

[r e v i s i ó n]

Ayuno intermitente en las enfermedades metabólicas y su aplicación en la práctica clínica

Intermittent fasting in metabolic diseases and its application in clinical practice

Beatriz Lardiés Sánchez

Facultativo Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Palabras clave

Ayuno intermitente, enfermedades metabólicas, clínica.

>>RESUMEN

El ayuno intermitente ha cobrado un especial interés creciente en los últimos años, convirtiéndose en una estrategia dietética más y una herramienta de gran utilidad para lograr la pérdida de peso como objetivo principal en determinados pacientes con obesidad, pero también por los posibles efectos beneficiosos que se han observado en recientes estudios realizados en algunas patologías como la diabetes tipo 2, la enfermedad metabólica hepática, la dislipemia, o los cambios favorables que puede producir en la microbiota intestinal. En este artículo se revisa la evidencia científica más reciente sobre su utilidad en el manejo de estas enfermedades metabólicas, y se dan recomendaciones para su aplicación en nuestra práctica clínica diaria, con el objetivo de optimizar la selección de pacientes que pueden ser candidatos para ponerlo en práctica, los posibles efectos secundarios que puede ocasionar, y tratar de mejorar la adherencia a largo plazo, que actualmente es el mayor desafío. Hay que tener en cuenta que, si bien los datos de estudios en animales y poblaciones clínicas pequeñas son alentadores y se objetivan cambios rápidos y favorables en biomarcadores metabólicos y en cuanto a la pérdida de peso, se necesitan ensayos clínicos con un mayor tamaño muestral, realizados en humanos, que sean más prolongados en el tiempo, y que además evalúen aspectos como la tolerabilidad y la eficacia sostenida en el tiempo, el grado de restricción energética necesaria en los días de ayuno y el tiempo de ayuno óptimo.

Nutr Clin Med 2023; XVII (3): 199-206

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5127

Key words

Intermittent fasting, metabolic disease, clinical.

<<ABSTRACT

Intermittent fasting has gained special growing interest in recent years, becoming one more dietary strategy and a very useful tool to achieve weight loss as the main objective in certain patients with obesity, but also due to the

Correspondencia

Beatriz Lardiés Sánchez
Email: bealardies@gmail.com

possible beneficial effects that have been observed in recent studies carried out in some pathologies such as type 2 diabetes, metabolic liver disease, dyslipidemia, or the favorable changes that it can produce in gut microbiota. In this article, the most recent scientific evidence on its usefulness in the management of these metabolic diseases is reviewed, and recommendations are given for its application in our daily clinical practice, with the aim of optimizing the selection of patients, the possible side effects, and try to improve adherence in the long term, which is currently the greatest challenge. It must be taken into account that, although data from studies in animals and small clinical populations are encouraging and favorable changes in metabolic biomarkers and weight loss are observed, clinical trials with a larger sample size are needed. They should be performed in humans, being longer in time, and they should also evaluate aspects such as tolerability and sustained efficacy over time, the degree of energy restriction necessary on fasting days, and the optimal fasting time.

Nutr Clin Med 2023; XVII (3): 199-206

DOI: 10.7400/NCM.2023.17.3.5127

>>AYUNO INTERMITENTE: CONCEPTO Y BASE FISIOLÓGICA

El ayuno intermitente (AI) es un patrón alimentario o enfoque dietético que consiste en alternar períodos de ayuno (abstención del consumo de alimentos) con períodos de ingesta, que se realiza de forma más o menos estructurada, y que se viene utilizando en los últimos años como una estrategia o herramienta más para lograr la pérdida de peso.

La premisa básica del ayuno es promover cambios en las vías metabólicas, los procesos celulares y las secreciones hormonales. Tras 12 a 14 horas de ayuno, se produce un agotamiento de las reservas de glucógeno hepático y un descenso > 20 % en la glucosa sérica, produciéndose la movilización de ácidos grasos y la formación de cuerpos cetónicos en el hígado, que van a ser utilizados como sustrato energético en muchos tejidos durante el ayuno, especialmente el cerebro. El organismo responde al AI minimizando los procesos anabólicos (síntesis, crecimiento y reproducción), favoreciendo los sistemas de mantenimiento y reparación, mejorando la resistencia al estrés, reciclando moléculas dañadas, estimulando la biogénesis mitocondrial y promoviendo la supervivencia celular¹.

Las principales respuestas fisiológicas del ayuno sobre los indicadores de salud incluyen una mayor sensibilidad a la insulina y descenso de presión arterial, grasa corporal, glucosa, lípidos aterogénicos e inflamación^{1,2}.

Respecto a las alteraciones metabólicas que produce el AI (figura 1), la restricción de energía durante 10-14 horas o más da como resultado el agotamiento de las reservas de glucógeno hepático y la hidrólisis de triglicéridos a ácidos grasos libres (AGL) en los adipocitos. Estos AGL liberados en la circulación se transportan a los hepatocitos, donde producen los cuerpos cetónicos acetoacetato y beta-hidroxibutirato. Los AGL también activan los factores de transcripción del receptor activado por proliferador de peroxisomas (PPAR α) y el factor de transcripción activador 4, lo que resulta en la producción y liberación del factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21), una proteína con efectos generalizados en todas las células del cuerpo y cerebro. Los niveles reducidos de glucosa y aminoácidos durante el ayuno dan como resultado una actividad reducida de la vía mTOR y una regulación ascendente de la autofagia. Además, la restricción energética estimula la biogénesis mitocondrial y el desacoplamiento mitocondrial.

>>MODALIDADES DE AYUNO INTERMITENTE

Existen múltiples modalidades de AI (o también llamado restricción calórica intermitente), siendo las más frecuentes las que se adjuntan en la tabla I.

Resulta fundamental adaptar la estrategia del AI al estilo de vida de cada persona, es decir, individualizar la alternativa de ayuno más adecuada en cada caso concreto.

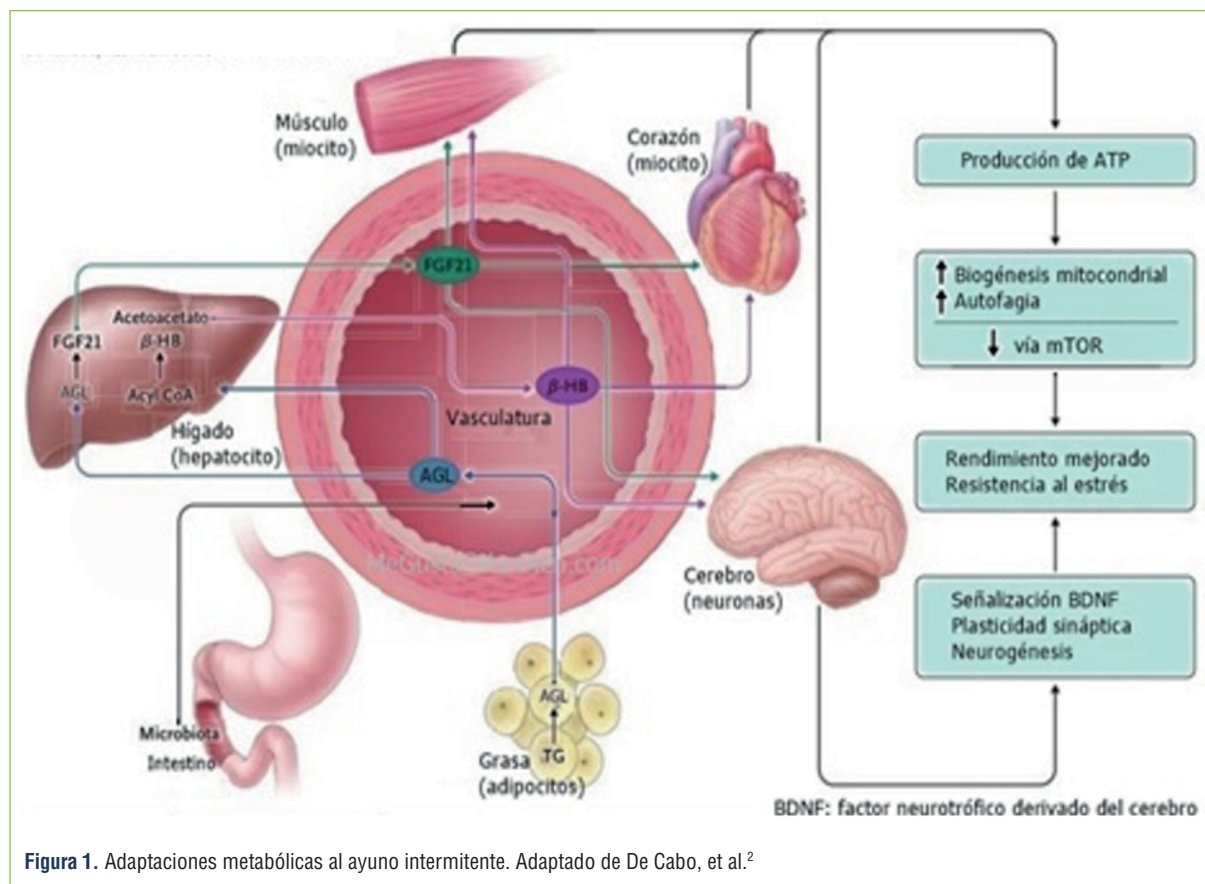


Figura 1. Adaptaciones metabólicas al ayuno intermitente. Adaptado de De Cabo, et al.²

TABLA I. MODALIDADES DE AYUNO INTERMITENTE			
Protocolo	Frecuencia	Duración del ayuno	Consideraciones adicionales
Alimentación restringida en el tiempo	Todos los días	16 h	La más frecuente en los estudios. La alimentación ocurre durante las otras 8 h del día
Ayuno a días alternos	Día sí, día no	24 h	El día de "ayuno" se consumen como máximo unas 500 kcal
Ayuno periódico o dieta 5:2	Dos veces a la semana	24 h	Dos días de ayuno (máximo de 500 kcal / día) y resto de días comer <i>ad libitum</i> . Los dos días no tienen que ser consecutivos
Ayuno religioso o espiritual (como el del Ramadán)	Entre 29-30 días al año	De 10 a 15 h	No se ingieren alimentos desde la salida del sol hasta su puesta

>> BENEFICIOS METABÓLICOS ATRIBUIDOS AL AYUNO INTERMITENTE¹

La mayoría de los estudios sobre el AI se han centrado en la pérdida de peso como objetivo principal, pero también se han observado posibles efectos beneficiosos en:

- Resistencia insulínica.
- Dislipemia, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares.
- Obesidad (con descenso de peso y grasa sobre todo abdominal, por disminución del tiempo

de ingesta, y por regulación del hambre y la saciedad a través de la regulación de la leptina).

- Contribución a la regulación de la microbiota intestinal (digestiones, crecimiento bacteriano, etc.).
- Mejoría del proceso de envejecimiento: activación de rutas metabólicas que mejoran la resistencia al estrés metabólico-oxidativo y la reparación celular.
- Favorece la autofagia.
- Restaura la homeostasis y mejora los mecanismos antiinflamatorios.
- Además, también implica un ahorro de tiempo en preparación de comidas.

A raíz de un artículo de revisión publicado en diciembre de 2019 en la revista *New England Journal of Medicine*², el AI emerge como una estrategia potencialmente sostenible no solo para lograr el control de la obesidad y la diabetes, sino que se subrayan posibles efectos preclínicos y en ensayos clínicos en obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular, cáncer, trastornos neurológicos, insulinoresistencia, dislipemia, hipertensión arterial e inflamación.

Posteriormente, han sido numerosos los estudios que se han realizado sobre los efectos del AI con respecto a mejoras en la composición corporal y la salud metabólica, si bien la mayoría de los datos hasta la fecha provienen de estudios en animales (ratones), y muestran una gran heterogeneidad en los tipos de ayuno, la duración, los grupos control, son de tamaño muestral pequeño, etc.^{3,4}.

>> EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE EL AYUNO INTERMITENTE

Sobrepeso y obesidad

La revisión sistemática y metaanálisis de Pellegrini et al.⁴ resumió la evidencia más reciente sobre el efecto de la alimentación con restricción de tiempo (TRF) en la pérdida de peso y las variables cardiometabólicas en comparación con los regímenes de tiempo sin restricción. Incluyó cinco ensayos clínicos y seis observacionales, con

un total de 485 sujetos, tiempo de ayuno de entre 12-20 horas de ayuno / día, y una duración de los estudios de entre 4 a 8 semanas.

Se objetivó que la TRF tenía un efecto superior en cuanto a la pérdida de peso en comparación con los enfoques sin restricciones de tiempo, y que existía una asociación inversa entre el TRF y la masa libre de grasa en estudios observacionales (-1,33 kg; $p = 0,03$), así como una disminución global significativa en la glucosa en ayunas con los regímenes de TRF (363 sujetos). A pesar de esto, concluía que se necesitan ensayos clínicos a largo plazo bien diseñados para establecer conclusiones definitivas.

En otra revisión sistemática y metaanálisis⁵, el objetivo fue evaluar la efectividad del AI para disminuir el índice de masa corporal (IMC) y el metabolismo de la glucosa en población sin diabetes. Se seleccionaron 12 artículos, con un total de 545 participantes y una duración media de los estudios de 4-24 semanas. Como resultados, se observó que en comparación con la dieta control, el AI se asoció con una disminución significativa en el IMC, la glucosa en ayunas y la resistencia a la insulina. Además, la masa grasa tendió a disminuir en el grupo de AI, con aumento significativo de la adiponectina y descenso de la leptina.

En contraste con estos resultados, en 2022 se publicó un artículo en el *New England Journal of Medicine*⁶ cuyo objetivo fue comparar la eficacia de la alimentación restringida en el tiempo con restricción calórica versus la restricción calórica sola, en la reducción de peso y los factores de riesgo metabólicos en pacientes con sobrepeso u obesidad. Se incluyó a 118 pacientes que completaron 12 meses de seguimiento. Como resultados, en la pérdida de peso no hubo diferencias significativas entre los dos grupos a los 12 meses de seguimiento (-1,8 kg; $p = 0,11$), y tampoco se observaron diferencias en el perímetro abdominal, el IMC, la masa grasa, la masa magra, la tensión arterial y los factores de riesgo metabólico; concluyendo que un régimen de alimentación con restricción de tiempo no fue más beneficioso en comparación con la restricción calórica diaria en los parámetros comentados.

En el artículo de Stockman et al.⁷ se recogen numerosos estudios sobre AI, de los cuales la mayoría muestran algún grado de pérdida de peso (2,5-9,9 %), con pérdida de masa grasa asociada. Sin embargo, destaca que el protocolo, la duración y

las características basales de la población de los estudios son muy variables. Se plantean si la pérdida de peso se produce por el AI o por la intervención en sí, y objetivan tasas de abandono de la práctica de AI de hasta un 40 % de los pacientes. Por lo tanto, a pesar de la importancia estadística de los resultados de la pérdida de peso, la importancia clínica y la practicidad de mantener un régimen de AI puede ser cuestionable.

De esto puede deducirse que, para obtener beneficios en cuanto a pérdida de peso, se necesita restricción calórica, o al menos moderación, y pautas de dieta equilibrada, y que, frente a la dieta hipocalórica, el AI podría aportar mayores beneficios (disminución de la resistencia a la insulina, de grasa abdominal, etc.).

En otra revisión sistemática y metaanálisis⁸ en el que se comparaban los efectos de la restricción calórica intermitente y la restricción calórica continua, en adultos con sobrepeso y obesidad, no se objetivaron diferencias en los resultados antropométricos obtenidos en los dos grupos, si bien destacaban como limitaciones la gran heterogeneidad de los estudios, la calidad de la evidencia baja-moderada, y que se trate de estudios a corto plazo con tamaños muestrales pequeños, por lo que recomiendan diseñar y realizar nuevos estudios a largo plazo que mejoren la evidencia disponible. Tampoco se encontró evidencia de que la alimentación restringida en el tiempo, en ausencia de otras intervenciones, fuese más eficaz para perder peso ni que confiriera beneficios cardiometabólicos (como descenso de la hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] o glucemia) en el estudio TREAT (Time-Restricted EATting⁹).

Diabetes mellitus tipo 2

En cuanto al efecto del AI en pacientes con DM2, en el metaanálisis de Borgundvaag et al.¹⁰, se incluyeron siete estudios, con 338 participantes que tenían un IMC medio de 35,65 kg/m² y una HbA_{1c} inicial de 8,8 %. Con el AI, se observó una mayor reducción del peso corporal en -1,89 kg (intervalo de confianza [IC] 95 %: -2,91 a -0,86) en comparación con la dieta estándar, sin heterogeneidad entre estudios. La pérdida de peso adicional por AI era mayor a mayor IMC (> 36 kg/m²) y en estudios de menor duración (< 4 meses). El AI no se asoció con mayor reducción de la HbA_{1c} en comparación con una dieta

estándar (HbA_{1c} -0,11%; IC 95 % -0,38-0,17). Como conclusiones, el AI se asociaba con una mayor pérdida de peso en pacientes con DM2 en comparación con una dieta estándar, con impacto similar en el control glucémico.

En otro artículo de revisión¹¹ se concluye que el AI podría mejorar la sensibilidad a la insulina, probablemente a través de una combinación de pérdida de peso y “reprogramación metabólica” (disminución de resistencia a insulina y cambios en niveles de leptina y adiponectina). Cabe destacar los resultados comentados del ensayo clínico de Carter et al.¹², que incluyó 137 adultos con DM2 que se dividieron en dos grupos: restricción energética intermitente (500-600 kcal/día durante 2 días a la semana y dieta normal resto) *versus* restricción energética continua (1.200-1.500 kcal/día), en los que en un plazo de 12 meses se observaron descensos similares en los niveles de HbA_{1c}, si bien se objetivó una mayor reducción de peso con el AI.

Enfermedad del hígado graso asociada con el metabolismo MAFLD

La revisión sistemática de Yin et al.¹³ fue la primera en evaluar la efectividad del AI en pérdida de peso y mejora de parámetros relacionados con la función hepática en pacientes con enfermedad metabólica hepática. En los 417 pacientes incluidos, se observaron diferencias significativas en el peso corporal, IMC, y transaminasas ALT y AST entre el grupo de control en comparación con el de ayuno, mientras que no hubo diferencias en los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y el índice HOMA. Concluyen que el AI es beneficioso para el control del peso y la mejora de las enzimas hepáticas, pero la viabilidad y la seguridad a largo plazo del AI se deben realizar en estudios adicionales. Además, atribuyen la mejoría de los niveles de ALT y AST a través del ayuno al descenso del peso y del IMC.

Por otro lado, en la revisión sistemática de Rózański et al.¹⁴, se recogen estudios en los que con el ayuno se producía una disminución estadísticamente significativa de los niveles de AST y ALT, asociado a descenso de peso, masa grasa y perímetro abdominal, y en la revisión de Lavalle et al.¹⁵, destacan el potencial del AI para revertir la inflamación y la disfunción metabólica asociada a la enfermedad hepática metabólica.

Microbiota intestinal y metabolismo

La microbiota intestinal tiene funciones inmunológicas, nutricionales y metabólicas, y participa en el mantenimiento de la homeostasis intestinal del huésped. En personas con obesidad, existe un predominio de *Firmicutes/Bacteroidetes*, mayor abundancia de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y menor abundancia de *Akkermansia muciniphila* (también en DM2), por lo que se ha planteado si el AI puede mejorar este perfil de la microbiota y de esta manera influir en el estado metabólico del paciente¹⁶.

De acuerdo con la revisión sistemática de Angoorani et al. de 2021¹⁷, en la que se incluyeron estudios con modelos animales (20) y humanos (11), la restricción energética parece inducir cambios en la microbiota intestinal que aliviarían determinadas complicaciones metabólicas, y que eran variables según la modalidad de ayuno. Por ejemplo, el ayuno del Ramadán mejoraba los parámetros de salud a través de cambios positivos en la microbiota intestinal, incluida la regulación positiva de *A. muciniphila*, *B. fragilis*, *Bacteroides* y *Lachnospiraceae* productoras de ácido butírico, así como la tendencia decreciente en la abundancia de *Firmicutes* (asociado con la obesidad) y *Enterobacteriaceae* (relacionada con la disminución de la permeabilidad intestinal).

Otros factores de riesgo cardiometabólicos

En el metaanálisis de Yuan et al.¹⁸, con el AI se objetivó descenso de la glucosa en ayunas en 0,15 mmol/l (IC 95 %: -0,23; -0,06), de la HbA_{1c} en 0,08 (IC 95 %: -0,25; -0,10), de los niveles de insulina en 13,25 UI (IC 95 %: -16,69; -9,82), del índice HOMA-IR en 0,31 (IC 95 %: -0,44; -0,19), del IMC en 0,8 kg/m² (IC 95 %: -1,32; -0,28), del peso corporal en 1,87 kg (IC 95 %: -2,67; -1,07), y de la circunferencia de la cintura en 2,08 cm (IC 95 %: -3,06; -1,10), además de reducción de parámetros lipídicos como el colesterol total en 0,32 mmol/l, del LDL 0,22 mmol/l y de los triglicéridos en 0,04 mmol/L. Como limitaciones de los resultados, la gran variación en tipos de ayuno y etnias, y apuntan a la necesidad de comparaciones más estratificadas basadas en la enfermedad, el origen étnico, el tipo de intervención y la duración de la intervención.

Por otro lado, en el metaanálisis de Yang et al.¹⁹, se observó una reducción estadísticamente signifi-

cativa en los siguientes parámetros: peso corporal (-1,78 kg), circunferencia cintura (-1,19 cm), masa grasa (-1,26 kg), IMC (-0,58 kg/m²), presión arterial sistólica (-2,14 mmHg) y diastólica (-1,38 mmHg), glucemia en ayunas (-0,053 mmol/l), insulina en ayunas (-0,8 mUI/l), resistencia a la insulina (-0,21), colesterol total (-0,10 mmol/l) y triglicéridos (-0,09 mmol/l); sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de LDL, HDL y HbA_{1c}.

>> ¿ES EL AYUNO INTERMITENTE UNA HERRAMIENTA QUE PUEDE RECOMENDARSE A TODO EL MUNDO?

Hay que tener en cuenta que no siempre está indicado o no se tolera adecuadamente. Si no se realiza de manera correcta, puede acarrear déficit nutricionales y consecuencias para la salud. Además, puede conducir a superávit calórico si se ingieren más calorías de las debidas en la ventana de comida. Por ello, se debe personalizar la estrategia según las características y objetivos del paciente. Es decir, para que realmente sea beneficioso para la salud y se consiga una correcta pérdida de peso, debe realizarse bajo la supervisión de un profesional.

>> ¿A QUIÉN NO RECOMENDAR EL AYUNO INTERMITENTE?

- Mujeres embarazadas y durante el período de lactancia.
- Ancianos.
- Durante la infancia y adolescencia, con especial hincapié en el riesgo de incitar o encubrir un trastorno de conducta alimentaria como la anorexia o la bulimia (hay que tener cuidado en poblaciones más vulnerables).
- Patologías graves, incluyendo pacientes hospitalizados, dado que en ellos es frecuente la aparición de desnutrición.
- Personas con trastornos metabólicos descompensados, con estrés-ansiedad por ingestas, etc.

>> POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DEL AYUNO INTERMITENTE

Sensación de hambre, irritabilidad, cefalea, halitosis, astenia, mareos, sensación de frío, falta de concentración, debilidad, trastornos del sueño, estreñimiento o bien diarrea. Generalmente son leves, clínicamente aceptables, ceden con el tiempo, pero hay que informar al paciente.

>> RECOMENDACIONES PRÁCTICAS SOBRE EL AYUNO INTERMITENTE PARA SU MANEJO EN LA CONSULTA

¿Se puede ingerir algo durante el período de ayuno?

- Líquidos sin calorías, priorizando el agua: importante adecuada hidratación.
- Es posible tomar café y té sin azúcar.

¿Existe algún horario mejor para hacer ayuno?

- Lo más sencillo: alargar el ayuno nocturno (cenar antes / desayunar más tarde).
- Comenzar con ayuno 12/12 e ir ampliando la ventana de ayuno.

¿Qué comer durante el período ventana de alimentación?

- Para aprovechar al máximo los beneficios: ingesta equilibrada, sin excesos, evitando la comida procesada.
- Patrón de dieta mediterránea.
- Si el objetivo es la pérdida de peso: restringir 300-700 kcal.

¿Con qué alimentos es mejor “romper” el ayuno?

- Proteína magra fácil de digerir (carne blanca, pescado), en combinación con verduras o vegetales cocinados, y como fuente de grasa: aceite de oliva.
- Alimentos de bajo índice glucémico que no disparen los niveles de insulina.
- Sobre todo evitar ultraprocesados e hidratos de carbono de absorción rápida.

>> DIFICULTADES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Las pautas de alimentación con 5-6 comidas al día están muy arraigadas en nuestra cultura.
- La adherencia a largo plazo es un desafío.

>> CONCLUSIONES

- Si bien los datos de estudios de AI en animales y en poblaciones clínicas pequeñas son alentadores y se objetivan cambios rápidos y favorables en biomarcadores metabólicos y en pérdida de peso, se necesitan ensayos clínicos más prolongados en el tiempo y en humanos, con las siguientes consideraciones:
 - Evaluar la tolerabilidad y eficacia sostenida en el tiempo.
 - Grado de restricción energética necesaria en los días de ayuno.
 - Definir el tiempo de ayuno óptimo.
 - Con un mayor tamaño muestral.
- La pérdida de peso puede ser superior en comparación con restricción calórica continua.
- Tener en cuenta el riesgo para poblaciones específicas como niños, ancianos, personas con trastornos de la conducta alimentaria, etc.

Incluso con las anteriores limitaciones, puede ser una estrategia útil en determinados pacientes con obesidad, DM2 o síndrome metabólico.

A corto plazo, podría utilizarse para promover una mayor pérdida de peso y podría ser un impulso. A largo plazo, la adherencia es el factor que más va a condicionar: el cumplimiento a largo plazo es un desafío.

No tiene por qué generar desequilibrios nutricionales relevantes, pero se debe proporcionar asesoramiento y educación alimentaria para cubrir las necesidades nutricionales y evitar deficiencias.

Es importante informar al paciente de los posibles efectos adversos que puede experimentar con el ayuno.

Declaración de conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Canicoba ME. Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2020; 3(2).
2. De Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019;381:2541-51.
3. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*. 2022;14(3):631.
4. Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, Ponzio V, Goitre I, Ciccone G, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):17-33. DOI: 10.1007/s11154-019-09524-w
5. Cho Y, Hong N, Kim KW, Cho SJ, Lee M, Lee YH, et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10):1645.
6. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wie X, Zhang P, et al. Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med*. 2022;386:1495-504.
7. Stockman MC, Thomas D, Burke J, Apovian CM. Intermittent Fasting: Is the Wait Worth the Weight? *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):172-85.
8. Wang J, Wang F, Chen H, Liu L, Zhang S, Luo W, et al. Comparison of the Effects of Intermittent Energy Restriction and Continuous Energy Restriction among Adults with Overweight or Obesity: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*. 2022;14(11):2315.
9. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1491-9.
10. Borgundvaag E, Mak J, Kramer CK. Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):902-11.
11. Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021;7(1):3.
12. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1(3):e180756.
13. Yin C, Li Z, Xiang Y, Peng H, Yang P, Yuan S, et al. Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2021;2;8:709683.
14. Rózański G, Pheby D, Newton JL, Murovska M, Zalewski P, Słomko J. Effect of Different Types of Intermittent Fasting on Biochemical and Anthropometric Parameters among Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;14(1):91.
15. Lavalley CM, Bruno A, Ma C, Raman M. The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(21):4655.
16. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab*. 2017;26(4):672-85.
17. Angoorani P, Ejtahed HS, Hasani-Ranjbar S, Siadat SD, Soroush AR, Larijani B. Gut microbiota modulation as a possible mediating mechanism for fasting-induced alleviation of metabolic complications: a systematic review. *Nutr Metab (Lond)*. 2021;18(1):105.
18. Yuan X, Wang J, Yang S, Gao M, Cao L, Li X, et al. Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Int J Endocrinol*. 2022;6999907.
19. Yang F, Liu C, Liu X, Pan X, Li X, Tian L, et al. Effect of Epidemic Intermittent Fasting on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2021;18;8:669325.