

2 型糖尿病患者间歇性禁食疗法的研究进展

陈亚楠, 林翠霞, 姜倩倩, 利越萍, 姜孟涵

Research progress of intermittent fasting therapy in patients with type 2 diabetes mellitus Chen Yanan, Lin Cuixia, Jiang Qian-qian, Li Yueping, Jiang Menghan

摘要: 对 2 型糖尿病患者间歇性禁食疗法相关研究进行综述, 包括间歇性禁食的类型(全天禁食、改良禁食、隔日禁食、限时禁食)、对 2 型糖尿病患者的实施效果(如改善代谢指标、延缓并发症的发展、减少胰岛素需求)、间歇性禁食疗法的注意事项、促进实施的策略等, 为促进间歇性禁食在 2 型糖尿病患者中的安全有效应用提供参考。

关键词: 2 型糖尿病; 饮食疗法; 间歇性禁食; 血糖; 热量限制; 综述文献

中图分类号: R473.5 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3870/j.issn.1001-4152.2021.17.021

国际糖尿病联盟报告显示, 2019 年全球约有 4.63 亿人患有糖尿病, 其中约 90% 为 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)^[1], 给全球卫生保健系统造成严重的经济负担。美国糖尿病协会指出, 饮食疗法是糖尿病管理的重要环节^[2]。间歇性禁食作为饮食干预的方式之一, 是指禁食(16~48 h)和自由饮食周期交替, 以改善身体成分和整体健康, 达到预防和治疗疾病目的^[3]。与传统的每日热量限制相比更易被患者接受, 且降低了营养不良风险^[4]。目前许多研究探索了间歇性禁食对 T2DM 患者的影响, 本文对间歇性禁食在 T2DM 治疗与管理中的研究进展予以综述, 以期开展糖尿病防控提供依据。

1 间歇性禁食的类型

1.1 全天禁食 全天禁食是最简单的间歇性禁食方式, 通常包括每周 1~2 d 的完全禁食加上其他时间的自由进食, 禁食日仅饮水。禁食日 100% 的能量限制, 无论是从患者的心理还是实际操作层面都不容易被接受, 导致患者耐受性差, 依从性低^[5]。

1.2 改良禁食 在全日禁食的基础上研究人员提出了改良禁食, 即在计划的禁食日, 允许受试者于午餐时间(12:00~14:00)摄入 20%~25% 的基线热量。其中 5:2 禁食为最典型的改良禁食^[6], 即每周任选不连续的 2 d 为禁食日, 其余 5 d 为自由进食日。还包括 6:1 禁食, 即每周 1 d 为禁食日, 其余 6 d 自由进食。改良禁食可显著提高患者依从性^[7]。

1.3 隔日禁食 隔日禁食是指自由进食日和禁食日交替进行^[8]。禁食日可允许受试者于午餐时间摄入 20%~25% 的基线热量^[9]。隔日禁食是目前国内外学者最为关注的干预类型^[10]。相关研究表明, 隔日禁食患者报道的饥饿感强, 失访率较高^[3]。但有研究发现, 与其他间歇性禁食类型相比, 隔日禁食减重速度更快, 平均每周减重 0.75 kg^[6]。

1.4 限时禁食 限时禁食是指在一个严格定义的时间窗口内(6~8 h)随意进食, 其他时间严格禁食。通常进食时间窗口为 10:00~18:00^[11]。研究表明, 限时禁食的依从性可高达 97%^[12], 且限时进食带来的益处与进食窗口期有关^[13], 但基于目前的研究尚不能得出明确的结论。Albosta 等^[14]发现, 随着患者对禁食方式的适应, 逐渐限制进食窗口, 保持一定的灵活性, 可以增加患者的依从性。

2 间歇性禁食改善 T2DM 的作用机制

2.1 代谢转化 间歇性禁食可实现机体能量的间歇性亏空, 触发代谢转换。禁食 10~14 h 后, 肝糖原储存耗尽, 机体开始从葡萄糖氧化供能向脂肪酸氧化供能转化, 代谢从脂肪储存和脂肪合成转移到脂肪动员, 脂肪组织分解脂肪酸和酮体为人体供能^[9]。禁食期间胰岛功能得到充分休息, 脂肪燃烧可达到体质量减轻的目的。

2.2 应激抵抗和激素变化 细胞通过参与协调的适应性应激对间歇性禁食做出反应, 从而导致抗氧化防御、DNA 修复、线粒体生物发生和自噬及炎症下调的表达增加^[15]。间歇性禁食可通过自噬溶酶体途径保持细胞器质量, 以提高 β 细胞存活率^[16]。还可调节脂肪组织的内分泌功能, 瘦素的减少、脂联素的增加可调节胰岛素活性, 降低胰岛素水平, 改善 β 细胞功能^[5]。

2.3 肠道微生物群的重建 肠道菌群失调是 T2DM 及其并发症发生发展的重要影响因素, 表现为“糖尿病—肠道菌群—炎症因子—糖尿病并发症”四角关系^[17]。间歇性禁食能够诱导肠道菌群重塑, 肠道菌群的改变与减脂、减重、降血糖显著相关^[18]。但具体的分子信号途径有待进一步研究, 且目前间歇性禁食改善肠道菌群的研究多集中在动物试验中^[19]。

3 间歇性禁食的实施效果

3.1 改善代谢指标

3.1.1 糖代谢改善 越来越多的证据表明, 间歇性禁食对 T2DM 患者短期至中期的血糖稳态有好处。Arnason 等^[20]的研究发现, 2 周的限时禁食可以使 T2DM 患者的空腹血糖达标率增加 2.5 倍。栗晓

作者单位: 山东中医药大学护理学院(山东 济南, 250355)

陈亚楠, 女, 硕士在读、学生

通信作者: 林翠霞, breezelinlin@163.com

收稿: 2021-04-15; 修回: 2021-06-01

华^[21]进行的改良禁食研究发现,禁食组空腹血糖、糖化血红蛋白、餐后 2 h 血糖等的改善情况显著优于对照组。一项系统评价结果显示,12 周的间歇性禁食干预能够使 T2DM 患者的糖化血红蛋白下降 0.2%~1.0%,但干预结束后 12~18 个月的随访过程中显示没有持续的血糖改善^[22]。目前关于间歇性禁食长期疗效的研究较少,间歇性禁食对于 T2DM 患者是否长期有效,仍需要大量研究验证。目前的研究在评价间歇性禁食对 T2DM 患者的效果时,普遍关注糖化血红蛋白这一临床客观指标,但其并不能反映血糖的可变性。在今后的研究中应观察反映血糖波动的监测指标,如平均血糖波动幅度、最大血糖波动幅度等,有助于医护人员为患者提供及时的干预。

3.1.2 减轻体质量,降低内脏脂肪含量 肥胖是 T2DM 的独立危险因素,禁食状态下,瘦素一下丘脑—垂体—肾上腺信号轴调控白色脂肪组织分解,对体质量有调节作用。Arnason 等^[20]的研究发现,2 周的限时禁食可使 T2DM 患者的平均体质量减轻 5.5%。Zubrzycki 等^[7]的研究中,对 T2DM 患者进行 8 周、12 周和 6 个月的隔日禁食后,患者体质量分别下降 5.8%、6.5% 和 7.8%,体质量下降的百分比随禁食持续时间的延长而增加。有研究显示,T2DM 患者的内脏脂肪减少百分比与体质量减少百分比非常接近^[6]。Varady 等^[23]研究发现,内脏脂肪减少 6%,对应的体质量减轻 7%。Bhutani 等^[24]的研究发现,内脏脂肪减少 4%,对应的体质量减轻 4%。但是内脏脂肪的变化主要通过腰围间接评估,今后的研究中应使用更可靠的技术(如磁共振成像)来测量内脏脂肪量的准确变化。

3.2 延缓并发症进展 美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会将 T2DM 的治疗目标描述为旨在预防或延迟并发症和维持患者生活质量^[25]。Haluzik 等^[26]研究隔日禁食的结果发现,该疗法显著改变了小鼠的肠道微生物群组成,牛磺脱氧胆酸浓度增加并激活视网膜神经细胞中牛磺脱氧胆酸 TGR5 受体,从而可预防视网膜病。张洪波^[27]的研究发现,28 d 的隔日禁食,通过“肠—脑”轴介导改善了 T2DM 引起的小鼠的认知障碍,该疗法对糖尿病引起的认知功能有保护作用。有研究发现,间歇性禁食可以通过减轻氧化应激水平来延缓糖尿病肾病的进展^[28]。目前在动物试验中可观察到间歇性禁食在延缓糖尿病并发症进展方面效果显著,但动物实验结果是否能推广到临床中,仍需要大量研究验证。

3.3 减少胰岛素剂量 间歇性禁食可通过减少患者对胰岛素的需求从而节约医疗成本。Furmler 等^[29]进行的为期 7~11 个月研究,对 3 例 T2DM 患者进行 3 次/周的改良禁食,结果发现,3 例患者在开始间歇性禁食的 5~18 d 后能够停止使用胰岛素治疗,且患者的糖化血红蛋白、体质量、腰围等多项指标均有明显

改善。Carter 等^[30]的一项为期 52 周的研究中,137 例 T2DM 患者被随机分为 5:2 禁食组和热量限制组,研究结果发现,与热量限制组相比,5:2 禁食组的胰岛素剂量减少了约 50%。

4 间歇性禁食的注意事项

4.1 间歇性禁食前的评估 间歇性禁食前的临床评估对保障 T2DM 患者安全禁食至关重要。评估内容包括患者生命体征、血液生化指标、形态学指标(腰围、臀围)及患者心理状态、患者疾病管理自我效能等。空腹或餐前血糖 >16.7 mmol/L 或糖化血红蛋白 $>9\%$ 、近 3 个月内有复发性低血糖/低血糖后意识不清史、近 3 个月内出现糖尿病酮症酸中毒/高渗性高血糖状态、从事高强度体力劳动、孕妇等不建议禁食^[31]。此外需对患者进行药物剂量的评估和调整。目前 T2DM 患者间歇性禁食期间药物安全管理缺乏临床实践指南的指导,药物调整是基于已知的药物机制和已知药物不良反应^[32]。在禁食期间可优先选择平稳控糖且低血糖风险低的药物^[31]。

4.2 血糖监测 间歇性禁食期间可能会出现血糖波动,需要考虑血糖变异性问题,较大的血糖变异性与糖尿病微血管并发症的发生、发展有密切关系。建议患者每 4 小时测量 1 次血糖,有任何低血糖症状或不适时,应立即测量血糖。根据现有证据,间歇性禁食在医疗监督下对 T2DM 患者是安全的^[22,30,33-35],仅在使用胰岛素或磺脲类药物治疗的 T2DM 患者中低血糖的风险增加,对于使用磺脲类药物或胰岛素的患者,鼓励其更频繁地监测血糖,通过动态持续血糖监测系统对血糖监测,以提供实时血糖信息,有助于及时干预。若无条件实施动态血糖监测,建议每 2 小时测量 1 次血糖^[31],以预防低血糖事件。如果出现低血糖症状,立即检查血糖水平,并终止禁食。

4.3 终止禁食疗法指征 在禁食过程中当患者出现以下任一情况时^[35-37],应立即终止禁食,并给予相应处理:血糖 <3.9 mmol/L;血糖 >16.6 mmol/L;脱水;严重心律失常;严重胃反流症状;严重电解质紊乱(钾离子 <3.0 mmol/L、钠离子 <125 mmol/L、氯离子 <90 mmol/L);循环抑制(心率 <45 次/min、收缩压 <70 mmHg 和/或舒张压 <40 mmHg)。

4.4 保障患者机体基本营养需求 专科医生、护理人员、营养师等共同为禁食期间的 T2DM 患者制订食谱,根据患者标准体质量及体力活动情况计算患者每日所需热量,并估算禁食日的热量摄入量,按照 43%碳水化合物,34%蛋白质和 19.5%脂肪,3.5%维生素、矿物质和微量元素设计食谱,主要包括新鲜果蔬、全谷物、大豆制品和脱脂牛奶等^[38]。患者禁食期间的热量摄入严格遵循食谱,并建议患者在禁食期间补充充足的水分。鼓励患者在进食日选择营养丰富的食物和摄入充足蛋白质^[31]。多数研究中进食日的营养素摄入没有具体要求,部分研究要求患者在进

食日摄入 125%~150% 的基线能量^[22]。营养师定期随访,以确保患者营养需求得到满足。

5 促进间歇性禁食的策略

5.1 强化禁食前教育 健康教育对于保障 T2DM 患者安全禁食至关重要。AlKhalidi 等^[39]的研究发现,禁食前针对性教育(饮食调整、体力活动、血糖监测、药物剂量、识别和管理急性并发症)可以增加患者对安全禁食的信心。El Toony 等^[40]对 T2DM 患者进行针对性的个体化糖尿病教育,研究结果显示,患者低血糖及其他急性并发症风险发生率显著降低,低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等的改善效果较好。Ben Jemaa 等^[41]研究显示,营养教育计划的实施可积极影响患者对禁食的依从性。上述研究表明,针对性教育可以使患者对间歇性禁食有充分了解,消除安全性顾虑,指导患者在禁食期间改变生活方式,保证疗效。

5.2 运用新兴技术加强随访期管理 禁食期的随访是安全禁食的关键。随着互联网移动医疗的发展,远程及移动医疗信息技术在糖尿病患者管理显示出巨大优势^[42-43]。血糖监测、药物剂量、热量摄入等均可实现数字化并远程访问,便于医护人员及时获取患者禁食期的健康状况。Arnason 等^[20]对 T2DM 患者居家间歇性禁食期间通过智能手机拍摄食物图像,并上传到服务器进行食物摄入量的估计,医护人员通过服务器获取数据并及时做出反馈,且医护人员可通过服务器提醒患者完成禁食目标。研究结果发现,患者每日自我报告的依从性为 100%,且 60% 的患者在研究结束后有继续间歇性禁食的打算。互联网移动医疗技术提高了监管的便利性,也可增加医患互动频率,是建立长期监督机制以维持间歇性禁食长期疗效的解决方案之一。

5.3 发挥基层卫生服务中心的监督作用 医学饮食治疗是糖尿病管理的重要途径,也是未来社区卫生服务中心的重点发展方向之一。应充分发挥和利用三级卫生保健网络,促进社区卫生服务中心构建间歇性禁食干预的管理模式,积极发挥基层医务工作者的作用,使 T2DM 患者在医疗监督下进行间歇性禁食,以提高治疗依从性,保障干预效果。

6 小结

间歇性禁食疗法可以改善 T2DM 患者的代谢指标、延缓并发症的发展,为 T2DM 患者的饮食干预提供了思路,具有良好的应用前景。但在目前的研究中仍存在诸多问题:间歇性禁食对 T2DM 患者的益处和风险研究仍有限。目前缺乏统一的临床实践指南,最佳的禁食方案及最佳禁食持续时间仍有待研究和阐明。建议增加多中心、大样本随机对照研究,以提升证据说服力,进一步规范禁食疗法的应用,确保该疗法的合理性和安全性,为该疗法在 T2DM 人群中的进一步研究提供参考。

参考文献:

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.
- [2] American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019[J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S46-S60.
- [3] Tinsley G M, La Bounty P M. Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans[J]. Nutr Rev, 2015, 73(10): 661-674.
- [4] 叶佳美, 钟冬灵, 李涓, 等. 热量限制对健康、衰老和疾病机体肠道菌群影响的研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(7): 895-900.
- [5] 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.
- [6] Barnosky A R, Hoddy K K, Unterman T G, et al. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings [J]. Transl Res, 2014, 164(4): 302-311.
- [7] Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, et al. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type 2 diabetes[J]. J Physiol Pharmacol, 2018, 69(5): 663-683.
- [8] Patterson R E, Laughlin G A, LaCroix A Z, et al. Intermittent fasting and human metabolic health[J]. J Acad Nutr Diet, 2015, 115(8): 1203-1212.
- [9] Ganesan K, Habboush Y, Sultan S. Intermittent fasting: the choice for a healthier lifestyle[J]. Cureus, 2018, 10(7): e2947.
- [10] Stange R, Pflugbeil C, Michalsen A, et al. Therapeutic fasting in patients with metabolic syndrome and impaired insulin resistance[J]. Forsch Komplementmed, 2013, 20(6): 421-426.
- [11] Hoddy K K, Marlatt K L, Çetinkaya H, et al. Intermittent fasting and metabolic health: from religious fast to time-restricted feeding [J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28(Suppl 1): S29-S37.
- [12] Lustig E, Shubrook J H, Pfothenhauer K M. Time-restricted feeding and potential for type 2 diabetes mellitus: a narrative review [J]. J Am Osteopath Assoc, 2020, 120(9): 560-567.
- [13] Pellegrini M, Cioffi I, Evangelista A, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2020, 21(1): 17-33.
- [14] 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[J]. Clin Diabetes Endocrinol, 2021, 7(1): 3.
- [15] Patterson R E, Sears D D. Metabolic effects of intermittent fasting[J]. Annu Rev Nutr, 2017, 37: 371-393.

- [16] Liu H, 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.
- [17] 朱美冬,宋福晨,袁佳沁,等. 肠道菌群与糖尿病慢性并发症的关系[J]. *实用临床医药杂志*,2020,24(24):125-127,132.
- [18] 汪俊宇,张安仁. 肠道菌群在间歇性禁食治疗肥胖中的作用研究[J]. *中国全科医学*,2019,22(27):3308-3311.
- [19] 刘美娟,朱惠娟,龚凤英. 间歇性禁食改善代谢性疾病的作用及其机制[J]. *国际内分泌代谢杂志*,2018,38(6):415-418.
- [20] Arnason T G, Bowen M W, Mansell K D. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: a pilot study[J]. *World J Diabetes*,2017,8(4):154-164.
- [21] 栗晓华. 轻断食对改善超重肥胖型 2 型糖尿病糖脂代谢异常的临床观察[D]. 长春:长春中医药大学,2019.
- [22] Vitale R, Kim Y. The effects of intermittent fasting on glycemic control and body composition in adults with obesity and type 2 diabetes: a systematic review [J]. *Metab Syndr Relat Disord*,2020,18(10):450-461.
- [23] Varady K A, Bhutani S, Church E C, et al. Short-term modified alternate-day fasting: a novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults[J]. *Am J Clin Nutr*,2009,90(5):1138-1143.
- [24] Bhutani S, Klempel 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 (Silver Spring)*,2013,21(7):1370-1379.
- [25] Davies M J, D'Alessio D A, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetes Care*,2018,41(12):2669-2701.
- [26] Haluzik M, Mráz M. Intermittent fasting and prevention of diabetic retinopathy: where do we go from here? [J]. *Diabetes*,2018,67(9):1745-1747.
- [27] 张洪波. 间歇性禁食模式改善糖尿病模型小鼠认知功能障碍的作用与机制研究[D]. 咸阳:西北农林科技大学,2020.
- [28] Tikoo K, Tripathi D N, Kabra D G, et al. Intermittent fasting prevents the progression of type I diabetic nephropathy in rats and changes the expression of Sir2 and p53[J]. *FEBS Lett*,2007,581(5):1071-1078.
- [29] Furmli S, Elmasry R, Ramos M, et al. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin[J]. *BMJ Case Rep*,2018,2018:bcr2017221854.
- [30] 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.
- [31] Grajower M M, Horne B D. Clinical management of intermittent fasting in patients with diabetes mellitus[J]. *Nutrients*,2019,11(4):873.
- [32] Horne B D, Grajower M M, Anderson J L. Limited evidence for the health effects and safety of intermittent fasting among patients with type 2 diabetes[J]. *JAMA*,2020,324(4):341-342.
- [33] Olansky L. Strategies for management of intermittent fasting in patients with diabetes[J]. *Cleve Clin J Med*,2017,84(5):357-358.
- [34] Ali S, Davies M J, Brady E M, et al. Guidelines for managing diabetes in Ramadan[J]. *Diabet Med*,2016,33(10):1315-1329.
- [35] Ibrahim M, Davies M J, Ahmad E, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: update 2020, applying the principles of the ADA/EASD consensus[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*,2020,8(1):e001248.
- [36] Rajpal A, Ismail-Beigi F. Intermittent fasting and 'metabolic switch': effects on metabolic syndrome, prediabetes and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*,2020,22(9):1496-1510.
- [37] Wilhelmi de Toledo F, Buchinger A, Burggrabe H, et al. Fasting therapy—an expert panel update of the 2002 consensus guidelines[J]. *Forsch Komplementmed*,2013,20(6):434-443.
- [38] Corley B T, Carroll R W, Hall R M, et al. Intermittent fasting in type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial [J]. *Diabet Med*,2018,35(5):588-594.
- [39] AlKhaldi Y M, AlKhaldi A Y, AlQahtani A S, et al. Incidence of hypoglycemia and its risk factors among diabetics during Ramadan in Abha city, Aseer Region, KSA[J]. *J Family Med Prim Care*,2019,8(9):2793-2798.
- [40] El Toony L F, Hamad D A, Omar O M. Outcome of focused pre-Ramadan education on metabolic and glycaemic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*,2018,12(5):761-767.
- [41] Ben Jemaa H, Mahjoub F, Berriche O, et al. Impacts of nutritional education before Ramadan fasting on dietary intake, weight and body composition in diabetic patients [J]. *Tunis Med*,2019,97(10):1139-1145.
- [42] 周丹,韩立坤,刘东明,等. 基于 COM-B 模型的糖尿病患者自我管理平台构建及应用[J]. *护理学杂志*,2021,36(2):1-4.
- [43] 李丽,孙丽萍,张蕴,等. 远程管理系统在妊娠期糖尿病孕妇就诊中的应用[J]. *护理学杂志*,2020,35(17):98-100.

(本文编辑 李春华)