes mellitus tipo 2

dDMII: duración de diabetes mellitus tipo II

DNSG: Grupo de Estudio sobre la Diabetes y la Alimentación

DPP4: dipeptidilpeptidasa tipo 4

EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes

ECNT: enfermedades crónicas no transmitibles

FMD: ayuno modificado o mimético prolongado

GA: glicemia en ayunas

GLUT4: proteínas transportadoras de glucosa tipo 4

GP: glicemia postpandrial

GS: glucógeno sintasa

GSK-3: glucógeno sintasa quinasa 3

HbA1c: hemoglobina glicosilada

HDL: lipoproteínas de alta densidad

HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina

IA: insulina en ayunas

IC: ingesta calórica

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IFG: alteración de la glicemia en ayunas

IMC: índice de masa corporal

IGT: intolerancia a la glucosa

LCD: dietas bajas en calorías

LDL: lipoproteínas de baja densidad

LIMC: lípidos intramiocelulares

ME: músculo esquelético

MER: dietas con restricción calórica media

NCT: ensayo no controlado

NR: no reporta

nRCT: ensayo controlado no aleatorizado

OHG: hipoglicemiantes orales

OMS: Organización Mundial de la Salud

PF: ayuno periódico o prolongado

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

RI: resistencia a la insulina

RC: restricción calórica

RCC: restricción calórica continua

RCT: ensayo controlado aleatorizado

Sulf: sulfonilureas

TC: tiempos de comida

TG: triglicéridos

TZD: tiazolidinedionas

TN: tratamiento nutricional

TNG: tolerancia normal a la glucosa

VLCD: dietas muy bajas en calorías

VLCDi: dieta muy baja en calorías e intermitente

ANEXOS

ANEXO 1. ZOTERO

INCLUIDOS - Zotero

File Edit View Tools Help

My Library

- Antecedentes
- Ayuno
- Definición y caract
- Diagnóstico
- DIALNET
- Discusión
- Epidemiología
- Estado nutricional
- Etiología
- Farmacología
- Fisiopatología
- GOOGLE
- INCLUIDOS
- Justificación
- Marco teórico
- Metodología

*Behavior Therapy

*Body Composition

*clinical trial

*Diabetes Mellitus, Type 2...

*Diet *Diet, Mediterranean

*Diet, Reducing

Title	Creator	Year	Info	Notes	Tags	Related
> Effects of intermittent fasting on health markers in those with ty...	Arnason et...	2017				
> Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restric...	Carter et al.	2018				
> Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sens...	Che et al.	2021				
> Effect of Ramadan fasting on anthropometric parameters and fo...	Khaled and...	2009				
> Metabolic alterations as a result of Ramadan fasting in non-insul...	Khatib and...	2004				
Manchester Intermittent versus Daily Diet App Study (MIDDAS): ...	McDiarmid...	2022				
Comparison of Structured Nutrition Therapy for Ramadan with S...	Mohd Yus...	2020				
> Time-Restricted Eating as a Nutrition Strategy for Individuals wit...	Parr et al.	2020				
> Effects of intermittent very-low calorie diet on glycemic control a...	Umphonsa...	2022				
> A prospective assessment of dietary patterns in Muslim subjects ...	Vasan et al.	2012				
> The effect of short periods of caloric restriction on weight loss a...	Williams et...	1998				
> Fasting during Ramadan and Associated Changes in Glycaemia, ...	Yeoh et al.	2015				

Item Type Journal Article

Title Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study

- Author Arnason, Terra G
- Author Bowen, Matthew W
- Author Mansell, Kerry D

(...) Abstract AIM To determine the short-te...
Publication World Journal of Diabetes

Volume 8
Issue 4
Pages 154-164
Date 2017-4-15 y m d
Series

Series Title
Series Text

Journal Abbr World J Diabetes

Language
DOI 10.4239/wjd.v8.i4.154
ISSN 1948-9358

Short Title Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes

URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/...>
Accessed 2/6/2022, 11:56:08 PM

ANEXO 2. LIBRO EXCEL: HOJA 1, ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN PUBMED

Estrategia de búsqueda								
Base de datos	PubMed							
Resultados del primer filtrado (automatizado) por bases de datos								
	Búsqueda #	1	2	3	4	5	6	
	Fecha de búsqueda	6/1/2022	6/1/2022	6/1/2022	6/1/2022			
	Palabras clave	"diabetes" AND "intermittent" AND "fasting"	"diabetes" AND "intermittent" AND "diet"	"diabetes" AND "time-restricted"	"diabetes" AND "ramadan"			
1	subTotal	400	293	123	660		TOTAL 1476	
	Filtros aplicados	NOT ((systematic review[Publication Type]) OR (review[Publicatio	NOT ((systematic review[Publication Type]) OR (review[Publicatio	NOT ((systematic review[Publication Type]) OR (review[Publicatio	NOT ((systematic review[Publication Type]) OR (review[Publicatio			
2	subTotal	190	117	48	457			
	Limites aplicados	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno			
3	subTotal	190	117	48	457		TOTAL	
4	Registros duplicados	1	66	12	18		97	
5(1-3)	Total de registros inelegibles por herramientas de automatización	210	176	75	203	0	0	
6(1-5-4)	Total de registros para examinación	189	51	36	439	0	0	
Resultados de segundo filtrado manual por título y abstract								
	Criterio de exclusión/ Búsqueda #	1	2	3	4	5	6	
		# artículos						TOTAL
7 (Preg. #1)	Idioma	0	0	0	12			
8 (Preg. #2)	Tipo de intervención/exposición	110	44	12	73			
9 (Preg. #3)	Objetivo de estudio	0	0	0	129			
9 (Preg. #4)	Tipo de especie	5	0	3	1			
10 (Preg. #5)	Tipo de población	38	4	20	52			
11 (Preg. #6)	Tipo de estudio: protocolo	4	0	0	0			
12 (Preg. #7)	Tipo de estudio: fuente secundaria	11	0	0	57			
13 (Preg. #8)	Ausencia de valor bioquímico	1	0	0	11			
6	Total de registros examinados	189	51	36	439	0	0	
14 (SUMA 7-13)	Total de registros excluidos	169	48	35	335	0	0	
15 (6-14)	Publicaciones buscadas para su recuperación	20	3	1	104	0	0	

ANEXO 3. LIBRO EXCEL: HOJA 6, SUMA DE DATOS DE FILTRADOS

Estrategia de búsqueda

Todas las bases de datos

Resultados del primer filtrado (automatizado) por bases de datos

	PubMed	ScienceDirect	Dialnet	SciELO	Google Scholar	TOTAL
Total de registros identificados	1476	45444	31	5	294090	341046
Suma de registros duplicados	97	145	3	3	98	346
Total de registros inelegibles por herramientas de automatización	664	45237	13	0	293931	339845
Total de registros para examinación	715	62	15	2	61	855

Resultados de segundo filtrado manual por título y abstract

	Criterio de exclusión	PubMed	ScienceDirect	Dialnet	SciELO	Google Scholar	TOTAL
7 (Preg. #1)	Idioma	12	8	2	0	1	23
8 (Preg. #2)	Tipo de intervención/exposición	239	13	3	2	1	258
9 (Preg. #3)	Tipo de especie	9	18	0	0	4	31
10 (Preg. #4)	Tipo de población	114	7	1	0	3	125
11 (Preg. #5)	Tipo de estudio: protocolo	4	0	0	0	1	5
12 (Preg. #6)	Tipo de estudio: fuente secundaria	68	5	9	0	42	124
13 (Preg. #7)	Ausencia de valor bioquímico	12	0	0	0	0	12
6	Total de registros examinados	715	62	15	2	61	855
14 (SUMA 7-13)	Total de registros excluidos	587	60	15	2	55	719
15 (6-14)	Publicaciones buscadas para su recuperación	128	2	0	0	6	136

Resultados del tercer filtrado por lectura del texto completo

16	Publicaciones no recuperadas	41					
17 (H15-16)	Publicaciones evaluadas para decidir su elegibilidad	95					
	Criterio de exclusión	# artículos					
18 (Preg. #1)	Idioma	1					
19 (Preg. #2)	Tipo de población	14					
20 (Preg. #3)	Ausencia de AI	2					
21 (Preg. #4)	Presencia de PF	2					
22 (Preg. #5)	Ausencia de valores bioquímicos pre-AI	6					
23 (Preg. #6)	Ausencia de valores bioquímicos post-AI	11					
24 (suma 18-23)	Ausencia de ingesta calórica	47					
26 (resta 17-24)	Total de publicaciones excluidas	83					
	Total de estudios incluidos en la revisión	12					

ANEXO 4. LIBRO EXCEL: HOJA 7, CUESTIONARIO PARA EL SEGUNDO FILTRADO

Cuestionario para el segundo filtrado manual por título y abstract			
Q#	Criterio inclusión/exclusión	Pregunta	Respuesta Neutral (pasa a siguiente preg. = 1) Excluido (0)
1	Idioma	¿El artículo está en idioma español o inglés?	Si 1
			No 0 Excluido
2	Tipo de intervención/exposición	¿La intervención/exposición es el ayuno intermitente o ATR?	Si 1
			No esta claro 1
3	Objetivo de estudio	¿El objetivo del estudio es: la asignación de un medicamento (RCT) o hospitalizaciones o la aplicación de un cuestionario de conocimiento, percepción o satisfacción?	No 0
			No esta claro 1
4	Tipo de especie	¿Estudio es en humanos?	Si 1
			No esta claro 1
5	Tipo de población	¿Estudio incluye a sujetos con DMII?	No 0
			No esta claro 1
6	Tipo de estudio: protocolo	¿Es el protocolo de una investigación?	No 0
			No 1
7	Tipo de estudio: fuente secundaria	¿Artículo es una fuente primaria: ensayos controlados aleatorizados, ensayos aleatorizados cruzados, ensayo clínico aleatorizado por conglomerados, ensayos clínicos controlados no aleatorizados, reportes de casos y serie de casos, estudios cohorte, ensayos no controlados estudios transversales, estudios pre-post y estudios de casos y controles?	Si 1
			No 0 Excluido
8	Ausencia de valor bioquímico	¿Estudio reporta al menos un valor bioquímico?	Si 1 Pasa a 3er filtrado
			No esta claro 1 Pasa a 3er filtrado
			No 0 Excluido

ANEXO 5. LIBRO EXCEL: HOJA 8, CUESTIONARIO PARA EL TERCER FILTRADO

Cuestionario para el tercer filtrado manual por texto completo				
Si el estudio contiene más de una fase o grupo de intervención dietética, se completa el cuestionario para cada fase o grupo.				
Q#	Criterio inclusión/exclusión	Pregunta	Respuesta	Neutral (pasa a siguiente preg. = 1) Excluido (0)
1	Tipo de población	¿Estudio tiene un grupo diferenciado de DMII?	Si 1	
			No 0	Excluido
2	Ausencia de AI	¿Durante el periodo de estudio hay una restricción en el horario (hrs) o la frecuencia (días) de la ingesta de alimentos?	Si 1	
			No 0	Excluido
3	Presencia de PF	¿Hay PF (VLCD \geq 48 hrs)?	No 1	
			Si 0	Excluido
4	Ausencia de valores bioquímicos pre-AI	¿Se reportan los valores bioquímicos iniciales o antes del periodo de AI?	Si 1	
			No 0	Excluido
5	Ausencia de valores bioquímicos post-AI	¿Se reportan los valores bioquímicos después del periodo de AI?	Si 1	
			No 0	Excluido
6	Ausencia de Ingesta calórica	¿Se midió la ingesta calórica en días de alimentación y/o RC?	Si 1	Estudio incluido en la revisión
			No 0	Excluido

ANEXO 6. LIBRO EXCEL: HOJA 9, EXTRACCIÓN DE DATOS

	Autor/año			
	Tipo de estudio			
	Población total (N)			
	Población y nombre del grupo (n)			
Datos sociodemográficos	Edad			
	Sexo			
	Ubicación geográfica (País)			
	IMC (kg/m ²)			
Estado nutricional	CA (cm)			
	Duración DMII (años)			
	Tratamiento Farmacológico (%)			
	Duración del ayuno o RC (hrs)			
Ayuno intermitente	Frecuencia ayuno (días/semana)			
	Horario ayuno (hrs)			
	Ingesta calórica día ayuno o RC (Cambio (↑ o ↓) %)			
	TC en días de ayuno o RC			
	Ingesta día alimentación (kcal/día)			
	Prescripción dietética			
	Distribución de macronutrientes %CHO, %Prot., %Grasas, %Gsat., %CHOsimples, Fibra g			
	Duración de AI (Semanas)			
	Metas terapéuticas	Peso (Cambio (↑ o ↓) %)		
		GA (Cambio (↑ o ↓) mmol/L)		
IA (Cambio (↑ o ↓) mIU/L)				
HOMA-IR (Cambio (↑ o ↓) %)				
HbA1c (Cambio (↑ o ↓) %)				
LDL (Cambio (↑ o ↓) mmol/L)				
HDL (Cambio (↑ o ↓) mmol/L)				
TG (Cambio (↑ o ↓) mmol/L)				
Nivel de evidencia	A, B, C, D			

ANEXO 7. DECLARACIÓN JURADA

DECLARACIÓN JURADA

Yo Laura Álvarez del Castillo Louviera, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 113810351 egresado de la carrera de Nutrición de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura en Nutrición, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: Efectos del ayuno intermitente en los valores bioquímicos de sujetos con diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática

_____ es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

En fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los veve días del mes de septiembre del año dos mil veintidos.

Laura Álvarez
Firma del estudiante
Cédula: 113810351

ANEXO 8. CARTAS DE APROBACIÓN

Heredia 5 de agosto, 2022

Departamento de registro

Carrera de Nutrición

Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante LAURA ÁLVAREZ DEL CASTILLO GUEVARA, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **EFFECTOS DEL AYUNO INTERMITENTE EN LOS VALORES BIOQUÍMICOS DE SUJETOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Nutrición.

He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación: antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones. Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación

a)	Originalidad del tema	10	10
b)	Cumplimiento de entrega de avances	20	20
c)	Coherencia entre los objetivos, los instrumentos aplicados y los resultados de la investigación	30	30
d)	Relevancia de las conclusiones y recomendaciones	20	20
e)	Calidad, detalle del marco teórico	20	20
	TOTAL		100

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura

Atentamente,

Lic. Andrea Calvo Castillo.

1-1532-0053

CNP: 2906-20.



CARTA DEL LECTOR

30 de noviembre del 2022

Sres.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

La estudiante Laura Alvarez Del Castillo Guevara cédula de identidad número 1 1381 0351, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de Tesis "Efectos del Ayuno Intermitente en los valores Bioquímicos de sujetos con Diabetes Mellitus Tipo 2: Una Revisión Sistemática ", el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura.

En mi calidad de lector, he verificado que se han hecho las correcciones indicadas durante el proceso y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Por lo tanto, se avala el traslado al siguiente proceso.

Atentamente,



MBA. Yveleny Chacón Sandí
1-1087-0860
Código Colegio Profesional 251-10

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT)
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA DE LOS
TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 2 de diciembre del 2022

Señores:
Universidad Hispanoamericana
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Laura Álvarez del Castillo Guevara con número de identificación 1-1381-0351 autor (a) del trabajo de graduación titulado EFECTOS DEL AYUNO INTERMITENTE EN LOS VALORES BIOQUÍMICOS DE SUJETOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Licenciatura en Nutrición; Si autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,

 113810351
Firma y Documento de Identidad