

· 综述 ·

限时进食与肥胖

苏亚峰 相萍萍 陈国芳 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 江苏省中医药研究院 210028

通信作者: 刘超, Email: liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 限食是一种行之有效的减重手段。但是传统热量限制难以坚持, 故非传统热量限制的限食模式已成为新的研究热点, 其中限时进食尤为突出。限时进食主要包括限时进餐以及间歇性限食, 限时进食可以通过规律饮食节律和诱导白色脂肪米色化, 增加产热等途径发挥减重、改善肥胖相关疾病以及减轻炎症反应等作用。与传统热量限制相比, 限时进食还具有更好的依从性, 可以在临床上能发挥更大的作用。

【关键词】 限时进食; 间歇性限食; 肥胖

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.010

Time-limited eating and obesity Su Yafeng, Xiang Pingping, Chen Guofang, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Food restriction is an effective means of weight loss. However, traditional caloric restriction is difficult to adhere to, so the non-traditional calorie restriction mode has become a new research hotspot, especially the time-limited eating. Time-limited eating mainly includes time-limited meals and intermittent food restriction. The limited-time eating mode can reduce weight, improve obesity-related diseases, and reduce inflammation by regulating the dietary rhythm and inducing white fat to increase the heat production. Compared with traditional caloric restriction, time-limited eating also has better compliance and can play a greater role in clinical practice.

【Key words】 Time-limited eating; Intermittent food restriction; Obesity

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.010

根据我国流行病学调查结果显示, 我国 18 岁及以上居民超重率为 17.6%、肥胖率为 5.6%^[1], 且呈现快速增长趋势。传统的饮食、运动等生活方式干预治疗肥胖收效甚微, 而药物治疗存在各种各样的不良反应, 故迫切需要一种行之有效且不良反应小的干预措施。

限食是一种行之有效的治疗肥胖的方法。狭义的限食主要指限制热量摄入, 包括极低热量限制 (≤ 800 kcal/d) 和低热量限制 [$(1\ 200 \pm 300)$ kcal/d]; 而广义的限食则包括与饮食相关的一切干预措施, 主要有针对营养素配比的组分限食、针对进餐时间的限时进食, 针对主餐热量分配的限餐进食等。无论何种饮食干预, 其减轻体重的作用均已得到证实^[2]。传统的以限制热量摄入为主的限食方式常常难以坚持, 且限食减重后极易出现体重反弹的现

象。动物研究表明, 限食后再次喂养时, 小鼠会出现一个暴食行为, 而自由进食组并无此行为, 故限食减重后, 最大的困难是维持体重^[3]。而新近的研究表明, 限时喂养 (限制进食时长为 8 h/d) 的小鼠可避免高脂饮食导致的如肥胖、高胰岛素血症、肝脂肪变性和炎症反应等的不良影响, 且不减少热量的摄入。这为肥胖人群提供了一种更易接受, 依从性更好的治疗方法。故本文主要阐述不同限时进食模式在改善肥胖等代谢性疾病方面的研究进展。

1 限时进餐

目前肥胖及其相关性疾病的研究和采取措施大都集中在能量摄入和消耗的失衡。但是最近的研究将能量调节与行为、生理和分子水平的生物钟相联结, 强调食物摄取时间本身可能在体重调节中起重要作用^[4-8]。限时进餐是指通过限制每天摄食的时

间或进食主餐的时间,达到改善肥胖及相关代谢性疾病的限时进食模式。2009 年 Arble 等^[9]研究表明,错误的喂养时间可导致小鼠肥胖,研究着眼于食物消耗的昼夜节律在体重增加中的作用,并将小鼠分为光照 12 h(睡眠时间)组和黑暗 12 h 组,两组均给予高脂食物喂养,不限制水分摄入。结果显示,两组小鼠摄入的食物总量相同,但光照组的体重明显高于黑暗组,表明食物的摄入时间是体重增加的一个关键因素,与能量摄入无关。进一步研究表明,限制喂养时间可以防止高脂饮食导致的肥胖、高血脂、高胰岛素血症等相关代谢性疾病的发生。更好地了解昼夜节律,控制进食的时间对于预防肥胖,减轻体重,改善胰岛素抵抗以及代谢综合征具有重要意义^[10-11]。

2011 年, Wu 等^[11]将大鼠分为正常进食、不吃早餐和不吃晚餐 3 组,3 组间每日进食量相同,结果表明,不吃晚餐组体重最低,脂肪积累最少。表明每日最后一餐与脂肪组织积累密切相关,提示在一日 3 餐中,减少晚餐的热量摄入,有利于预防肥胖。除此之外,在 2013 年, Jakubowicz 等^[10]开展了一项关于日间营养摄入时间与代谢综合征相关性的研究。该研究将 93 例肥胖的代谢综合征女性随机分配入高热量早餐组和高热量晚餐组,两组每日的热量摄入相同,与晚餐组相比,早餐组的体重和腰围明显减少,每日平均饥饿评分显著降低,而平均饱食感评分显著增高,且血糖、胰岛素敏感性、甘油三酯水平均得到了明显改善。提示摄入高热量的早餐可以减轻饥饿感从而减少晚餐的摄入量,发挥减重的作用。同年, Garaulet 等^[12]对 420 例肥胖的西班牙人开展了一项前瞻性纵向研究,评估了主餐摄食时间对减重效果和体重维持的影响。结果显示,尽管摄入和消耗的热量、营养素的分布、睡眠时间和激素水平等没有显著差异,但是与主餐(地中海饮食中的中餐)进食晚(下午 3 点以后)者相比,进食早(下午 3 点以前)者体重减少的更多。故每日应尽早安排午餐和晚餐,并将热量摄入集中在早餐和午餐。

2 间歇性限食

间歇性限食是指完全自由进食与完全或部分热量限制交替的进食策略。研究表明,在体重和脂肪量的减少方面,持续 3~12 个月的持续热量限制(5%~8%、10%~20%)和间歇性限食(4%~8%、11%~16%),均可显著降低体重和脂肪含量,但是在持续热量限制中观察到肌肉组织含量的下降,而在间歇性限食却没有出现此现象^[13]。表明间歇性限食在减重方面比连续的卡路里限制更合适。

2.1 隔日限食 隔日限食是指一天自由进食,一天完全或部分热量限制交替的进食模式。已知哺乳动物体内有白色脂肪、棕色脂肪和米色脂肪。白色脂肪的主要作用是将体内多余能量以脂质的形式储存起来形成肥胖,而棕色脂肪能将脂肪转化为热量,米色脂肪则介于棕色脂肪和白色脂肪之间^[14]。研究表明,隔日限食能够诱导白色脂肪米色化,增加产热,从而改善肥胖。Li 等^[14]将高脂喂养 3 个月的肥胖小鼠分成自由进食组与隔日限食组(24 h 自由进食后 24 h 完全热量限制),经过 15 个周期的喂养,结果表明,两组总食物摄取量并无显著差别,但隔日限食组的体重显著低于自由进食组,并且隔日限食通过抑制腹股沟白色脂肪葡萄糖转运蛋白 4 mRNA 的表达,改善了肥胖小鼠的胰岛素敏感性和肝脏脂肪变性。Li 等还在隔日限食小鼠的腹股沟白色脂肪中,观察到与白色脂肪米色化相关的解耦联蛋白 1 和过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子 1 α mRNA 上调,而在棕色脂肪中并没有观察到这一现象,表明隔日禁食有效地促进了白色脂肪米色化,从而发挥减重的作用。除此之外, Varady 等^[15]对受试者进行一天自由饮食,一天限食(限制 75% 热量)的干预,12 周后受试者的体重和脂肪组织含量分别较前下降(8%, 16%),表明隔日限食模式在改善肥胖方面疗效确切。

2.2 5+2 限食模式 5+2 限食模式是指每周 2 d 为“限食日”,男性摄入热量为 600 kcal,女性摄入热量为 500 kcal,其余 5 d 自由饮食。Harvie 等^[16]将 115 名平均体重指数为 27 kg/m² 的超重女性随机分配到自由进食组和连续两天热量限制(限制 70% 的热量)组中,经过 3 个月的干预后,连续两天热量限制组的体重、腹围、胆固醇、血糖以及白细胞介素-6 等均较自由进食组显著下降(P 均 <0.05),胰岛素敏感性也相应升高。而关于间歇限食与长期热量限制孰优孰劣的问题,也已有相关研究。在 2017 年 Carter 等^[17]的研究中,将 104 例 2 型糖尿病患者随机分配至长期热量限制组与间歇限食组(每周 2 d 限食,5 d 正常饮食)中,经过 12 个月的干预,结果表明,长期热量限制组与间歇限食组 HbA1c 下降值分别为 0.5% 和 0.3%,两组没有显著差别,除此之外,在减重与降低血脂水平方面均无显著差异,提示 5+2 限时进食模式在 2 型糖尿病患者的血糖、体重及血脂水平控制方面并不逊于传统长期热量限制,且人群依从性更好。

2.3 其他 除上述的间歇性限食模式外,还有 3+3 和 4+4 限食模式。2012 年, Karbowska 和 Kochan^[18]

将平均体重为 (304.2 ± 19.8) g 的雄性 Wistar 大鼠分成间歇限食组(3 d 自由进食, 3 d 限制热量为自由进食的 80%)和自由进食组, 经过 8 个周期的循环后, 间歇限食组的体重、体内脂肪含量(附睾脂肪量)显著低于自由进食组。血清瘦素浓度也显著降低。2005 年, Michalsen 等^[19] 给予 30 名体重指数为 (27 ± 7) kg/m² 的男性 4 d 正常饮食, 4 d 限食(限制热量为自由饮食的 25%), 两个周期后, 体重、脂肪含量分别较前减少 3%、4%, 表明 4+4 间歇性限食模式同样可以快速减轻体重, 减少体内脂肪含量。

综上所述, 限时进食是一种行之有效的对抗肥胖及改善肥胖相关性疾病的方法, 且较传统热量限制模式患者依从性更好, 有望成为限食疗法的主流模式。但限时进食模式种类繁多, 目前关于不同限时进食模式效果对比的相关研究资料匮乏, 临床实际应用时如何选择合适的方案仍然让人困惑。众多研究表明, 限食所获益处与坚持限食时间, 在一定程度上呈正相关, 然而长期限食可能会带来诸如电解质紊乱、营养不良等问题, 鉴于目前相关研究年限均较短, 故尚无明确关于长期限时进食的安全性证据, 期待更多长期随访, 明确限时进食的长期安全性。

参 考 文 献

- [1] 武阳丰, 马冠生, 胡永华, 等. 中国居民的超重和肥胖流行现状[J]. 中华预防医学杂志, 2005, 39(5): 316-320. DOI: 10.3760/j. issn. 0253-9624. 2005. 05. 006.
- [2] 陈国芳, 刘超. 限食对代谢疾病的影响及其相关机制[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(4): 346-349. DOI: 10.16150/j.1671-2870. 2016. 04. 004.
- [3] Kliewer KL, Ke JY, Lee HY, et al. Short-term food restriction followed by controlled refeeding promotes gorging behavior, enhances fat deposition, and diminishes insulin sensitivity in mice[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(7): 721-728. DOI: 10.1016/j.jnuthio. 2015. 01. 010.
- [4] Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, et al. Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet[J]. Cell Metab, 2012, 15(6): 848-860. DOI: 10.1016/j.cmet. 2012. 04. 019.
- [5] Oishi K, Shirai H, Ishida N. CLOCK is involved in the circadian transactivation of peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in mice[J]. Biochem J, 2005, 386(Pt 3): 575-581.
- [6] Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice[J]. Science, 2005, 308(5724): 1043-1045. DOI: 10.1126/science. 1108750.
- [7] Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes[J]. Nature, 2010, 466(7306): 627-631. DOI: 10.1038/nature09253.
- [8] Froy O. Metabolism and circadian rhythms--implications for obesity[J]. Endocr Rev, 2010, 31(1): 1-24. DOI: 10.1210/er. 2009-0014.
- [9] Arble DM, Bass J, Laposky AD, et al. Circadian timing of food intake contributes to weight gain[J]. Obesity (Silver Spring), 2009, 17(11): 2100-2102. DOI: 10.1038/oby. 2009. 264.
- [10] Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, et al. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women[J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21(12): 2504-2512. DOI: 10.1002/oby. 20460.
- [11] Wu T, Sun L, ZhuGe F, et al. Differential roles of breakfast and supper in rats of a daily three-meal schedule upon circadian regulation and physiology[J]. Chronobiol Int, 2011, 28(10): 890-903. DOI: 10.3109/07420528. 2011. 622599.
- [12] Garaulet M, Gómez-Abellón P, Alburquerque-Béjar JJ, et al. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness[J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37(4): 604-611. DOI: 10.1038/ijo. 2012. 229.
- [13] Lu X, Ji Y, Zhang L, et al. Resistance to obesity by repression of VEGF gene expression through induction of brown-like adipocyte differentiation[J]. Endocrinology, 2012, 153(7): 3123-3132. DOI: 10.1210/en. 2012-1151.
- [14] Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota[J]. Cell Metab, 2017, 26(4): 672-685. e4. DOI: 10.1016/j.cmet. 2017. 08. 019.
- [15] Varady KA. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weightloss? [J]. Obes Rev, 2011, 12(7): e593-e601. DOI: 10.1111/j. 1467-789X. 2011. 00873. x.
- [16] Harvie M, Wright C, Pegington M, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women[J]. Br J Nutr, 2013, 110(8): 1534-1547. DOI: 10.1017/S0007114513000792.
- [17] 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[J]. JAMA Netw Open, 2018, 1(3): e180756.
- [18] Karbowska J, Kochan Z. Intermittent fasting up-regulates Fsp27/Cidec gene expression in white adipose tissue[J]. Nutrition, 2012, 28(3): 294-299. DOI: 10.1016/j.nut. 2011. 06. 009.
- [19] Michalsen A, Riegert M, Lütke R, et al. Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study[J]. BMC Complement Altern Med, 2005, 5: 22. DOI: 10.1186/1472-6882-5-22.

(收稿日期: 2018-09-05)

(本文编辑: 饶颖)