

POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL AYUNO INTERMITENTE EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE EN DIABETES TIPO II

AUTOR: ESTHER CONCEPCIÓN GARCÍA VEGA
TUTOR: JAVIER RAFAEL CASTRO HERNÁNDEZ

ÁREA DE CONOCIMIENTO: ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA
HUMANA



ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 <i>Inflamación y obesidad.....</i>	<i>3</i>
1.2 <i>Diabetes mellitus tipo II.....</i>	<i>4</i>
1.3 <i>Modulación de la homeostasis de la glucosa asociada a la inflamación por la dieta</i>	<i>4</i>
1.4 <i>Resistencia insulínica</i>	<i>5</i>
1.5 <i>El ayuno como estrategia terapéutica.....</i>	<i>6</i>
2. HIPÓTESIS	8
3. OBJETIVOS	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
5.1 <i>Ayuno y marcadores de inflamación.....</i>	<i>8</i>
5.2 <i>Ayuno como estrategia de mejora a la resistencia a la insulina en la diabetes tipo II</i>	<i>10</i>
5.3 <i>Consideraciones a tener en cuenta en el tratamiento diabético mediante el empleo concomitante de un antidiabético y el ayuno intermitente.....</i>	<i>12</i>
6. CONCLUSIONES	14
7. BIBLIOGRAFÍA	15

RESUMEN

La pandemia de sobrepeso y obesidad es una de las mayores preocupaciones a nivel mundial. Existe una correlación entre peso corporal e inflamación crónica, y es por ello por lo que cada vez hay más evidencias que apuntan a que la reducción de esta inflamación puede ser una estrategia para prevenir el desarrollo de enfermedades, o incluso mejorar la eficacia farmacológica en el tratamiento de otras. En este trabajo hemos realizado una revisión bibliográfica para investigar la evidencia científica existente entre el uso de estrategias de ayuno y la mejora del tratamiento de enfermedades asociadas a la obesidad, como es el caso de la diabetes tipo II; así como su acción sobre la inflamación crónica asociada a estas enfermedades. Nuestros resultados indican que el ayuno podría ser una estrategia terapéutica eficaz para controlar las poblaciones de macrófagos infiltrados en diferentes tejidos y reducir de esta forma la liberación de citoquinas proinflamatorias. Este efecto antiinflamatorio puede tener un impacto favorable en pacientes con diabetes mellitus tipo II, aunque la realización del ayuno debe realizarse siempre bajo supervisión de un especialista. Son necesarios más estudios para entender los mecanismos que subyacen al ayuno en sus diferentes tipos y poder así adaptar la variedad de estrategias al paciente, disminuyendo la dosificación farmacológica si así lo requiriera. Nuestro trabajo pretende servir de base para el planteamiento de investigaciones futuras que tengan como objetivo la reducción de la inflamación en enfermedades asociadas al síndrome metabólico y el envejecimiento.

Palabras clave: Obesidad, Diabetes, Tratamiento, Insulina, Macrófago, Inflamación y Ayuno Intermitente.

ABSTRACT

The pandemic of overweight and obesity is a major global concern. There is a correlation between body weight and chronic inflammation, and that is why there is increasing evidence that the reduction of this inflammation may be a strategy to prevent the development of diseases, or even improve the pharmacological efficacy in the treatment of others. In this work we have carried out a literature review to investigate the existing scientific evidence between the use of fasting strategies and the improvement of the treatment of diseases associated with obesity, as is the case of type II diabetes; as well

as its action on chronic inflammation associated with these diseases. Our results indicate that fasting could be an effective therapeutic strategy to control macrophage populations infiltrating different tissues and thus reduce the release of proinflammatory cytokines. This anti-inflammatory effect may have a favorable impact in patients with type II diabetes mellitus, although fasting should always be performed under the supervision of a specialist. Further studies are needed to understand the mechanisms underlying fasting in its different types and thus be able to adapt the variety of strategies to the patient, decreasing the pharmacological dosage if required. Our work is intended to serve as a basis for future research aimed at reducing inflammation in diseases associated with metabolic syndrome and aging.

Keywords: Obesity, Diabetes, Treatment, Insulin, Macrophage, Inflammation, Intermittent fasting.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema importante de salud a nivel global, siendo ya calificada como una epidemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Mundialmente, la proporción de adultos que tienen sobrepeso ha aumentado del 28,8% al 36,9% en hombres, y del 29,8% al 38% en mujeres entre los años 1980 y 2013. Durante este periodo de tiempo, se ha observado un incremento de obesidad en niños y adolescentes de ambos sexos en países desarrollados y en vías de desarrollo (1). Según datos recogidos por el Estudio Nutricional de Población Española (ENPE) entre los años 2014 y 2015, la población adulta española con sobrepeso y obesidad entre 25 y 64 años alcanzó un 39,3%, siendo mayor en hombres (56,5%) que en mujeres (32,1%) (2).



Diagrama 1. La obesidad como epidemia.

La obesidad, asociada a trastornos de salud mental y peor calidad de vida, es conocida por ser el factor de riesgo de un gran número de patologías que son causa de muerte a nivel mundial, como son la diabetes, enfermedades cardíacas, ictus y varios tipos de cáncer (3). En este sentido, la obesidad está a su vez asociada a una inflamación denominada de bajo grado que contribuye a la aparición de diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer (4) (5). El tratamiento de la obesidad y enfermedades asociadas supone un elevado coste para los sistemas de salud, cuya media de gasto es un 30% superior en individuos obesos que en individuos con normopeso (6).

1.1 Inflamación y obesidad

Los monocitos / macrófagos son las primeras células del sistema inmunológico que emergen durante el desarrollo embrionario. Los monocitos embrionarios se infiltran en los órganos en desarrollo, donde se diferencian en macrófagos residentes de tejidos (7). Aunque los macrófagos son bien conocidos por sus funciones inmunes, existen datos suficientes que muestran su importancia en la regulación del microambiente hematopoyético, el metabolismo, la reparación tisular y la maduración del tejido embrionario (7). Para realizar estas funciones, los monocitos deben 1) activarse / polarizarse y 2) migrar / infiltrar el tejido diana o el foco inflamatorio. En este sentido, los macrófagos se clasifican en dos grandes subtipos en función de su activación / polarización: "clásicamente activados" (M1), implicados en el inicio y mantenimiento de la inflamación, por tanto, considerados proinflamatorios, y por otro lado, "alternativamente activados" (M2), que tienen propiedades antiinflamatorias y están involucrados en la homeostasis tisular (8).

Se han descrito varias condiciones fisiológicas que inducen una inflamación sistémica subclínica caracterizada por una infiltración de macrófagos exacerbada en varios tejidos. Las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, o el envejecimiento *per se*, presentan infiltración de macrófagos en uno o más tejidos (9) (10). Existe una infiltración significativa de macrófagos en el tejido graso en la obesidad (11) y la hiperglucemia (12). Esta infiltración es la principal causa del estado de inflamación de bajo grado que padecen los pacientes obesos (13).

1.2 Diabetes mellitus tipo II

Existe una larga lista de enfermedades para las cuales la obesidad supone un factor de riesgo, como son la hipertensión, las dislipemias o la diabetes. En este trabajo nos centraremos en la diabetes mellitus tipo II que es la causa más común de diabetes en el mundo.

La diabetes mellitus tipo II es la enfermedad crónica que ha sufrido un mayor incremento de casos en los últimos años (14), siendo la séptima causa de mortalidad mundial según la OMS (Organización Mundial de la Salud). Esta patología tiene como origen diversos factores ambientales, como el sobrepeso o una baja actividad física; situaciones que se han visto agravadas en la actualidad. Como consecuencia de ello, ha pasado de ser una enfermedad detectada meramente en adultos, a hacerse cada vez más frecuente en la niñez, donde se ha triplicado en los últimos 15 años (15).

De manera resumida, la diabetes mellitus tipo II se caracteriza por un mal funcionamiento de las células beta de los islotes pancreáticos encargadas de la secreción de insulina, presencia de resistencia insulínica periférica y un aumento de la producción de glucosa (gluconeogénesis) hepática.

Actualmente, el tratamiento de primera línea en pacientes obesos diabéticos tipo II no insulino dependientes es la metformina (biguanida) (16), que se prescribe como primera opción (en monoterapia) cuando el tratamiento dietético y la actividad física no son suficientes, o en combinación con sulfonilureas (ej. glibenclamida) cuando por sí solas no consiguen el efecto deseado. Diferentes estudios han probado que el uso de esta biguanida asociada a un cambio en el estilo de vida, no solo mejora la tolerancia a la glucosa, sino que también mejora la eficacia del fármaco, al inducir una reducción en la resistencia insulínica y en la síntesis excesiva de glucosa en el hígado (17) (18).

1.3 Modulación de la homeostasis de la glucosa asociada a la inflamación por la dieta

La hiperglucemia induce un efecto activador sobre los macrófagos, amplificando la migración de monocitos (19) y la producción de citocinas proinflamatorias (20). Un estudio halló que ratones, a las cuatro horas de ser alimentados tras un ayuno nocturno, recuperaron los niveles de monocitos circulantes. Este resultado demuestra que la

migración de monocitos de la médula ósea se activa después de la ingesta de alimentos (21). El consumo de alimentos aumenta el número de macrófagos infiltrados en el peritoneo que secretan IL-1 β , una citoquina proinflamatoria que promueve la recaptación de glucosa en los macrófagos y estimula la liberación de insulina por el páncreas (12). Por lo tanto, la frecuencia y el número de ingestas tiene un papel modulador de la inmunidad innata. Además, otros autores han encontrado que la IL-6 es la citoquina endocrina dominante tras un estrés agudo en ratones. Durante un estrés agudo, la IL-6 induce hiperglucemia vía gluconeogénesis hepática (22). La otra citoquina que se encuentra en el centro de la resistencia a la insulina es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estudios han encontrado que mayores niveles de TNF- α , citoquina producida principalmente por adipocitos y/o tejidos periféricos, promueven resistencia a la insulina y el desarrollo de la diabetes mellitus tipo II (23). Estos trabajos ponen de manifiesto la importancia que tiene el sistema inmune innato en la homeostasis de la glucosa.

1.4 Resistencia insulínica

El síndrome metabólico se define como un conjunto de condiciones, como son la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial y las dislipemias, siendo un concepto clave en clínica a la hora del diagnóstico de la diabetes mellitus tipo II (24).

Centrándonos en la resistencia a la insulina, ésta se produce cuando las células (musculares, hepáticas y grasas) no se estimulan en respuesta a la hormona hipoglucemiante. Como consecuencia de ello, para que la insulina sea funcional, el páncreas responde con una mayor producción de esta hormona. No todos los alimentos promueven la misma liberación de insulina (índice insulinogénico). Si consumimos alimentos con menor índice insulinogénico, dado que esta hormona es anabolizante, conseguiremos una reducción en el peso. Dietas bajas en carbohidratos han sido consideradas, por este motivo, en el manejo de la diabetes mellitus tipo II. Una revisión sistemática concluyó que pacientes adheridos a una dieta baja en carbohidratos durante 6 meses puede experimentar remisión de la diabetes mellitus tipo II sin consecuencias adversas (25).

Resistencia insulínica



Diagrama 2. Solución a la resistencia insulínica.

La presencia de insulina elevada crónicamente en ayunas en sangre (hiperinsulinemia), situación que ocurre en personas con diabetes mellitus tipo II, tiene como consecuencia una inducción constante del anabolismo en el tejido adiposo, favoreciendo su proliferación mediante la inhibición de la lipólisis y la síntesis de ácidos grasos *de novo* (26). Algunos investigadores han relacionado directamente el aumento de peso observado en pacientes con diabetes tipo II con la hiperinsulinemia en ayunas (27) sugiriendo que el tratamiento con insulina podría amplificar la ganancia de peso, recomendando modificaciones en la dieta y promoviendo intervenciones en el estilo de vida de los pacientes (28)

Por tanto, para lograr una pérdida de peso prolongada en el tiempo, debemos reducir la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia, consiguiendo en estos pacientes prescindir del tratamiento con insulina. Trabajos recientes (29) sugieren que el ayuno podría ser una solución eficiente para corregir este desequilibrio, aunque la estrategia de ayuno más eficaz aún no está clara.

1.5 El ayuno como estrategia terapéutica

La popularidad del ayuno ha crecido exponencialmente en los últimos años, dejándose a un lado la relación con la creencia religiosa, para pasar a asociarse con la pérdida de peso y el tratamiento de enfermedades crónicas (30).

Actualmente se están estudiando las diferentes estrategias nutricionales disponibles. En las dietas basadas en restricción calórica, sólo se aborda un aspecto, que es la cantidad de calorías ingerida, pero no el momento, el tipo y la frecuencia de las tomas, que es el principal factor que encontramos directamente relacionado con la resistencia insulínica (21). El ayuno tiene como objetivo crear ventanas temporales donde los niveles de insulina son menores para permitir la activación de procesos catabólicos (autofagia) (31).

Los tipos de ayuno más comunes se pueden englobar básicamente en 3 grupos (32):

- a. Ayunos en días alternos: en los que se restringe la ingesta de alimentos un día completo y al día siguiente se consume alimentos con normalidad (*ad libitum*)
- b. Ayuno periódico: se puede restringir la ingesta de alimentos un día (6:1) o dos días a la semana (5:2)
- c. Alimentación restringida en el tiempo (*time restricted feeding*, TRF): se establece una ventana temporal donde se ingiere alimento (6-8 horas) y un tiempo de restricción de la ingesta diaria (14-16 horas). Es la estrategia más empleada actualmente.

Por otro lado, existen otros tipos no tan comúnmente conocidos, como el “ayuno variado”, el cual consiste en acoplar distintas estrategias. Por ejemplo, combinar un ayuno periódico 5:2 con uno restringido en el tiempo (TRF) los 5 días restantes (33).

Otros investigadores han llevado a cabo otra estrategia que consiste en una “dieta de imitación rápida” (una vez al mes). Es una dieta que imita al ayuno, donde sin ayunar, se consume una cantidad de macronutrientes mínima.

2. HIPÓTESIS

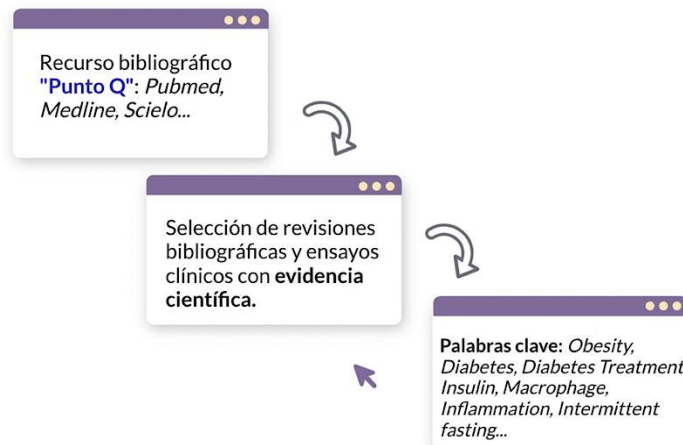
El uso de estrategias de ayuno adecuadas podría mejorar el tratamiento de enfermedades asociadas a la obesidad, como es el caso de la diabetes tipo II, reduciendo la dosificación de la insulina, o incluso su completa reversión, por la disminución de la inflamación crónica asociada a estas enfermedades.

3. OBJETIVOS

- 1) Investigar la evidencia científica existente entre el ayuno intermitente, la reducción de la inflamación y la mejora de la resistencia insulínica en la diabetes tipo II.
- 2) Determinar, mediante búsqueda bibliográfica, la estrategia de ayuno más adecuada para mejorar la farmacología de la diabetes tipo II.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Con la finalidad de localizar artículos relacionados con las ventajas que aporta el ayuno intermitente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, se ha llevado a cabo la siguiente revisión bibliográfica.



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Ayuno y marcadores de inflamación

La occidentalización de la dieta, conocida por un consumo de azúcares refinados, carnes rojas y grasas saturadas (dieta hipercalórica), se asocia con un incremento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (34) (35), caracterizadas por una excesiva

infiltración y proliferación de macrófagos en diversos tejidos (36) (13) y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias. Esta respuesta ocurre con la finalidad de corregir el desequilibrio homeostático presente, ocasionado por las elevadas concentraciones de glucosa, grasas y aminoácidos (37) (38)(39).

Recientemente, diferentes trabajos han revelado el papel crucial que juegan los macrófagos en la resistencia a la insulina en la diabetes tipo II. La depleción farmacológica de macrófagos ha conseguido suprimir en ratones la progresión de la ganancia de peso, acumulación de grasa, resistencia a la insulina y esteatosis hepática (40). En pacientes con artritis reumatoide, el infliximab, un fármaco que induce la depleción de macrófagos (41), se ha probado eficaz en la reducción de la resistencia a la insulina (42). La metformina, fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, ha mostrado eficacia en la reducción de la liberación de TNF- α por los macrófagos en ratones y humanos (43) (44).

Sin embargo, existen estrategias para reducir esta inflamación asociada al síndrome metabólico, concretamente desde el manejo de la dieta. La restricción calórica ha tenido buenos resultados en la mejora de la progresión de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, aunque los mecanismos por los cuales lo consigue están aún en estudio. Un trabajo reciente realizado en ratas comprobó que la restricción calórica revierte favorablemente el desequilibrio inmunológico asociado al envejecimiento y a la obesidad (10). La restricción calórica actúa reduciendo la acumulación de células mieloides en diferentes tejidos y disminuyendo la concentración de citoquinas proinflamatorias en el suero. Sus resultados sugieren que la restricción calórica induce un cambio de la polarización de macrófagos de proinflamatorios a antiinflamatorios (10).

En este sentido, hay autores que han encontrado que un ayuno de corto plazo reduce la actividad metabólica e inflamatoria de los monocitos y disminuye drásticamente el número de monocitos circulantes. Además, sus hallazgos sugieren que el ayuno aporta beneficios sobre enfermedades inflamatorias crónicas sin comprometer la respuesta inmune innata durante una infección o la reparación tisular (45).

5.2 Ayuno como estrategia de mejora a la resistencia a la insulina en la diabetes tipo II

Diversos estudios han demostrado que el ayuno puede ser una estrategia eficaz durante el tratamiento y para la prevención de la diabetes mellitus tipo II, reduciendo la resistencia a la insulina. Simplemente restringiendo la ingesta a una ventana temporal podemos reducir el desarrollo enfermedades metabólicas y mitigar la inflamación crónica basal en ratones y humanos (46) (47). Por ejemplo, ayunos de 24 horas pueden reducir o eliminar por completo el tratamiento en diabéticos tipo II (48). Sin embargo, toda realización de ayuno, sobretodo en pacientes con enfermedades crónicas, debe llevarse a cabo bajo supervisión de un profesional sanitario especializado (49). En especial, los ayunos prolongados, por el riesgo de sufrir cetoacidosis, coma diabético o hiperosmolaridad (50).

Sutton y colaboradores (47) llevaron a cabo el primer estudio de alimentación controlada para comprobar si el ayuno intermitente tenía beneficios independientes de la pérdida de peso. Para ello utilizaron la estrategia de ayuno restringido en el tiempo temprano (early time-restricted feeding, eTRF), una forma de ayuno que implica comer temprano en el día. Para ello incluyeron en el estudio a hombres con prediabetes (6 horas de ventana de alimentación, con cena antes de las 3 pm) o un grupo control (12 horas de ventana de alimentación), durante 5 semanas. Esta estrategia consiguió mejorar la sensibilidad a la insulina, la respuesta de las células beta pancreáticas, la presión sanguínea, el estrés oxidativo y el apetito. En este sentido, el ayuno intermitente parece preservar la calidad de los lisosomas en las células beta pancreáticas vía activación de la autofagia, amplificando la supervivencia de las células beta pancreáticas y aumentando marcadores de regeneración en diabetes inducida por obesidad (51).

Otros autores han encontrado resultados prometedores empleando la estrategia de dieta que imita al ayuno (fasting-mimicking diet, FMD). Esta estrategia ha tenido resultados favorables en la regeneración pancreática y diabetes en un modelo genético de diabetes mellitus tipo II en ratón (52) (53), confirmando que la FMD promueve una reducción en la glucemia, un aumento en la sensibilidad a la insulina y proliferación de las células beta pancreáticas (53).

En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestran dos estudios realizados en pacientes obesos/sobrepeso diabéticos; en los que se llevaron a cabo ayunos intermitentes diferentes con su respectiva duración y resultados (29).

TIPO DE AYUNO	CÓMO SE REALIZA EL AYUNO	DURACIÓN DEL ESTUDIO	ARTÍCULO	RESULTADOS EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II
<i>Ayuno en días alternos</i>	1 día de ayuno/1 día de alimentación <i>ad libitum</i>	11 meses	(54)	<p>Valores iniciales promedio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c: 8,8%, 50,8mmol/mol (Diabetes II) - Peso corporal: 97,1 kg <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la HbA1C en un 1,2% - Disminución del peso corporal en 10,6kg
<i>Ayuno 5:2</i>	Se realiza una dieta muy hipocalórica (-500kcal) 2 días de la semana, y los otros 5 días se come normalmente.	12 meses	(55)	<p>Valores medios iniciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1C: 7,2% (Diabetes II) - Peso corporal: 100kg <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la HbAC1 en un 0,3% - Disminución del peso corporal en un 6,8%

Tabla 1. Tipos de ayuno y resultados en diabéticos tipo II.

La reducción de los niveles de HbA1c (Hemoglobina glicosilada) se relaciona con una mejor calidad de vida en pacientes diagnosticados como diabéticos tipo II (56) . Y esto es debido a que sus niveles elevados de manera crónica se asocian a la agravación de la enfermedad. Dicha situación podría mejorar mediante el empleo de ayunos intermitentes (tabla 1).

5.3 Consideraciones a tener en cuenta en el tratamiento diabético mediante el empleo concomitante de un antidiabético y el ayuno intermitente

El riesgo principal de la realización del ayuno intermitente en pacientes con diabetes tipo II tratados con medicamentos hipoglucémicos como la insulina o sulfonilureas, es la hipoglucemia (57) (58) (59), que es de menor gravedad al ajustar la dosis del fármaco correctamente y recibir la educación sanitaria adecuada (57); de ahí que sea crucial la supervisión del paciente por parte del personal sanitario (59). Además, es menos probable la aparición de hipoglucemia en pacientes tratados con otro tipo de medicación antidiabética, como son las biguanidas, o inhibidores del SGLT2 (60), aspecto que debería ser considerado en pacientes sometidos a ayuno.

Al plantearse el reajuste más adecuado de la posología, se precisa determinar la concentración de glucosa en ayunas y después de las comidas durante dos o cuatro semanas antes, tanto en fármacos antidiabéticos de acción corta (insulina prandial) como de acción prolongada (glimepirida). Además, se deberá conocer si el ayuno restringe el consumo de carbohidratos exclusivamente, o la ingesta de alimentos en su totalidad (60).

En cuanto a la seguridad del paciente, habrá que considerar dos situaciones. Primero, no todos los diabéticos tipo II son idóneos para esta terapia no farmacológica, como, por ejemplo, pacientes en edad avanzada, embarazadas, niños, pacientes inmunodeprimidos o pacientes con trastornos alimenticios de base (29) que la tienen completamente contraindicada. Y segundo, es probable la aparición de efectos secundarios en ciertas poblaciones con enfermedades del tipo: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio previo, asma, tromboembolismo vascular periférico, etc. Aunque el ayuno no tenga una contraindicación clara, todavía se necesitan más estudios para asegurar que existe un balance riesgo-beneficio positivo (60). Con el objetivo de hacer más seguro el tratamiento en este tipo de pacientes, se recomienda acompañar al ayuno con una ingesta continuada

de agua disminuyendo así la probabilidad de aparición de situaciones graves como un accidente cardiovascular (61) (62).

Respecto al inicio del tratamiento, con el objetivo de alcanzar la máxima eficacia y seguridad, lo más adecuado es ir introduciendo el ayuno poco a poco, aumentando cada vez más las horas en las que no haya ingesta de alimentos (29).

Este trabajo pretende crear consciencia sobre la envergadura que tiene la dieta en el estado inflamatorio de las personas y cómo esta inflamación puede derivar en serios problemas de salud. Ampliar el conocimiento sobre la relación existente entre el sistema inmune y el endocrino será la base para el desarrollo de nuevos tratamientos frente a la obesidad y las enfermedades asociadas tanto al síndrome metabólico como al envejecimiento. Priorizar una dieta equilibrada no solo mejorará la calidad de vida de la población, sino que mantendrá un sistema de salud pública sostenible a medio plazo.

6. *CONCLUSIONES*

- 1) La restricción calórica y el ayuno intermitente son estrategias con eficacia probada en la reducción de la inflamación, disminuyendo la infiltración de macrófagos en tejidos y la liberación de citoquinas proinflamatorias, sin comprometer la respuesta inmune.

- 2) Existe evidencia suficiente sobre la eficacia de diferentes tipos de ayuno intermitente en la mejora a la sensibilidad a la insulina y la respuesta de las células beta pancreáticas en pacientes con diabetes tipo II.

- 3) La realización del ayuno, en el caso de pacientes con diabetes tipo II, debe realizarse siempre bajo el control de un especialista, estando contraindicado en diabéticos tipo I, donde la hipoglucemia en tratamientos concomitantes de insulina y ayuno intermitente es el efecto secundario más probable y perjudicial.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014 Aug;384(9945).
2. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C. Factores determinantes de la obesidad infantil: A propósito del estudio ANIBES. *Nutricion Hospitalaria*. 2016;33:17–20.
3. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet*. 2002 Nov;360(9343).
4. Cani PD, Jordan BF. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Nov 29;15(11).
5. Russo L, Lumeng CN. Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*. 2018 Dec;155(4).
6. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity Reviews*. 2011 Feb;12(2).
7. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013 Apr 24;496(7446).

8. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*. 2014 Jul;41(1).
9. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *npj Aging and Mechanisms of Disease*. 2016 Dec 28;2(1).
10. Ma S, Sun S, Geng L, Song M, Wang W, Ye Y, et al. Caloric Restriction Reprograms the Single-Cell Transcriptional Landscape of *Rattus Norvegicus* Aging. *Cell*. 2020 Mar;180(5).
11. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Dec 15;112(12).
12. Dror E, Dalmás E, Meier DT, Wueest S, Thévenet J, Thienel C, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nature Immunology*. 2017 Mar 16;18(3).
13. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Dec 15;112(12).
14. Muñoz M, Díaz M, Jim B, González ÁA, Zamora C. 08. C. MARTIN MUÑOZ. Vol. 22, AN. MED. INTERNA (Madrid). 2005.
15. Plaza Almeida J, Manuel Siurana Rodríguez J, Vergara González L, Mateos Rodríguez F, Isabel Romero Belluga M. Prevalencia de Obesidad en escolares.

16. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019 May 21;321(19).
17. Salazar Álvarez Y. Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II Use of metformin to treat type 2 diabetes mellitus [Internet]. *Revista Cubana de Farmacia*. 2011. Available from: <http://scielo.sld.cu>
18. García Peña CM, León R, Ii R, Martínez V, Iii E. Métodos analíticos necesarios para el desarrollo de tabletas de metformina 500 mg Analytical methods needed for Metformin 500mg tablets development [Internet]. Vol. 43, *Revista Cubana de Farmacia*. 2009. Available from: <http://scielo.sld.cu>
19. Nandy D, Janardhanan R, Mukhopadhyay D, Basu A. Effect of Hyperglycemia on Human Monocyte Activation. *Journal of Investigative Medicine*. 2011 Apr 1;59(4).
20. Grosick R, Alvarado-Vazquez PA, Messersmith A, Romero-Sandoval EA. High glucose induces a priming effect in macrophages and exacerbates the production of pro-inflammatory cytokines after a challenge. *Journal of Pain Research*. 2018 Sep;Volume 11.
21. Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, Chang C, Cantoni C, Zhang D, et al. Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell*. 2019 Aug;178(5).
22. Qing H, Desrouleaux R, Israni-Winger K, Mineur YS, Fogelman N, Zhang C, et al. Origin and Function of Stress-Induced IL-6 in Murine Models. *Cell*. 2020 Jul;182(2).

23. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018 Jan 22;119(1).
24. Fernando Carrasco N, José Eduardo Galgani F, Marcela Reyes J. Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013 Sep;24(5).
25. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ*. 2021 Jan 13;
26. Laviola L, Perrini S, Cignarelli A, Giorgino F. Insulin signalling in human adipose tissue. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2006 Jan 10;112(2).
27. Brown A, Guess N, Dornhorst A, Taheri S, Frost G. Insulin-associated weight gain in obese type 2 diabetes mellitus patients: What can be done? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017 Dec 13;19(12).
28. Carver C. Insulin Treatment and the Problem of Weight Gain in Type 2 Diabetes. *The Diabetes Educator*. 2006 Nov 7;32(6).
29. 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. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 2021 Dec;7(1).

30. Canicoba M. Aplicaciones clínicas del ayuno intermitente. *Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo*. 2020 Oct 15;3(2):87–94.
31. Byun S, Seok S, Kim Y-C, Zhang Y, Yau P, Iwamori N, et al. Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase. *Nature Communications*. 2020 Dec 10;11(1).
32. Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. Vol. 69, *Journal of Physiology and Pharmacology*. Polish Physiological Society; 2018. p. 663–83.
33. Grajower MM, Horne BD. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2019 Apr 18;11(4).
34. Haslam DW, James WPT. Obesity. *The Lancet*. 2005 Oct;366(9492).
35. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2011 Jun 1;121(6).
36. Zheng C, Yang Q, Cao J, Xie N, Liu K, Shou P, et al. Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue during obesity. *Cell Death & Disease*. 2016 Mar 31;7(3).
37. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019 Nov;51(5).

38. Ayala TS, Tessaro FHG, Jannuzzi GP, Bella LM, Ferreira KS, Martins JO. High Glucose Environments Interfere with Bone Marrow-Derived Macrophage Inflammatory Mediator Release, the TLR4 Pathway and Glucose Metabolism. *Scientific Reports*. 2019 Dec 7;9(1).
39. Zhang X, Sergin I, Evans TD, Jeong S-J, Rodriguez-Velez A, Kapoor D, et al. High-protein diets increase cardiovascular risk by activating macrophage mTOR to suppress mitophagy. *Nature Metabolism*. 2020 Jan 23;2(1).
40. Bu L, Gao M, Qu S, Liu D. Intraperitoneal Injection of Clodronate Liposomes Eliminates Visceral Adipose Macrophages and Blocks High-fat Diet-induced Weight Gain and Development of Insulin Resistance. *The AAPS Journal*. 2013 Oct 4;15(4).
41. Huang Q-Q, Birkett R, Doyle R, Shi B, Roberts EL, Mao Q, et al. The Role of Macrophages in the Response to TNF Inhibition in Experimental Arthritis. *The Journal of Immunology*. 2018 Jan 1;200(1).
42. Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. THE EFFECT OF INFLIXIMAB TREATMENT ON INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. *Acta Clinica Belgica*. 2007 Aug 9;62(4).
43. Hyun B, Shin S, Lee A, Lee S, Song Y, Ha N-J, et al. Metformin Down-regulates TNF- α Secretion via Suppression of Scavenger Receptors in Macrophages. *Immune Network*. 2013;13(4).

44. Andrews M, Soto N, Arredondo M. Efecto de metformina sobre la expresión del factor de necrosis tumoral- α , los receptores Toll-like 2/4 y la PCR ultrasensible en sujetos obesos con diabetes tipo 2. *Revista médica de Chile*. 2012 Nov;140(11).
45. Jordan S, Tung N, Casanova-Acebes M, Chang C, Cantoni C, Zhang D, et al. Dietary Intake Regulates the Circulating Inflammatory Monocyte Pool. *Cell*. 2019 Aug;178(5).
46. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cell Metabolism*. 2012 Jun;15(6).
47. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metabolism*. 2018 Jun;27(6).
48. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Reports*. 2018;2018.
49. AYUNO BENEFICIOS PERJUICIOS Pedro José Salinas EY, Jefe E. El ayuno. ¿Beneficioso o dañino? Vol. 23, Editorial. MedULA. 2014.
50. Dialnet-ElAyunoComoTratamientoParaDiabetesTipo2-3974417 (3).

51. Liu H, Javaheri A, Godar RJ, Murphy J, Ma X, Rohatgi N, et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy*. 2017 Nov 2;13(11).
52. Cheng C-W, Villani V, Buono R, Wei M, Kumar S, Yilmaz OH, et al. Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven β -Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell*. 2017 Feb;168(5).
53. Wei S, Han R, Zhao J, Wang S, Huang M, Wang Y, et al. Intermittent administration of a fasting-mimicking diet intervenes in diabetes progression, restores β cells and reconstructs gut microbiota in mice. *Nutrition & Metabolism*. 2018 Dec 20;15(1).
54. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Reports*. 2018;2018.
55. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016 Dec;122.
56. Olga DC, Pereira L, Maricela M, Palay S, Argenis Rodríguez M, Manuel MR, et al. Glycosilated hemoglobin in patients with diabetes mellitus Hospital General Docente "Dr. Vol. 19, MEDISAN. 2015.

57. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2018 May;35(5).
58. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Network Open*. 2018 Jul 20;1(3).
59. Chaudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*. 2017 Jan 24;8.
60. Grajower MM, Horne BD. Clinical Management of Intermittent Fasting in Patients with Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2019 Apr 18;11(4).
61. Nadav L, Gur AY, Korczyn AD, Bornstein NM. Stroke in Hospitalized Patients: Are There Special Risk Factors? *Cerebrovascular Diseases*. 2002;13(2).
62. Yasaka M, Yamaguchi T, Oita J, Sawada T, Shichiri M, Omae T. Clinical features of recurrent embolization in acute cardioembolic stroke. *Stroke*. 1993 Nov;24(11).