

## Comentario de Literatura destacada

# La alimentación restringida en el tiempo y temprana mejora la sensibilidad a la insulina, la presión arterial y el estrés oxidativo incluso sin pérdida de peso en hombres con prediabetes

José L. Santos<sup>1\*</sup>.

*Early time- restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes*

**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 Metab.* 2018 jun5; 27(6): 1212-1221.e3.**

1. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Tanto las intervenciones de restricción calórica como la manipulación genética en vías metabólicas de manejo de nutrientes han demostrado extender el tiempo de vida en diferentes organismos modelo utilizados en biología experimental<sup>1</sup>. En estos estudios, los sistemas biológicos que se han propuesto como implicados en la longevidad incluyen la insulina, el factor de crecimiento-1 similar a la insulina, la hormona del crecimiento, la diana de la rapamicina (TOR; mTOR en mamíferos), la proteína quinasa activada por AMP (AMPK; activada por metformina), sirtuinas (mediadas por NAD; activadas por resveratrol), así como la bioenergética mitocondrial (potencialmente inhibida por metformina), la modulación de la autofagia y el estrés oxidativo vinculado a la función mitocondrial deteriorada. En controvertidos estudios realizados en primates no-humanos (*Macaca mulatta*) se ha demostrado un efecto positivo de la restricción calórica en la salud la sobrevivida de los macacos Rhesus, con un efecto especialmente relevante en la reducción de la resistencia a la insulina y la prevención de diabetes<sup>2</sup>. Recientes estudios en humanos que involucran periodos de ayuno desde cortos hasta prolongados han confirmado el enorme impacto de la restricción calórica en una gran diversidad de hormonas y metabolitos medidos en un enfoque “-ómico”<sup>3</sup>. Sin embargo, el estudio de intervención CALERIE ha puesto de manifiesto la dificultad de cumplir con regímenes de restricción calórica sin malnutrición por tiempos prolongados, sugiriendo igualmente un importante y positivo efecto en múltiples factores de riesgo cardiovasculares<sup>4</sup>.

Dadas las dificultades encontradas en la adherencia a programas de restricción calórica en humanos, existe un creciente interés en estrategias nutricionales basadas en el Ayuno Intermitente (AI) como una forma más factible de alcanzar los beneficios nutricionales de la restricción calórica. AI se refiere a la alternancia de periodos de alimentación y ayuno, existiendo diferentes modalidades como AI 1:1 (alimentación de 1 día: ayuno de 1 día) o las dietas AI 5:2. Un tipo especial de AI es el denominado como Alimentación Restringida en el Tiempo (ART), que consiste en la restricción de las horas dedicadas en el día a la alimentación, al aumentar la restricción de los alimentos más allá de las 8-10 horas que habitualmente dedicamos al sueño. ART puede estar basada en la reducción de los tiempos de la comida en diferentes horarios, por lo que la llamada Alimentación Restringida en el Tiempo y Temprana (ARTT) concentra el consumo de alimentos en la primera parte del día.

\*Correspondencia:  
Prof. José L. Santos. PhD, MSc  
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.  
Escuela de Medicina.  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Av. Libertador Bernardo O'Higgins 340.  
Santiago, Chile.  
E-mail: jsantosm@uc.cl

## Comentario de Literatura destacada

Los períodos de ART que han sido estudiados previamente en intervenciones randomizadas con el objeto de proporcionar posibles efectos beneficiosos para la salud han sido alrededor de 12-16 horas de ayuno por día en diferentes horarios, en estudios que se han prolongado hasta por varios meses<sup>5</sup>.

El estudio de Sutton et al.<sup>5</sup> aporta nuevas evidencias que indican que la alimentación restringida en el tiempo y temprana (ARTT) aporta beneficios en la sensibilidad a la insulina, la funcionalidad de la célula beta-pancreática y en factores de riesgo cardiometabólicos, que ocurren incluso sin pérdida de peso. En un ensayo aleatorizado cruzado se estudiaron dos intervenciones de 5 semanas de duración en hombres prediabéticos con sobrepeso. En la intervención control se permitió una alimentación supervisada con comidas que ocurrían en un periodo de 12 horas al día, frente a otra intervención que limitaba el tiempo de las comidas a un periodo de solo 6 horas (con 18 horas de ayuno al día), completando todas las comidas antes de las 15:00 horas. El tiempo de lavado entre ambas intervenciones fue de 7 semanas. Existió un intenso control de la supervisión de las comidas en ambos grupos, pareando el consumo energético en ambas intervenciones. La sensibilidad/secreción a la insulina fue estimada mediante surrogados derivados de tests orales de tolerancia a la glucosa extendidos (75 gramos de glucosa, con mediciones de glucosa e insulina hasta 180 minutos), mientras que la secreción de insulina se evaluó mediante índices insulínogénicos evaluados en los 30 primeros minutos tras la ingestión de la glucosa. El estrés oxidativo fue evaluado mediante mediciones plasmáticas de 8-isoprostano, un indicador de daño de estrés oxidativo en lípidos. Como debilidades del estudio, hay que mencionar el reducido tamaño de muestra utilizado (8 hombres) y que no existieron mediciones continuas de glicemia y presión arterial.

El estudio fue registrado en <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895179>.

El principal aporte del estudio de Sutton et al.<sup>5</sup> reside en su propuesta para el uso de la restricción del tiempo de alimentación como una estrategia nutricional que permite la normalización de la homeostasis de la glucosa por su efecto en la secreción/sensibilidad a la insulina, así como la reducción de la presión arterial y del estrés oxidativo, por lo que representa una potencial estrategia nutricional en la prevención de diabetes tipo 2. Adicionalmente, se señala que estos logros no son únicamente derivados de la pérdida de peso corporal. Este estudio apoya también el uso de intervenciones nutricionales que pretenden alinear la alimentación y metabolismo a nuestro ciclo circadiano y a nuestra cronobiología, representando un interesante aporte a la mejora del perfil cardiometabólico desde la crecientemente relevante disciplina de la crononutrición.

### Referencias

1. Longo et al. *Interventions to Slow Aging in Humans: Are we ready? Aging Cell* 2015; 14: 497-510.
2. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Kemnitz JW, Roth GS, Ingram DK, Weindruch R, de Cabo R, Anderson RM. *Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. Nat Commun* 2017; 17: 14063.
3. Steinhilber ML, Olenchok BA, O'Keefe J, Lun M, Pierce KA, Lee H, Pantano L, Klibanski A, Shulman GI, Clish CB, Fazeli PK. *The circulating metabolome of human starvation. JCI Insight* 2018; 3: e121434.
4. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, Villareal DT, Rochon J, Roberts SB, Ravussin E, Holloszy JO, Fontana L; CALERIE Investigators. *2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 673-683.
5. 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 Metab* 2018; 27: 1212-1221.e3.