

間歇性斷食的生理代謝及臨床成效

謝育平^{*,1} 賴柏茵^{*,2} 陳柏蒼²

* 共同第一作者

¹ 奇美醫療財團法人奇美醫院 內科部

² 奇美醫療財團法人奇美醫院 內分泌新陳代謝科

摘要

隨著全球代謝症候群盛行率上升，如何預防代謝症候群以避免諸多共病，成為重要的公衛議題。飲食控制一直是重要環節，有非常多的飲食模式因應誕生，近年興起的間歇性斷食 (Intermittent fasting) 成為許多人的新選擇。此領域也有許多小型研究在探討中。本文將會介紹間歇性斷食的實行方式、影響身體的生理機轉，以及最重要的，臨床試驗中斷食的成效，包含體重變化以及對於糖尿病和心血管疾病的影響。

關鍵詞：間歇性斷食 (Intermittent fasting)
限時進食法 (Time-restricted feeding)

前言

根據台灣國民健康署的定義，「過重」為 BMI (Body mass index) 大於或等於 24 kg/m²，「肥胖」為 BMI 大於或等於 27 kg/m²。2017 至 2020 年國健署國民營養狀況變遷調查成果報告顯示，成人過重及肥胖比率達 50.8%²，代表將近一半成人有體重的問題。隨著全球以及台灣肥胖盛行率的上升，代謝症候群 (Metabolic syndrome) 也成為嚴重的問題。台灣國健署定義³，具有高血壓 (收縮壓 ≥ 130mmHg 或舒張壓 ≥ 85mmHg)、空腹血糖偏高 (空腹血糖值 ≥ 100mg/dL)、空腹三酸甘油酯偏高 (≥ 150mg/dL)、高密度脂蛋白膽固醇偏低 (男性 <40mg/dL、女性 <50mg/dL) 及腹部肥胖 (男性的腰圍 ≥ 90cm、女性腰圍 ≥ 80cm) 五項中三項 (含)

以上即判定為代謝症候群。代謝症候群本身雖非疾病，卻是慢性疾病風險因子的集合，伴隨著兩倍於正常人的心血管疾病風險，及五倍以上糖尿病的風險⁴。對於代謝症候群病人，透過生活習慣調整，如限制卡路里和增加運動來達成減重，是治療中重要的一環。美國心臟肺臟及血液研究院 (National Heart, Lung, and Blood Institute) 曾提出代謝症候群的飲食建議，包含攝入脂肪需小於 25% 的總卡路里、限制飽和及反式脂肪、限制膽固醇及避免單醣⁴。地中海飲食及得舒飲食 (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH diet) 都曾顯示能改善代謝症候群⁵。而近年興起一種新的飲食方式，稱為間歇性斷食 (Intermittent fasting)。這樣的飲食方式對於減重或是代謝症候群有無助益，是許多研究的主題。認識間歇性斷食的執行方式、引

起之生理變化、以及目前具有實證的成效，將有助於臨床醫師對於代謝症候群患者的諮詢及建議。

間歇性斷食的執行方式

間歇性斷食是一種新興的飲食控制計畫，指的是將進食限制於特定時間內，依文獻可大略分為四種方式⁶：

- 一、以固定週期在一週中禁食（攝取小於所需卡路里的 25%）數天，其他天可自由進食，並且以一週一次或兩次的循環進行。如 5:2 斷食法、4:3 斷食法分別是在一週中禁食兩天及三天。
- 二、隔日斷食法 (alternate day fasting)：一天完全禁食（不攝取任何卡路里），另一天正常進食，如此交替循環。而以隔日斷食法為基礎衍生出另一種方式 (modified alternate day fasting)，在禁食的那一天改為攝取小於所需卡路里的 25%。
- 三、限時進食法 (time-restricted feeding)，即每天完全禁食（不攝取任何卡路里）需大於等於 12 小時，而其他時間可自由進食。文獻所見的研究設計中，一天完全禁食的時間可以從 14 小時到大於 22 小時，而時常聽聞的 16/8 斷食 (16/8 time-restricted fasting) 限制一天 16 小時完全禁食，而其他 8 小時可自由進食。
- 四、和宗教相關的禁食：如伊斯蘭教特有的齋戒 (the Islamic Ramadan fast)，依據伊斯蘭教曆法，於每年特定月份，在日昇及日落間禁止任何食物和水分。或希臘正教會的禁食，在特定的禁食期間避免乳製品、蛋及肉類。

斷食引起的生理機轉變化

一、生理時鐘 (Circadian Biology)

生物體在一天當中會經歷不同的身體需求以及外在壓力，為了因應這些變化，生物演化出一套生理時鐘的機制。生理時鐘的形成，來自於細胞內自動運行的基因及分子機制，因而能感知一天當中的時間。即使沒有外在刺激，

這些自動運行機制也能使體內各種生物作用順利運行⁷。

生理時鐘中樞位在腦部下視丘的上視交叉核 (suprachiasmatic nuclei, SCN)，由視神經傳入光照的訊息可抵達上視交叉核，以光照和黑暗形成節律。周邊組織也會協同形成節律，扮演著校準的角色，主要刺激便是進食，這些周邊的節律器位在肝臟、脂肪以及骨骼肌細胞。當進食時間偏離日夜節律，造成周邊節律器的節律和中樞不一致，可能引起荷爾蒙異常，增加代謝性疾病的風險。一個 10 人的小型研究使受試者生活作息偏離日夜節律 12 小時，觀察到 24 小時的瘦素 (leptin) 濃度都下降、飯後葡萄糖及胰島素濃度上升，顯示胰島素阻抗性增加⁸。

生理時鐘要能順利運行，各種荷爾蒙扮演不可或缺的角色，因此不難想像許多荷爾蒙的分泌及其受體的敏感度也具有節律⁷。在人體研究觀察到，胰島素敏感度在一天當中會漸漸下降，對於相同的食物，夜間進食引起的血糖及胰島素上升幅度，會較日間進食來得大，因而增加糖化血色素和糖尿病風險^{9,10}。因此維持規律的進食時間，晚餐後不再額外進食，本身就具有好處。限時進食法具有進食的規律性及避免紊亂的進食時間，減少過多夜間進食的可能性，符合生理時鐘的同時，也能減少夜間血糖及胰島素上升幅度。

二、消化道微生物群相 (Microbiota) 的變化

消化道微生物群相是腸道內多樣細菌的總稱，研究顯示腸道菌叢可從多個方面影響人體代謝，且在老鼠研究中發現肥胖者的腸道菌叢相比纖瘦者，能夠從飲食中獲取更多養分，增加養分吸收¹¹。在齧齒動物實驗中，觀察到消化道內細菌的多寡具有固定的日夜循環，此節律會受飲食內容以及進食時間的影響，實驗中將老鼠分為正常飲食組及高脂飲食組，正常飲食組不限定進食時間，而高脂飲食組再分為限時進食及不限時進食兩組。實驗觀察到正常飲食組雖不限進食時間，但具有最高的菌叢多樣性及規律的日夜循環，而高脂飲食組不論有無限時，菌叢多樣性及日夜節律都不如正常飲

食組，顯示正常飲食的重要。而同樣是高脂飲食，限時進食法是否具有好處呢？實驗發現限時進食組相較不限時組，有些菌叢能夠部分回復循環，許多致肥胖的菌叢在限時進食組具有循環且數量低於不限時組，這些變化如何影響代謝也在兩組的糞便代謝物檢驗中顯現，限時進食組的糞便較多木糖 (xylose) 及半乳糖 (galactose)，顯示限時進食組對這些糖份的吸收較少¹²。其好處依然來自於限時進食的規律性。另外在一個 30 位健康男性的研究中，分為限時進食組 (16/8 斷食) 及非限時進食組，飲食內容無任何限制，25 天後的糞便菌叢分析，發現限時進食組的菌叢組成以擬桿菌門 (Bacteroidetes) 為最多，非限時進食組的菌叢組成以厚壁菌門 (Firmicutes) 為最多¹³，而人體研究發現擬桿菌門 (Bacteroidetes) 和厚壁菌門 (Firmicutes) 的相對比例和人體的肥胖有關，在纖瘦者擬桿菌門 (Bacteroidetes) 的相對比例較高，而在肥胖者擬桿菌門 (Bacteroidetes) 的相對比例較低¹⁴，因此限時進食組的腸道菌叢較偏向纖瘦者。

三、斷食伴隨的生活習慣改變

斷食的型態可能連帶引起生活習慣的改變。斷食是否導致下一餐的進食量增加是一常見疑問，一篇發表於 2016 年的隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT) 分析 24 位肥胖受試者，發現在一夜的禁食後跳過早餐，不會增加午餐的進食量，也不會增加主觀上午餐後的食慾¹⁵。多數斷食方式會降低可以進食的總時數，連帶降低進食的總熱量及肥胖風險⁶。

四、對醣類和脂質代謝的影響

在小鼠實驗中，限時進食法可促進 CRY (Cryptochrome circadian regulator) 基因的表現，進而抑制糖質新生相關酵素¹⁶，並促進五碳糖磷酸路徑，減少葡萄糖的產生，達到降低血糖的效果¹⁷。限時進食法也會使轉錄抑制子 Rev-erba 增加，進而抑制脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase) 的活性¹⁸；並增加 PER2 (Period circadian regulator 2) 基因的表現，可減少過氧化體增殖物活化受體 γ (peroxisome proliferator-

activated receptor gamma, PPAR γ) 所調控的脂質合成反應¹⁹。

五、細胞對於斷食的代謝轉換 (metabolic switching)

在哺乳動物觀察到，禁食期間，細胞的能量來源由葡萄糖轉換為脂肪酸以及酮體 (ketone bodies)，酮體不只作為能量來源，也會調控許多和健康和老化有關的蛋白質及分子，因此對於身體的代謝有很大的影響²⁰。動物研究顯示大多數細胞及器官在間歇性斷食時會做出適應性的反應，使生物體能夠克服斷食的挑戰並回復平衡。細胞會增加抗氧化防禦系統 (antioxidant defense systems)、DNA (Deoxyribonucleic acid) 修復、粒線體生合成 (mitochondrial biogenesis) 及自噬作用 (autophagy)，並同時抑制 mTOR (mammalian target of rapamycin) 的蛋白質合成路徑，使細胞能夠移除受損的蛋白質、回收其成分，並暫時減少蛋白質合成以儲存能量及原料。整體而言，經歷間歇性斷食的細胞對於外在困境具有更強適應力，包括代謝、氧化壓力或缺血 (ischemia)。而當生物體開始進食，代謝又會轉換為以葡萄糖為能量來源，細胞會增加蛋白質合成、粒線體生合成，並減少酮體及自噬作用，使細胞生長並具可塑性。而長期經歷禁食，可以改善脂肪代謝、減少腹部脂肪、減少發炎，使細胞具有韌性及抗病性 (disease resistance)^{21,22}。

相關實證研究

一、間歇性斷食之減重效果

過去有許多研究探討間歇性斷食的減重效果，早期規模較大的一篇為 2011 年於英國進行的隨機分派試驗，研究 107 位體重過重或肥胖的女性 (BMI: 24~40 kg/m²)，執行 6 個月 5:2 斷食法或限制卡路里 (每天都攝取 75% 所需熱量) 的減重效果²³。結果顯示兩組皆有顯著的減重效果 (5:2 斷食法組: -6.4 公斤 / 限制卡路里組: -5.6 公斤)，且兩組的效果無顯著差異。

2018 年，另一篇於挪威進行的隨機分派試驗也得到類似結果，其研究 112 位腹部肥胖

(BMI: 24~40 kg/m², 且男性腰圍 >94 公分 / 女性腰圍 >80 公分)、並符合代謝症候群腰圍以外任一定義的受試者, 比較執行 6 個月 5:2 斷食法或限制卡路里 (每周總熱量與 5:2 斷食法組相同) 的減重效果²⁴。結果顯示兩組的減重效果相當 (5:2 斷食法組: -9.1 公斤 / 限制卡路里組: -9.4 公斤)。

在身體組成方面, 一篇 2020 年的系統性回顧及統合分析收錄了 19 篇文章, 研究限時進食法的好處²⁵, 斷食時間介於每天 12 至 20 小時, 不限制攝取的熱量。結果顯示在肥胖族群, 限時進食法可以減重、減少脂肪量 (fat mass), 但不影響瘦肉組織 (fat-free mass); 在健康族群, 限時進食法可減少脂肪量, 在體重和瘦肉組織方面則無顯著差異。突顯了健康族群也可以透過限時進食法得到減脂的好處。

由於過去針對限時進食法的研究樣本數少、研究時間偏短, 且大多沒有控制受試者每天所攝取的熱量, 無法區別限時進食法的減重效果是否源自於進食時間縮短導致的熱量攝取減少。因此, 2022 年於中國進行一個時間較長且嚴謹的隨機分派試驗, 收錄個案 139 人, 介入時間長達 1 年, 比較肥胖族群 (BMI: 28~45 kg/m²) 執行限制卡路里 (男: 1500~1800 大卡 / 女: 1200~1500 大卡), 或限制卡路里加上限時進食法 (進食時間: 早上 8 點~下午 4 點) 的減重效果²⁶。藉由飲食衛教、書寫飲食日記、食物秤重及拍照上傳的方式, 確保兩組受試者攝取相等的熱量。結果顯示兩組的減重效果無顯著差異, 間接證實了限時進食法的減重效果或許來自進食時間縮短導致的熱量攝取減少。

另外, 2023 年美國的一篇前瞻性世代研究²⁷, 以問卷調查的方式, 收錄了 547 位 18 歲以上, 於 2019 年在特定 3 間醫療機構有就醫紀錄的受試者 23。受試者使用手機軟體記錄體重、每次進食的時間點, 以及每餐的進食量, 持續 4 個月, 進食量的紀錄以少量 (<500 大卡)、中量 (500~1000 大卡) 和大量 (>1000 大卡) 三個選項紀錄。結果顯示每天進食的總時間 (第一餐和最後一餐間的時間長短) 和體

重無關, 反倒是中量和大量進食的次數與體重呈正相關, 而少量進食的次數與體重則呈負相關。因此作者認為此結果不支持時間對體重的控制效果, 而中量和大量進食的次數對體重的影響, 顯示總熱量攝取才是造成體重上升的主因。

由前述研究得知, 目前推測間歇性斷食藉由限制進食時間, 間接減少熱量攝取 (達到熱量赤字), 而達到減重的效果。

二、間歇性斷食與糖尿病

Carter 等人於 2018 年進行的隨機分派試驗, 研究 137 位體重過重或肥胖 (BMI ≥ 27 kg/m²) 的第二型糖尿病患者, 為期 1 年, 比較 5:2 斷食法 (每週有不連續 2 天攝取 500~600 大卡, 其他 5 天自由飲食) 和限制卡路里 (每天 1200~1500 大卡) 的減重效果²⁸。結果顯示兩組皆有顯著的減重效果 (-6.8 公斤 / -5.0 公斤), 兩組的效果無顯著差異。在 2019 年的後續追蹤研究中²⁹, 受試者進行一年的自由飲食, 兩組的體重稍有回升 (-3.9 公斤 / -3.9 公斤), 但仍低於原始體重。或許因間歇性斷食和限制卡路里造成飲食習慣改變, 使減重效果得以延續。

此外, Carter 等人也比較了 5:2 斷食法和限制卡路里對糖化血色素的影響, 結果顯示兩組的糖化血色素皆顯著下降 (分別為 -0.3% 和 -0.5%), 下降幅度無顯著差異。試驗結束後的一年追蹤則顯示兩組的糖化血色素皆有回升趨勢, 甚至高於試驗前 (分別為 +0.1% 和 +0.4%)。由於試驗過程中為避免低血糖, 受試者使用的血糖藥有減量。而試驗結束後進行自由飲食, 部分受試者仍使用減量的血糖藥, 可能導致了糖化血色素的上升。

Emily 等人於 2021 年的系統性回顧及統合分析收錄了 7 篇文章, 研究第二型糖尿病病人執行間歇性斷食, 和正常飲食相比對糖化血色素的影響³⁰, 結果顯示兩者無顯著差異, 但間歇性斷食組使用的降血糖藥有較明顯的減少。

綜上所述, 間歇性斷食對血糖控制指標—糖化血色素無明顯優勢, 但可降低血糖藥的使

用量及體重，因此對於合併肥胖之糖尿病患較為適合；對於年長者或肌少症患者則需個別化考量。其對於飲食習慣的改變是否能夠長期有效地執行，也是我們必須關心的。

三、間歇性斷食與心血管疾病

2021年一篇Cochrane的統合分析收錄了18篇隨機對照試驗，共1125位18歲以上的受試者，其中包含健康族群和心血管事件高風險族群，欲探討間歇性斷食和自由飲食或限制卡路里相比，有無預防心血管疾病的功效³¹。經系統性回顧後發現，目前可收錄的實驗中，缺乏死亡率、心血管死亡率、腦中風、心肌梗塞或心臟衰竭的相關結果。而對影響心血管疾病的相關參數經統合分析後顯示，間歇性斷食對於低密度膽固醇、三酸甘油酯、收縮壓和舒張壓也無改善效果。

現今收錄的間歇性斷食研究時間普遍較短，而心血管疾病需較長的觀察時間，目前尚無相關研究探討間歇性斷食有無預防心血管疾病的功效，往後還需更長期的研究來證實。

四、間歇性斷食於其他方面之研究

在癌症方面，動物模型發現，禁食會影響體內營養素和生長因子的濃度，營造不利於腫瘤生存的環境³²⁻³⁵，使得禁食本身相較沒有接受治療者，可以抑制特定腫瘤生長³⁶。目前許多人體試驗也在進行中²¹。腫瘤研究中常用「模擬斷食法」(Fasting mimicking diet)，每3-4週連續斷食4-5天(可配合腫瘤治療時間)，斷食期間限制卡路里，使用低碳水化合物及低蛋白飲食，非斷食日則不受限制，此斷食法在腫瘤患者耐受度較高³³。一個人體隨機分派試驗(DIRECT study)收錄131位初診斷HER2陰性的第2期/第3期乳癌病患，分為兩組，一組在每次前導性化學治療(neoadjuvant chemotherapy)前接受模擬斷食法，另一組正常飲食，結果顯示斷食組的治療效果較佳³⁷。禁食合併腫瘤治療的效果有待更多人體試驗來證實。

在神經疾病方面，研究顯示間歇性斷食具有神經保護的作用。老鼠研究發現，間歇性

斷食藉由活化Notch 1訊息傳遞路徑(Notch 1 signaling pathway)可以強化神經幹細胞的神經新生(neurogenesis)；同時斷食導致體內酮體上升，進而活化腦源性神經營養因子brain-derived neurotrophic factor (BDNF)之訊息傳遞路徑以及下游之轉錄因子cAMP response element-binding protein (CREB)，而BDNF/CREB訊息傳遞路徑協同Notch訊息傳遞路徑使得神經幹細胞能夠分化為成熟神經細胞。這些反應使腦部進入神經保護狀態(neuroprotective state)，可能是對於斷食能量來源不穩定的一種因應機制³⁸。

間歇性斷食在動物模型中也顯示對於帕金森氏症和阿茲海默症的好處。在帕金森氏症的老鼠模型，間歇性斷食相較自由進食可以改善帕金森氏症初期的自律神經異常(心律增加)，推測是因斷食期間卡路里降低，可以增加神經營養因子BDNF和glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)的濃度，增強腦部副交感神經細胞之活性^{39,40}。在阿茲海196默症，腦部對於 β -類澱粉蛋白(β -amyloid)的清除變差是重要成因，而水通道蛋白aquaporin-4 (AQP4)在星狀膠細胞(astrocytes)的極性分布(polarity distribution)對於移除 β -類澱粉蛋白非常重要。AQP4的極性分布又受到兩種AQP4的蛋白異構體(isoform) M1和M23的比例影響(AQP4-M1/M23)。在患有阿茲海默症的老鼠研究發現，間歇性斷食可以減少AQP4-M1的製造，使AQP4回復極性分布，並減少 β -類澱粉的沉澱^{41,42}。綜合以上，間歇性斷食對於神經疾病的保護效果可見於動物模型，未來有待人體研究來證實。

五、不良事件

Gabel等人研究了23位肥胖受試者執行12週限時進食法的不良事件，不論是腸胃道症狀(如噁心、嘔吐、便秘等)、神經學症狀(如頭暈、頭痛、虛弱等)或精神症狀(如憂鬱、暴飲暴食、畏懼肥胖...)均和平時無顯著差異⁴³。2022年中國的研究也顯示限時進食法和限制卡路里相比，兩者的不良事件無顯著差異(疲倦、頭暈、腸胃道症狀等)²⁶。前述2011年英

表一：間歇性斷食之相關實證研究

主題	相關實證結論
減重	間歇性斷食可帶來穩定的生活型態，避免過多熱量攝取，且容易執行，其減重原理主要藉由限制進食時間，間接減少熱量攝取，達到熱量赤字
糖尿病	對於糖尿病患者，間歇性斷食對血糖控制指標－糖化血色素無明顯優勢，但可降低血糖藥的使用量及體重，因此對於合併肥胖之糖尿病患較為適合，對於年長者或肌少症患者則需個別化考量
心血管疾病	現今收錄的間歇性斷食研究時間普遍較短，而心血管疾病需較長的觀察時間，目前尚無相關研究探討間歇性斷食有無預防心血管疾病的功效，往後還需更長期的研究來證實
其他方面	<ol style="list-style-type: none"> 1. 癌症方面，動物研究發現禁食合併常規腫瘤治療呈現更好的治療效果，在一些人體研究，模擬斷食法也顯示能夠增強常規腫瘤治療的效果，未來有待更多嚴謹的人體試驗來證實 2. 神經疾病方面，動物模型顯示間歇性斷食可以改善帕金森氏症初期的自律神經異常（心律增加）；在阿茲海默症，間歇性斷食可以減少 AQP4-M1 的製造，使 AQP4 回復極性分布，並減少 β-類澱粉的沉澱。未來有待更多人體研究來證實
不良事件	在非糖尿病患者，間歇性斷食無造成嚴重不良事件，有消化性潰瘍病史者應與醫師討論相關風險。糖尿病患者是否適合執行則需個人化考量，在執行前，應與醫師討論用藥是否需要調整，加強血糖監測，以免低血糖事件發生

國的研究則發現 5:2 斷食法的受試者和限制卡路里相比，有較高的飢餓感，且有較高的比例表示不會在試驗結束後繼續遵循 (42%/15%)²³。部分研究顯示間歇性斷食組有較高的退出率 (dropout rate)，原因包含不滿意飲食內容⁴⁴、失訪 (loss of follow-up)⁴⁵、時間無法配合⁴⁶ 等等。

在動物實驗中，間歇性斷食可能因營養攝取不足，影響荷爾蒙的分泌（如黃體生成素下降），對生殖功能造成不良影響⁴⁷。2021 年的一篇隨機分派試驗，研究 20 位男性執行 12 個月限時進食法或正常飲食，發現限時進食法組的總鞣固酮有顯著下降 (17%)，但未造成肌肉量的下降⁴⁸。

消化性潰瘍方面，部分研究透過胃鏡報告，發現伊斯蘭教的穆斯林在齋戒期間，和齋戒前後相比，有較高的機率發生十二指腸潰瘍⁴⁹，以及消化性潰瘍穿孔⁵⁰。發生機轉推測和缺乏食物刺激小腸分泌鹼性腸液有關。

糖尿病患者需注意低血糖的發生，一篇 2018 年的隨機分派試驗，研究了 37 位第二型糖尿病患者執行 12 週的 5:2 斷食法，發生低血糖的機率⁵¹。有 41% 的受試者發生低血糖，平均每人發生 1.4 次，且斷食日發生低血糖的機率為非斷食日的 2 倍。前述 Carter 等人的研究透過

血糖藥的調整²⁸，發現 5:2 斷食法和限制卡路里的低血糖機率無顯著差異。

結語

間歇性斷食藉由多種執行方式，如隔日斷食法、5:2 斷食法、限時進食法等等，調控生理時鐘、腸道菌叢，並在分子層面調控醣類和脂質的代謝。研究肯定了間歇性斷食的減重效果，然而其結果可能源自於進食時間縮短導致的進食量減少；在糖尿病方面，對體重控制有所幫助，對糖化血色素的改善無一致性結果。

儘管相關研究的局限，如許多研究機轉的文章為動物實驗、樣本數偏少、研究時間偏短、間歇性斷食的方式不同等等；間歇性斷食仍具有不良事件少、容易執行的優點。有消化性潰瘍病史者，在執行前應與醫師討論相關風險；糖尿病患者需與醫師討論藥物是否調整，以避免低血糖事件。未來仍需更大型、更長期的研究來探討間歇性斷食對心血管疾病的影響，或對人類健康的其他好處。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署；成人健康體位標準；2018；Available from: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=542&pid=9737>

2. 衛生福利部國民健康署；國民營養健康狀況變遷調查成果報告2017-2020年；2022；Available from: https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/15562/File_18775.pdf
3. 衛生福利部國民健康署，代謝症候群學習手冊；2016；Available from: <https://health99.hpa.gov.tw/storage/pdf/materials/21809.pdf>
4. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43(1):1-23.
5. Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr Clin Pract* 2009;24(5):560-77.
6. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr* 2017;37:371-93.
7. Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME. Circadian clock control of endocrine factors. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(8):466-75.
8. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(11):4453-8.
9. Gibbs M, Harrington D, Starkey S, Williams P, Hampton S. Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clin Nutr* 2014;33(5):889-94.
10. Morgan L, Hampton S, Gibbs M, Arendt J. Circadian aspects of postprandial metabolism. *Chronobiol Int* 2003;20(5):795-808.
11. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest* 2011;121(6):2126-32.
12. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab* 2014;20(6):1006-17.
13. Zeb F, Wu X, Chen L, et al. Time-restricted feeding is associated with changes in human gut microbiota related to nutrient intake. *Nutrition* 2020;78:110797.
14. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444(7122):1022-3.
15. Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA. Effect of extended morning fasting upon ad libitum lunch intake and associated metabolic and hormonal responses in obese adults. *Int J Obes (Lond)* 2016;40(2):305-11.
16. Zeb F, Wu X, Fatima S, et al. Time-restricted feeding regulates molecular mechanisms with involvement of circadian rhythm to prevent metabolic diseases. *Nutrition* 2021;89:111244.
17. 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. *Cell Metab* 2012;15(6):848-60.
18. Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature* 2012;485(7396):123-7.
19. Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR γ . *Cell Metab* 2010;12(5):509-20.
20. Newman JC, Verdin E. β -Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. *Annu Rev Nutr* 2017;37:51-76.
21. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2541-51.
22. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26(2):254-68.
23. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)* 2011;35(5):714-27.
24. Sundfør TM, Svendsen M, Tonstad S. Effect of intermittent versus continuous energy restriction on weight loss, maintenance and cardiometabolic risk: A randomized 1-year trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(7):698-706.
25. Moon S, Kang J, Kim SH, et al. Beneficial Effects of Time-Restricted Eating on Metabolic Diseases: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020;12(5):1267.
26. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med* 2022;386(16):1495-504.
27. Zhao D, Guallar E, Woolf TB, et al. Association of Eating and Sleeping Intervals With Weight Change Over Time: The Daily24 Cohort. *J Am Heart Assoc* 2023;12(3):e026484.
28. 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. *JAMA Netw Open* 2018;1(3):e180756.
29. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: 24-month follow-up of a randomised noninferiority trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;151:11-9.
30. Borgundvaag E, Mak J, Kramer CK. Metabolic Impact of Intermittent Fasting in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):902-11.
31. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1(1):CD013496.
32. Bianchi G, Martella R, Ravera S, et al. Fasting induces anti-Warburg effect that increases respiration but reduces ATP-synthesis to promote apoptosis in colon cancer models. *Oncotarget* 2015;6(14):11806-19.
33. Nencioni A, Caffa I, Cortellino S, Longo VD. Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nat Rev Cancer* 2018;18(11):707-19.
34. Taylor SR, Falcone JN, Cantley LC, Goncalves MD. Developing dietary interventions as therapy for cancer. *Nat Rev Cancer* 2022;22(8):452-66.
35. Caffa I, D'Agostino V, Damonte P, et al. Fasting potentiates the anticancer activity of tyrosine kinase inhibitors by strengthening MAPK signaling inhibition. *Oncotarget* 2015;6(14):11820-32.
36. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, et al. Fasting cycles

- retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med* 2012;4(124):124ra27.
37. de Groot S, Lugtenberg RT, Cohen D, et al. Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat Commun* 2020;11(1):3083.
38. Baik SH, Rajeev V, Fann DY, Jo DG, Arumugam TV. Intermittent fasting increases adult hippocampal neurogenesis. *Brain Behav* 2020;10(1):e01444.
39. Griffioen KJ, Rothman SM, Ladenheim B, et al. Dietary energy intake modifies brainstem autonomic dysfunction caused by mutant α -synuclein. *Neurobiol Aging* 2013;34(3):928-35.
40. Neth BJ, Bauer BA, Benarroch EE, Savica R. The Role of Intermittent Fasting in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2021;12:682184.
41. Zhang J, Zhan Z, Li X, et al. Intermittent Fasting Protects against Alzheimer's Disease Possible through Restoring Aquaporin-4 Polarity. *Front Mol Neurosci* 2017;10:395.
42. Elias A, Padinjakara N, Lautenschlager NT. Effects of intermittent fasting on cognitive health and Alzheimer's disease. *Nutr Rev* 2023;nuad021.
43. Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2019;44(1):107-9.
44. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2017;177(7):930-8.
45. Headland ML, Clifton PM, Keogh JB. Effect of intermittent compared to continuous energy restriction on weight loss and weight maintenance after 12 months in healthy overweight or obese adults. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(10):2028-36.
46. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(7):1370-9.
47. Kumar S, Kaur G. Intermittent fasting dietary restriction regimen negatively influences reproduction in young rats: a study of hypothalamo-hypophysial-gonadal axis. *PLoS One* 2013;8(1):e52416.
48. Moro T, Tinsley G, Pacelli FQ, Marcolin G, Bianco A, Paoli A. Twelve Months of Time-restricted Eating and Resistance Training Improves Inflammatory Markers and Cardiometabolic Risk Factors. *Med Sci Sports Exerc* 2021;53(12):2577-85.
49. Gokakin AK, Kurt A, Akgol G, et al. Effects of Ramadan fasting on peptic ulcer disease as diagnosed by upper gastrointestinal endoscopy. *Arab J Gastroenterol* 2012;13(4):180-3.
50. Kocakusak A. Does Ramadan fasting contribute to the increase of peptic ulcer perforations? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(1):150-4.
51. 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. *Diabet Med* 2018;35(5):588-94.

The Physiology and Clinical Metabolic Effects of Intermittent Fasting

Yu-Ping Hsieh¹, Po-Yin Lai², Po-Tsang Chen²

¹Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan;

²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center, Tainan, Taiwan

With the increasing prevalence of metabolic syndrome globally, how to prevent metabolic syndrome to avoid comorbidities has become an important public health issue. Diet control has always been an important part. Traditionally, DASH(Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet and Mediterranean diet were suggested. In recent years, the rise of intermittent fasting has become a new option for many people, and there are many small studies in this area. This article will introduce how intermittent fasting is practiced, how it affects the physiology of the body, and most importantly, the effectiveness of intermittent fasting in clinical trials, including weight loss and its effects on diabetes and cardiovascular disease.