

间歇性节食对肥胖和糖尿病影响的研究进展

阿依娜尔·杰恩斯汗, 李沛城, 王 华

(同济大学附属东方医院内分泌科, 上海 200120)

【摘要】间歇性禁食(intermittent fasting, IF)是指完全或部分禁食与正常饮食交替进行,这种不同于以往的节食方式已成为最近研究的重点。虽然IF的代谢益处已在动物实验中已被广泛认可,但目前的临床试验的结果却喜忧参半,且在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中的临床试验结果较少。本文对IF对糖尿病患者和肥胖人群的影响的研究进展进行综述。

【关键词】间歇性禁食; 2型糖尿病; 肥胖症; 热量限制

【中图分类号】R587.1 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2023)05-0753-07

Research progress on the effect of intermittent fasting on obesity and diabetes

AYINAER · Jieensihan, LI Peicheng, WANG Hua

(Department of Endocrinology, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China)

【Abstract】 Intermittent fasting (IF) refers to alternate periods of ad libitum eating and complete or partial restriction of calories. IF is different from previous diets and has become the focus of recent research. Although the metabolic benefits of IF have been widely accepted in animal experiments, the results of clinical trials are mixed currently, and fewer clinical trials in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have been reported. This article reviews the research progress of the effect of IF on diabetic patients and obese people.

【Key words】 intermittent fasting; type 2 diabetes mellitus; obesity; caloric restriction

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以慢性高血糖为特征,是一种慢性、渐进性且迄今尚未被完全认识的代谢性疾病,其显著的病理生理学特征为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)伴胰岛β细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少^[1]。糖尿病的患病率与体重正相关^[2],IR已被证实为T2DM最强的单一预测因子,而IR的产生主要与过多的能量摄入导致的肥胖相关^[2],进一步研究表明,导致适度体重减轻的营养措施都会改善IR指标^[3],饮食疗法是糖尿病治疗的基础,科学的饮食治疗有利于血糖水平的控制和减轻体重。

学术界已经发现适度卡路里限制(caloric

restriction, CR)可以降低肥胖和衰老相关的慢性疾病的风险。间歇性禁食(intermittent fasting, IF)是指周期循环式的完全或部分禁食,近年来IF已成为每日CR可行的替代方案,以降低慢性疾病(如T2DM和心血管疾病)的风险标志物。大量试验结果表明,IF可以提供与CR相似的对人体代谢和体重的益处,还有少量试验结果表明IF可能优于CR。

IF是一种不同于以往的节食方式:保证生物体不发生营养不良的情况下,限制每日摄取的总热量,包括间歇性能量限制(intermittent energy restriction, IER)、限时喂养(time-restricted feeding, TRF)、模拟

收稿日期: 2022-11-17

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2018-02)

作者简介: 阿依娜尔·杰恩斯汗(1996—),女,硕士. E-mail: 229091480@qq.com

通信作者: 王 华. E-mail: tjwh02@163.com

禁食饮食(fasting-mimicking diet, FMD)等,这种节食方式已经成为近年来的研究重点,在健康人群中可以作为一种有效的减肥策略,比起每日CR,IF对受试者来说具有更容易坚持的优点。在肥胖人群中具有额外的代谢益处,包括降低总胆固醇和血压,以及改善胰岛素敏感性^[4-8]。虽然IF的代谢益处,但在目前的人类临床试验的结果显示中却喜忧参半,在T2DM患者中的临床试验结果还较少,关于IF还需更多了解。

1 IF在动物模型中的研究

目前的动物实验证明,IF可以降低空腹血糖^[9]、空腹胰岛素^[8-12]、IR^[7-8,12]和脂质代谢情况。

1.1 对血糖控制及IR的影响

模拟禁食饮食(fasting-mimicking diet, FMD)这一饮食方式由Longo教授开发,禁食期4~7 d,2周到几年的时间完成1个周期^[13]。近期一项由Longo教授带领的实验中,研究人员发现,在为期2年的时间里,每4周进行1次(共5 d)的模拟禁食饮食FMD可在雌性小鼠中改善高脂肪、高热量饮食(high-fat, high-calorie diet, HFCD)引起的不利影响。研究表明,每月的FMD周期通过减少内脏和皮下脂肪的积累来抑制HFCD介导的肥胖,并且不影响肌肉重量。这种FMD周期可提高心脏血管功能和对心脏毒素的抵抗能力,预防HFCD诱导的高血糖、高胆固醇血症和高瘦素血症,改善受损的葡萄糖和胰岛素耐受性。每月的FMD周期会改变脂肪细胞中与线粒体代谢和生物合成相关的基因表达,以及造成HFCD喂养小鼠中持续的酮体生成,表明了脂肪细胞重编程在预防肥胖中具有重要作用。FMD对肥胖和心脏衰老的影响可以解释其对HFCD依赖性早期死亡的保护作用。FMD能够抵消长期高脂肪、高热量的不健康饮食带来的不利影响,减少脂肪积累、恢复心脏功能,为不健康饮食者带来更好的健康和寿命^[14]。

Cheng等^[12]对db/db小鼠进行90 d的FMD,FMD方案包括4 d的极低热量饮食(低蛋白质和碳水化合物含量)与7 d的正常进食交替,他们的研究发现,FMD能够促进 β 细胞生成、恢复胰岛素分泌和葡萄糖稳态,研究人员推测这是由于体内谱系重新编程,通过激活蛋白质神经元3(Ngn3)(胰岛中表达Ngn3的细胞是胰腺内分泌前体细胞),可以促进产生胰岛 α 和 β 细胞。使用该模型,研究人

员在第30天后观察到小鼠葡萄糖水平降低,这与胰岛素分泌增加、IR的改善、以及 β 细胞的增殖再生有关。在第30天和第90天之间,研究人员观察到了小鼠胰岛素和葡萄糖耐量测试结果有所改善。这些发现说明了T2DM的两种病理生理机制——胰岛素分泌减少和IR被逆转。

1.2 对脂质代谢的影响

Liu等^[15]将肥胖诱导的糖尿病小鼠模型进行IF处理,IF可通过增强葡萄糖刺激胰岛素分泌、 β 细胞存活和Ngn3的表达来恢复胰岛中的自噬通量并改善葡萄糖耐量,这项实验结果给IF能够改善T2DM患者代谢情况提供了可能性。近年来一项对db/db小鼠的研究,实验每隔1周让小鼠接受4 d的FMD方案,共进行7个周期,研究发现FMD改善小鼠血糖水平的效果并不显著,但能够明显减少小鼠肝脏脂肪变性,显著改善小鼠的脂质代谢情况^[16]。

2 IF在T2DM患者中的研究方法

目前针对T2DM患者的间歇性节食临床试验的禁食方法,常见的有限时进食(time-restricted feeding, TRF)、隔日禁食(alternated day fasting, ADF)、5:2禁食和FMD。TRF是指在一天大部分时间内进行的每日禁食,食物摄入时间在4~8 h(禁食时间16~20 h),通常一天中的进食时间由受试者选择(这种禁食类似于斋月禁食);隔日禁食指每隔1 d进行CR的禁食方式;5:2禁食是指每周2 d的CR(连续2 d或不连续2 d)。由Longo教授开发的FMD饮食,是以5 d为1个周期,每个月只需完成1个周期热量摄入:第1天为每千克体重46~67 kJ,第2~5天按每千克体重30~46 kJ摄入食物。食物组成:第1天为10%蛋白质+56%脂肪+34%碳水化合物;第2~5天为9%蛋白质+44%脂肪+47%碳水化合物。FMD期间的食物也并非随意选择,而是以高纤维低热量的蔬菜、水果、坚果为主,进食这种食物可以在产生饱腹感的同时减少热量摄入,FMD方案中脂肪通过橄榄油提供,蛋白质通过坚果提供,碳水化合物则通过少量的糖和蜂蜜提供。第6天就可以恢复正常饮食,但要注意过渡,以防消化系统过载,也不要立刻摄入大量糖类和肉类。可以看出,FMD是一种较为严格的禁食方式,并且有一定的低血糖、低血压发生风险,因此FMD需要在医生的密切指导下进行。

2.1 禁食期

在 IF 限制期间热量限制为每日所需摄入量的 50%~90%。这意味着女性的平均摄入量为 2 100 kJ, 男性为 2 500 kJ, 或每天 1 674~3 348 kJ。每日禁食时间可以从每天 16~20 h 到每周 24~48 h 不等。

2.2 进食期

非限制时间的热量摄入范围可以是低热量(正常每日所需能量的 15%~30%)、正常热量或高热量(大约能量需求的 125%)。

2.3 营养组成

无论是在禁食期还是进食期, IF 没有预先定义的常量营养素百分比, 不同的作者提出了不同的方案, 饮食方案是多样的, 根据目标人群(即肥胖、T2DM、年龄)个体化。

3 IF 在临床试验中的结果

3.1 5:2 节食

在一项针对腹部肥胖和有至少 1 种代谢综合症的成人的临床试验中, 观察到 5:2 间歇性节食和持续性能量限制均在 1 年后导致相似的体重减轻、维持和心血管危险因素改善。然而, 在间歇性能量限制期间, 饥饿感会更加明显^[17]。在 T2DM 患者中的试验中也得到了相似的结果: 一项针对 T2DM 患者为期 12 个月期的试验中观察到, 5:2 间歇性能量限制与持续能量限制对降低 T2DM 患者的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、改善患者的血糖控制方面的能力相当; 在减轻体重方面, 间歇性能量限制可能优于持续能量限制, 但也需要更大的样本量的试验进一步证明^[18]。这些试验都证明了间歇性节食与持续能量限制对肥胖成人及 T2DM 患者的影响是相似的, 且证明了 IF 是连续能量限制的有效替代方案, 甚至优于连续能量限制。

3.2 TRF

IF 的另一种形式 TRF, 在人类试验中也观察到了上述益处。对 20 名超重或肥胖的成人进行 9 h TRF, 与非 TRF 相比, TRF 减少了受试者的体重、肌肉含量和内脏脂肪质量, 与干预前相比, TRF 组减少了受试者的体重和内脏脂肪质量, 证明 TRF 是一种可行的减重方案^[19]。

在糖尿病前期的男性患者中, 受试者们被分为每天有 6 h 的进食时间的晨间进食(early TRF; eTRF)组和每天有 12 h 进食时间的对照组, 两组受试者每日进食相同的热量。结果证明, 5 周的 eTRF

改善了糖尿病前期男性的胰岛素水平、胰岛素敏感性、 β 细胞反应性、血压和氧化应激水平。这项试验结果说明, 每日禁食更长的时间会对糖尿病前期患者带来益处; 由于本试验中的 TRF 组与对照组食物摄入量相同并且没有发生体重减轻, 证明了 IF 对人体的健康益处并不只是由于热量摄入减少所导致的减重带来的, 这可能是由于禁食时间延长, 酮体生成所带来的益处^[20]。一项在健康成年人群中进行每日 5.5 h 的 TRF 观察到, 在试验干预期间, 受试者代谢呈负能量平衡, 并且受试者的血糖水平、心率得到了改善, 提高了受试者的代谢灵活性^[21]。在患代谢综合征的受试者中进行为期 12 周, 每日 10 h 的 TRF, 改善了受试者的心脏代谢健康, 并且可以减少受试者服用他汀类药物及降压药物的剂量^[22]。在有 T2DM 风险的超重成年男性中进行 9 h 的 eTRF 和 dTRF, 试验表明, 无论 TRF 开始时间的早晚, 都能改善有 T2DM 风险的男性的血糖控制情况^[23]。在健康成人中分别进行每日 8 h 的 eTRF 和 mTRF, 对受试者每日的能量摄入没有规定, 试验结果表明 eTRF 在提高胰岛素敏感性方面比 mTRF 更有效, 并且 eTRF 还有改善空腹血糖, 减轻体重, 改善炎症, 增加肠道菌群的多样性的益处^[24]。

另一项在健康受试者中进行的临床试验表明, 与午间进食(mTRF, 进食时间在上午 11 点和晚上 8 点之间, 但不超过 8 h)相比, eTRF(进食时间在早上 6 点到下午 3 点之间, 但不超过 8 h)有提高胰岛素敏感性、降低空腹血糖、减少体重和肥胖、改善炎症并增加肠道微生物多样性等益处。然而, mTRF 组、eTRF 组和对照组 3 组之间在血压、循环血脂浓度、HbA1c、hsCRP、睡眠质量和食欲方面没有显著差异。在同热量禁食相同的时长时, eTRF 与 mTRF 对受试者的影响也不同^[24]。

在另一项随机交叉试验中, 54 名超重或肥胖且年龄在 30~70 岁的患者, 分组比较了 TRF 方法与每天 6 餐的方案。TRF 阶段的参与者每天吃早餐和午餐, 而控制阶段的参与者每天吃 6 餐, 两种进餐方案的每日能量限制相同, 每期持续 12 周。试验结果发现两组的体重、肝脏脂肪含量均下降, 但 TRF 组的降幅更显著。同样的, 两组的血糖和 C 肽浓度在 TRF 期间降幅更大。两种方案的热量限制都是相同的, 所以说, 进餐次数与代谢改善相关^[25]。昼夜节律系统或内部生物钟似乎可以解释为什么进餐次数和进餐时间会对人体产生不同的影响。

3.3 FMD

FMD在人类临床试验中也得到了与动物实验相似的喜人结果:在一项为期4个月的成人FMD临床试验中,观察到4个月的FMD可以安全有效地改善T2DM患者的血糖、血脂和血压,并减轻T2DM患者的体重。高脂血症、T2DM和代谢综合征的发病机制受炎症细胞调控,短期热量限制可以降低单核细胞的代谢和炎症活性,从而显著减少血液和组织中与炎症相关的单核细胞数量,从而改善代谢情况,同时,禁食条件下会降低PKA和mTOR活性,诱导Sox2和Ngn3的表达和胰岛素生成,从而达到逆转糖尿病的结果。以上可能是FMD改善T2DM患者血糖、血脂的机制^[26]。

3.4 ADF

在一项研究中,18~65岁的超重和肥胖者被随机分配到ADF饮食组、CR饮食组和对照组,ADF和CR都显著改善了参与者的人体测量参数,在ADF组中,没有观察到空腹血糖水平的变化,同时观察到空腹胰岛素和相关HOMA-IR指数的改善。ADF和CR在24周干预后都减少了受试者的去脂体重。证明ADF与CR有相似的健康益处^[27]。

对26名肥胖的成年人进行为期8周的ADF或CR,ADF组的受试者在8周时在体重、身体成分、脂质和胰岛素敏感性指标方面,与每日CR组的受试者产生了类似的变化,并且,受试者在完成干预后的24周没有体重恢复的风险^[28]。

3.5 斋月禁食

斋月禁食是一种出于宗教或精神目的,人们进行的广泛的斋戒,斋月是伊斯兰历中最神圣的月份,在这个月里,穆斯林每天从黎明到日落都禁食。一项针对T2DM患者在斋月禁食期间的代谢情况的meta分析表明,斋月禁食会使糖尿病患者的整体代谢状况略有改善:在斋月之后,患者的体重有轻微的暂时性下降,腰围减小,并且斋月禁食期间,患者低血糖发生率较低^[29]。

3.6 IF的机制

不同禁食方案背后的总体前提是最大限度地氧化脂肪酸和酮体,而不是依赖葡萄糖作为能量来源。长时间禁食还会导致胰岛素水平较低的时间更长,从而可能有助于减轻体重,并通过减少高胰岛素血症来改善胰岛素敏感性^[30]。IF通过对昼夜节律生物学、体重减轻、肠道微生物组的影响来调节代谢,并且IF可能会通过改变生活习惯的方式对T2DM

产生积极影响^[31]。

胰岛素、胰高血糖素、皮质醇、瘦素、甲状腺激素或生长激素等激素具有昼夜节律,可根据食物丰富或不足来调整代谢活动和能量消耗,为生物体提供必要的葡萄糖水平和能量^[32]。中枢生物钟位于下丘脑,外周生物钟位于几个对葡萄糖和脂质代谢至关重要的组织中,如肝脏、胰腺、骨骼肌和脂肪组织,光是中枢时钟的主要调节器,外周生物钟由进食等其他因素调节,TRF可以重置生物钟基因节律^[33],昼夜节律的紊乱可能导致是能量代谢失调,而与内源性昼夜节律周期不一致的进食习惯,是肥胖和相关代谢疾病的重要原因^[34]。

在非禁食日中,葡萄糖是大多数组织的主要能量来源,并且受到胰岛素的调节,用于进行糖酵解^[35],在能量不足时,细胞通过能量传感器单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)腺苷酸活化蛋白激酶(activated protein kinase, AMPK)监测三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平的变化,从而激活ATP产生途径或抑制ATP使用途径,IR已被证明与AMPK活性降低有关,因此禁食期间AMPK激活上调,可以有效改善IR^[36]。并且在代谢综合征中,AMPK的激活可以降低非酯化脂肪酸细胞水平,而这种脂肪酸会诱发IR。此外,AMPK激活可以上调细胞膜的葡萄糖转运体,进一步改善了血糖控制^[37]。

在禁食期间,甘油三酯被分解为脂肪酸和甘油,肝脏将脂肪酸转化为酮体,在禁食期间,酮体为许多组织提供了能量来源,酮体还是对细胞和器官功能有重大影响的强效信号分子,调节许多已知影响健康和衰老的蛋白质和分子的表达和活性^[38],如过成纤维细胞生长因子、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)、去乙酰化酶^[39]、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1、ADP核糖环化酶^[40]等。通过影响这些主要细胞途径,禁食期间产生的酮体对全身代谢有深远的影响。

部分IF方案中,为了增加受试者在禁食期间的饱腹感,会选用富含膳食纤维的食物,既可以减少热量摄入,又可以减轻受试者的饥饿感。近期的研究表明,膳食纤维通过改变肠道菌群组分,增加短链脂肪酸的产生,使肠腔内丁酸盐浓度升高,从而改善T2DM患者的胰岛功能,并改善血糖控制。研究发现采用高纤维饮食促进了糖尿病患者体内的产生短链脂肪酸的肠道菌的生长,诱导了患者整个肠道微生物群落的变化,短链脂肪酸会

通过改变肠道环境来抑制碳水化合物发酵中的有害细菌生长。当这些短链脂肪酸生产者维持在一定的种群水平时,它们的代谢活动会创造较低的肠腔 pH、较高浓度的丁酸盐和更强的“竞争排斥”效应的环境条件,从而抑制致病性或有害的肠道细菌并支持宿主健康。当膳食纤维促进的短链脂肪酸生产者更加多样化和丰富时,患者的 HbA1c 水平得到了更好的改善^[41]。

4 IF 的风险

IF 常见的可能产生的不良反应有低血糖、高血糖、酮症酸中毒。由于 T2DM 穆斯林患者需要在斋月期间禁食,促使人们制定了针对禁食期间的糖尿病管理指南^[42-43],患者在禁食期间应密切监测血糖水平以避免发生不良反应,指南强调结构化教育,包括风险评估、自我血糖监测、何时开斋的指征、何时运动、液体摄入和膳食计划以及有关禁食期间药物调整等信息。此外,其他学者还阐述了其他类型的禁食期间 T2DM 的管理,强调应根据 HbA1c 水平选择和调整口服降糖药^[42]。

服用可导致低血糖药物的患者在禁食期间需要仔细监测血糖水平,短效促泌剂,如那格列奈,可以在饭前安全使用,不会增加低血糖风险。IF 期间应减少作用时间较长的磺脲类药物(例如格列本脲)的剂量,对于使用胰岛素和磺脲类药物的患者,如果基线 HbA1c < 7%,建议停用磺酰脲类药物;如果 HbA1c 为 7%~10%,建议仅在禁食期间停用磺脲类药物和速效胰岛素;如果 HbA1c > 10%,药物应保持不变。在禁食期间,每天至少监测两次血糖水平是必不可少的,如果出现危险的低血糖水平,患者应停止 IF 饮食^[44]。

除了上述低血糖风险外,人们担心 IF 可能会导致去脂体重(fat-free mass, FFM)减少。一项研究报告称,尽管每公斤摄入 0.7 克蛋白质,但 IF 的 FFM 损失高达 27%,为了限制这种损失,应该将运动纳入 IF 饮食患者的治疗方案中^[45]。在健康成人中的临床试验发现,禁食期间进行运动是安全的,不会对肌肉功能产生负面影响,但在禁食前期会导致蛋白质流失增加^[46]。其他报告表明,将每日蛋白质摄入量增加到 1.2 g/kg 可以将 FFM 损失减少到 < 20%。使用含 20%~25%蛋白质的饮食进行 3~4 个月随访的短期研究报告,与低蛋白饮食相比,受试者的饱腹感更高,FFM 的保留情况更好^[47]。适度的

TRF 在肥胖人群中,对受试者的骨矿物质含量和骨矿物质密度没有不利影响^[48]。IF 在营养不良的患者中可能导致受试者严重缺乏维生素以及损失 FFM,对受试者具有更大的风险。但可以通过补充多种维生素和进行运动锻炼来进行补偿^[49]。

5 展 望

越来越多的证据表明 IF 在中短期内对葡萄糖和脂质代谢的益处,值得对患有 T2DM 的人群和肥胖的人群进行进一步研究。虽然普遍存在的动物实验数据突出了 IF 的实质性健康益处,但人类临床试验的结果仍存在争议,在 T2DM 患者中的 IF 存在可能导致低血糖的风险,如何将 IF 实际运用到 T2DM 患者中仍缺少科学的指导方案。

IF 通过改变饮食方式,达到对 T2DM 患者的管理目标,具有效率高和低成本的特点,研究 IF 在 T2DM 患者中的代谢影响具有深远的意义。目前的临床研究主要集中在青年和中年成人身上,我们无法将这些研究中观察到的 IF 的好处和安全性推广到其他年龄组,今后的研究可以在其他年龄组人群中进行 IF 研究,来填补这一领域的研究空缺。通过对 IF 进行进一步的研究,理解 IF 对肥胖及 T2DM 患者产生的健康益处的机制,我们也许能够开发出有针对性的药物疗法,来模仿 IF 对人体的影响,并且无须过多改变进食习惯。

【参考文献】

- [1] WANG T G, LU J L, SHI L X, et al. Association of insulin resistance and β -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020,8(2): 115-124.
- [2] SUNG K C, JEONG W S, WILD S H, et al. Combined influence of insulin resistance, overweight/obesity, and fatty liver as risk factors for type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2012,35(4): 717-722.
- [3] NOWOTNY B, ZAHIRAGIC L, BIERWAGEN A, et al. Low-energy diets differing in fibre, red meat and coffee intake equally improve insulin sensitivity in type 2 diabetes: a randomised feasibility trial [J]. *Diabetologia*, 2015,58(2): 255-264.
- [4] LI C Y, SADRAIE B, STECKHAN N, et al. Effects of A one-week fasting therapy in patients with type-2

- diabetes mellitus and metabolic syndrome — A randomized controlled explorative study[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017,125(9): 618-624.
- [5] HARVIE M, HOWELL A. 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[J]. *Behav Sci*, 2017,7(1): 4.
- [6] HALBERG N, HENRIKSEN M, SÖDERHAMN N, et al. Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men[J]. *J Appl Physiol*, 2005, 99(6): 2128-2136.
- [7] HIGASHIDA K, FUJIMOTO E, HIGUCHI M, et al. Effects of alternate-day fasting on high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle[J]. *Life Sci*, 2013,93(5-6): 208-213.
- [8] BAUMEIER C, KAISER D, HEEREN J, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter hepatic lipid droplet proteome and diacylglycerol species and prevent diabetes in NZO mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015,1851(5): 566-576.
- [9] WAN R Q, AHMET I, BROWN M, et al. Cardioprotective effect of intermittent fasting is associated with an elevation of adiponectin levels in rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2010,21(5): 413-417.
- [10] WAN R Q, CAMANDOLA S, MATTSON M P. Intermittent food deprivation improves cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in rats[J]. *J Nutr*, 2003,133(6): 1921-1929.
- [11] GOTTHARDT J D, VERPEUT J L, YEOMANS B L, et al. Intermittent fasting promotes fat loss with lean mass retention, increased hypothalamic norepinephrine content, and increased neuropeptide Y gene expression in diet-induced obese male mice[J]. *Endocrinology*, 2016,157(2): 679-691.
- [12] CHENG C W, VILLANI V, BUONO R, et al. Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes [J]. *Cell*, 2017,168(5): 775-788. e12.
- [13] LONGO V D, MATTSON M P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Cell Metab*, 2014,19(2): 181-192.
- [14] MISHRA A, MIRZAEI H, GUIDI N, et al. Fasting-mimicking diet prevents high-fat diet effect on cardiometabolic risk and lifespan [J]. *Nat Metab*, 2021,3(10): 1342-1356.
- [15] LIU H Y, JAVAHERI A, GODAR R J, et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway [J]. *Autophagy*, 2017,13(11): 1952-1968.
- [16] ZHAO N, GAO Y F, BAO L, et al. Glycemic control by umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promotes effects of fasting-mimicking diet on type 2 diabetic mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1): 395.
- [17] SUNDFØR T M, SVENDSEN M, TONSTAD S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: a randomized 1-year trial[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018,28(7): 698-706.
- [18] CARTER S, CLIFTON P M, KEOGH J B. Effect of intermittent compared with continuous energy restricted diet on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized noninferiority trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2018,1(3): e180756.
- [19] CHOW L S, MANOOGIAN E N C, ALVEAR A, et al. Time-restricted eating effects on body composition and metabolic measures in humans who are overweight: a feasibility study[J]. *Obesity*, 2020,28(5): 860-869.
- [20] SUTTON E F, BEYL R, EARLY K S, et al. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes [J]. *Cell Metab*, 2018,27(6): 1212-1221. e3.
- [21] BAO R Q, SUN Y K, JIANG Y R, et al. Effects of time-restricted feeding on energy balance: a cross-over trial in healthy subjects [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 870054.
- [22] WILKINSON M J, MANOOGIAN E N C, ZADOURIAN A, et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome [J]. *Cell Metab*, 2020,31(1): 92-104. e5.
- [23] HUTCHISON A T, REGMI P, MANOOGIAN E N C, et al. Time-restricted feeding improves glucose tolerance in men at risk for type 2 diabetes: a randomized crossover trial [J]. *Obesity*, 2019,27(5): 724-732.
- [24] XIE Z B, SUN Y N, YE Y Q, et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1003.
- [25] KAHLEOVA H, BELINOVA L, MALINSKA H, et al. 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 [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (8): 1552-1560.
- [26] TANG F, LIN X. Effects of fasting-mimicking diet and specific meal replacement foods on blood glucose control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 6615295.
- [27] TREPANOWSKI J F, KROEGER C M, BARNOSKY A, et al. Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: secondary analysis of a randomized controlled trial [J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt A): 1871-1878.
- [28] CATENACCI V A, PAN Z X, OSTENDORF D, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity [J]. *Obesity*, 2016, 24(9): 1874-1883.
- [29] TAHAPARY D L, ASTRELLA C, KRISTANTI M, et al. The impact of Ramadan fasting on metabolic profile among type 2 diabetes mellitus patients: a meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(5): 1559-1570.
- [30] DE CABO R, MATTSON M P. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2541-2551.
- [31] PATTERSON R E, SEARS D D. Metabolic effects of intermittent fasting [J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 371-393.
- [32] CHERKAS A, HOLOTA S, MDZINARASHVILI T, et al. Glucose as a major antioxidant: when, what for and why it fails? [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(2): 140.
- [33] ST-ONGE M P, ARD J, BASKIN M L, et al. Meal timing and frequency: implications for cardiovascular disease prevention: a scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135(9): e96-e121.
- [34] ANTONI R, JOHNSTON K L, COLLINS A L, et al. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism [J]. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76(3): 361-368.
- [35] CARLING D. AMPK signalling in health and disease [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 31-37.
- [36] JEON S M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases [J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(7): e245.
- [37] MATAFOME P, SEIÇA R. Function and dysfunction of adipose tissue [J]. *Adv Neurobiol*, 2017, 19: 3-31.
- [38] NEWMAN J C, VERDIN E. β -hydroxybutyrate: a signaling metabolite [J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 51-76.
- [39] IMAI S I, GUARENTE L. It takes two to tango: NAD⁺ and sirtuins in aging/longevity control [J]. *NPJ Aging Mech Dis*, 2016, 2: 16017.
- [40] LEE H C. Physiological functions of cyclic ADP-ribose and NAADP as calcium messengers [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001, 41: 317-345.
- [41] ZHAO L P, ZHANG F, DING X Y, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes [J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1151-1156.
- [42] HASSANEIN M, AL-AROUJ M, HAMDY O, et al. Diabetes and Ramadan: practical guidelines [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126: 303-316.
- [43] ALI S, DAVIES M J, BRADY E M, et al. Guidelines for managing diabetes in Ramadan [J]. *Diabet Med*, 2016, 33(10): 1315-1329.
- [44] OLANSKY L. Strategies for management of intermittent fasting in patients with diabetes [J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(5): 357-358.
- [45] BHUTANI S, KLEMPPEL M C, KROEGER C M, et al. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans [J]. *Obesity*, 2013, 21(7): 1370-1379.
- [46] LAURENS C, GRUNDLER F, DAMIOT A, et al. Is muscle and protein loss relevant in long-term fasting in healthy men? A prospective trial on physiological adaptations [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 1690-1703.
- [47] LARSEN R N, MANN N J, MACLEAN E, et al. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12 month randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(4): 731-740.
- [48] LOBENE A J, PANDA S, MASHEK D G, et al. Time-restricted eating for 12 weeks does not adversely alter bone turnover in overweight adults [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1155.
- [49] COLLIER R. Intermittent fasting: the next big weight loss fad [J]. *CMAJ*, 2013, 185(8): E321-E322.