



С. М. Ткач¹, Н. В. Харченко², А. Е. Дорофеев²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

² Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

Інтервальне голодування як перспективний метод лікування метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки. Огляд

Метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки (МАСХП) належить до найпоширеніших хвороб століття. Згідно з останнім метааналізом, її поширеність у західних країнах становить 25 % від дорослої популяції. Не існує єдиного фармакологічного лікування МАСХП, схваленого міжнародними рекомендаціями. Тому наріжним каменем лікування МАСХП залишаються зміна способу життя, дієти та харчової поведінки. Останнім часом велику увагу в лікуванні ожиріння та МАСХП приділяють так званому інтервальному голодуванню (ІГ) — харчовому режиму, суть якого полягає в розподілі доби на періоди приймання їжі (харчове вікно) і повної відмови від їжі. Оскільки хронічна дизрегуляція циркадних ритмів може підвищити ризик метаболічних захворювань, обмежені за часом дієти або дієтичні втручання, такі як ІГ, можуть підтримувати добовий ритм і полегшувати метаболічні захворювання. Діючи на основні метаболічні шляхи, ІГ у пацієнтів із МАСХП може відновити метаболічну гнучкість, під якою розуміють здатність організму до координації відчуття, обміну, зберігання та утилізації нутрієнтів, а також до вибору адекватних метаболічних шляхів підтримання енергетичного гомеостазу відповідно до наявності та попиту на енергетичні субстрати. Відомо кілька можливих механізмів впливу ІГ на патогенез МАСХП, зокрема перемикавання енергії на процеси генерації АТФ, такі як β -оксидація, зниження запалення та оксидативного стресу, поліпшення автофагії, чутливості до інсуліну та складу кишкової мікробіоти. Залежно від типу та тривалості дієт рандомізовані контрольовані дослідження показали, що ІГ може спричинити значне зменшення маси тіла порівняно з гіпокалорійними або іншими дієтами, а також впливати майже на всі головні метаболічні драйвери МАСХП, що уповільнює прогресування захворювання печінки, та бути додатковим інструментом лікування цієї патології. Таким чином, ІГ для широкого кола пацієнтів може стати перспективним ефективним дешевим методом лікування з низьким рівнем побічних ефектів.

Ключові слова: метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки, інтервальне голодування.

Сучасна номенклатура та поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки)

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) як окреме захворювання відома з кінця 1980-х та належить до найпоширеніших хвороб ХХІ століття. Згідно з останніми даними, її

поширеність у західних країнах близько 25 % від дорослої популяції [3, 15, 47, 48]. Діагноз НАЖХП установлюють за наявності стеатозу печінки більше ніж у 5 % гепатоцитів і метаболічних чинників ризику, особливо ожиріння та цукрового діабету (ЦД) 2 типу, за відсутності надмірного споживання алкоголю (≥ 30 г/добу для чоловіків та ≥ 20 г/добу для жінок) та хронічних захворювань

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 20/03/2024. Прийнято до друку • Accepted 02/05/2024

Контактна інформація • Corresponding author

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф., гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень
E-mail: tkachsergio@yahoo.com. <http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

печінки [3, 14]. Більшість пацієнтів із НАЖХП мають простий стеатоз із низьким ризиком прогресування та смертності, пов'язаної з печінкою. Наявність ЦД 2 типу та деяких інших чинників може пришвидшити прогресування захворювання, у 10–20% пацієнтів розвивається запальна форма, що прогресує, — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), що характеризується лобулярним запаленням та балонуванням гепатоцитів і тісно пов'язаний із розвитком фіброзу, цирозу та його ускладнень, зокрема печінкової недостатності і гепатоцелюлярної карциноми [3, 15].

Нещодавно міжнародний консенсус експертів замість терміна «неалкогольна жирова хвороба печінки» запропонував новий термін «стеатозна хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією», або «метаболічно-асоційована стеатозна хвороба печінки» (МАСХП), яку визначають як наявність стеатозу печінки у поєднанні з одним із таких станів: надмірна маса тіла/ожиріння, ЦД 2 типу або наявність двох ознак метаболічної дисфункції або більше без додаткових критеріїв заперечення [14]. Метаболічні порушення, які відносять до МАСХП, охоплюють щонайменше дві ознаки з таких: збільшення об'єму талії, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої густини, переддіабет, інсулінорезистентність та субклінічне запалення [36]. Цей термін також передбачає, що метаболічна дисфункція може погіршити перебіг печінкової патології за наявності інших етіологічних чинників ризику, наприклад, зловживання алкоголем або вірус гепатиту С, тобто визначення МАСХП потребує обов'язкової наявності метаболічних чинників ризику, допускає залучення пацієнтів із супутньою печінковою патологією (алкогольна хвороба печінки та хронічний вірусний гепатит С), але потребує вилучення пацієнтів зі стеатозом печінки, які не відповідають метаболічним критеріям [13, 16, 19, 36, 42].

Установлено, що МАСХП має велику поширеність у загальній популяції — від 13,5% в Африці до 31,8% на Близькому Сході. Її діагностують у 47,3–63,7% хворих на ЦД 2 типу та у близько 80% осіб із ожирінням [47, 48]. Печінкова недостатність, пов'язана з МАСХП, є другою головною причиною трансплантації печінки в західному світі [45]. Велика поширеність цієї патології зумовлена переважно нездоровим способом життя, зокрема шкідливими харчовими чинниками (високий рівень насичених жирів, холестерину або фруктози) [48]. Це явище вивчено в контексті хвороб печінки, ожиріння та діабету, коли воно призводить до ліпогенезу в печінці

de novo, що спричинює накопичення в ній ліпідів та інсулінорезистентність [15]. Хоча існує думка, що МАСХП є доброякісним захворюванням печінки, воно посідає друге місце серед причин термінальної стадії захворювання печінки і первинного раку печінки у пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки в США та Європі [30, 44]. Однак основна причина смерті пацієнтів із МАСХП пов'язана не з печінкою, а із серцево-судинними захворюваннями [12, 40].

Патогенез метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки

Згідно з гіпотетичною моделлю паралельних множинних ударів, яка є провідною в розумінні патогенезу МАСХП, зовнішні чинники, зокрема надлишкове споживання калорій, разом із генетичними та метаболічними чинниками, такими як інсулінорезистентність, токсичний вплив вільних жирних кислот і порушення ліпідного метаболізму, спричинюють виникнення та прогресування метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) [5]. Первинною подією є енергетичний дисбаланс через надлишкове надходження таких субстратів, як вуглеводи та жирні кислоти. Інсулінорезистентність також залучена в це хибне коло через зменшення захоплення глюкози скелетними м'язами й жировою тканиною, що створює додаткове навантаження на печінку, яка метаболізує надлишок вуглеводів у крові. Надлишкова акумуляція ліпідів у печінці спричинює печінково-клітинну ліпотоксичність шляхом індукції стресу ендоплазматичного ретикулуму та мітохондріальної дисфункції, що призводить до апоптозу гепатоцитів. Окрім чинників гепатоцитного походження, ліпотоксичні жирні кислоти, такі як пальмітинова кислота та кераміди, можуть активувати імунні клітини для продукції фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) та інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), а також для рекрутингу периферичних макрофагів, натуральних Т-кілерів і нейтрофілів, що підсилює запалення в печінці [31, 33]. Новий погляд на МАСХП виник в останнє десятиліття, коли було виявлено взаємозв'язок між порушеннями кишкової мікробіоти (КМ) і метаболічними захворюваннями, зокрема МАСХП [2].

Ведення хворих на метаболічно-асоційовану стеатозну хворобу печінки

Не існує фармакологічного лікування МАСХП і МАСГ, схваленого міжнародними рекомендаціями [3, 15, 34, 41]. Тому наріжним каменем лікування МАСХП залишаються зміна способу життя, дієти та харчової поведінки.

Міжнародні настанови рекомендують зменшення маси тіла за допомогою комбінації дієти та фізичних вправ [3, 15]. Втрата маси тіла $\geq 5\%$ пов'язана з поліпшенням жирового обміну в печінці та нормалізацією печінкових ферментів, а $\geq 7\%$ і особливо $\geq 10\%$ — з усуненням стеатогепатиту і поліпшенням фіброзу [34].

Хоча ліцензованих препаратів для лікування МАСГ немає, деякі клініцисти розглядають поки що незатверджені препарати, такі як вітамін Е або піоглітазон (за результатами випробування PIVENS65 і керівництва NICE) [10]. Багато препаратів перебувають у стадії розробки та проходять фазу II або III клінічних випробувань. Так, обетихолева кислота, агоніст фарнезоїдних X-рецепторів, залучена в регуляцію жовчних кислот і метаболізм, показала ефективність у дослідженні II фази, а проміжний аналіз у дослідженні III фази ($n = 931$) виявив значне поліпшення фіброзу при її прийомі в дозі 25 мг/добу в пацієнтів із МАСГ і значним фіброзом [49]. Ланіфібранор, агоніст PPAR (рецептори, що активуються проліфератором пероксисом), у фазі дослідження IIb у 247 пацієнтів показав поліпшення МАСГ (за зниженням принаймні на 2 бали при оцінці за системою SAF-A (частина системи оцінки стеатозу, активності, фіброзу) без погіршення фіброзу) порівняно з плацебо (55 і 33% відповідно) [18]. Установлено зменшення вмісту жиру в печінці в пацієнтів із МАСГ через 12 тиж прийому ресметирому, що є селективним агоністом β -рецептора гормонів щитоподібної залози, підсилює метаболізм жиру в печінці та зменшує ліпотоксичність ($-32,9$ та $-10,4\%$) і 36 тиж ($-37,3$ і $-8,5\%$) [21]. Ліраглутид, агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), у дослідженні LEAN був пов'язаний з більшою втратою маси тіла (5,5 та 0,7%) і поліпшенням МАСГ (39 та 9%), ніж прийом плацебо [1]. Нещодавно семаглутид, інший агоніст рецепторів GLP-1 із більшими метаболічними ефектами продемонстрував 12,5% втрати маси тіла при найвищій дозі порівняно з $< 1\%$ втратою маси тіла в групі плацебо, а також розрішення НАСГ у 59 та 17% пацієнтів відповідно, але без будь-якого значного поліпшення фіброзу [29].

Низка препаратів, які поліпшують метаболізм, розробляються або вже застосовуються в клініці в пацієнтів із МАСХП та ЦД 2 типу. Так, у фазі II дослідження у хворих на ЦД 2 типу подвійний глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (GIP) і агоніст рецепторів GLP-1 тирзепатид у високій дозі (15 мг один раз на тиждень) протягом 28 тиж сприяв значному зниженню рівня пов'язаних із НАСГ біомаркерів (печінкові трансамінази, K-18

і Про-С3) [22]. Емпагліфлозин, інгібітор натрій-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), також зменшував вміст жиру в печінці [25].

Значна кількість випробувань не показала ефективності у резонансних дослідженнях пізньої фази елафібринору, ценікривіроку, симтузумабу, селонсертибу, воліксібату і альдаферміну [26].

Дієта та інтервальне голодування в лікуванні метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки

Нещодавній систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) щодо впливу різних дієт на вміст жиру в печінці, фіброз і печінкову функцію показали, що дієтичні втручання без фізичних вправ, зокрема середземноморська дієта, знижують уміст жиру в печінці пацієнтів із МАСХП навіть без обмеження калорій [34]. Гіпокалорійна дієта, в якій перевагу віддано ненасиченим жирним кислотам, також знижує рівень печінкових трансаміназ.

Останнім часом велику увагу в лікуванні ожиріння та супутніх захворювань приділяють так званому інтервальному голодуванню (ІГ). Оскільки хронічна дизрегуляція циркадних ритмів може підвищити ризик метаболічних захворювань, обмежені за часом дієти або дієтичні втручання, такі як ІГ, можуть підтримувати добовий ритм і полегшувати метаболічні захворювання. Інтервальне голодування — це харчовий режим, суть якого полягає в розподілі доби на періоди приймання їжі (харчове вікно) та повної відмови від їжі. У клінічній практиці ІГ представлено різними практиками з альтернативними періодами годування та голодування, які можуть тривати 12–24 год протягом 2–7 днів на тиждень. Серед типів голодування найпопулярнішим є годування з обмеженням за часом (ГОЧ), що полягає в обмеженні споживання їжі певними денними часовими рамками, зазвичай це режими 16/8 (харчове вікно — 8 год, наступні 16 год — режим голоду) та 18/6 (голодування триває 18 год, а 6 годин можна приймати їжу), альтернативне денне голодування (АДГ), що передбачає голодування через день, дієта 5:2 — 2 розвантажувальних дні на тиждень, протягом яких можна вживати 500–600 калорій, а решту днів можна харчуватися в звичайному форматі [8, 28].

Нещодавно було впроваджено термін «метаболічна гнучкість» (еластичність), під яким розуміють здатність організму до координації відчуття насичення/голоду, обміну, зберігання та утилізації нутрієнтів, а також до вибору адекватних метаболічних шляхів підтримання енергетичного гомеостазу відповідно до наявності та

попиту на енергетичні субстрати. У разі порушення балансу між надходженням, зберіганням та витратою енергії відбувається надлишкове накопичення енергетичних субстратів, що призводить до ліпотоксичного клітинного стресу. Установлено, що МАСХП характеризується зниженням метаболічної гнучкості внаслідок неспроможності адекватно використовувати енергетичні субстрати, що спричинює розвиток дисліпідемії та інсулінорезистентності [35].

Діючи на основні метаболічні шляхи, ІГ у пацієнтів із МАСХП дає змогу відновити метаболічну гнучкість. Відомі кілька можливих механізмів впливу ІГ на патогенез МАСХП, зокрема витрата енергії на процеси генерації АТФ, такі як β -оксидація, зниження запалення та оксидативного стресу, поліпшення автофагії, чутливості до інсуліну та складу КМ [11, 38].

Перемикання енергії. Під час періодів голодування має місце заміна енерговмісних процесів, таких як синтез глікогену та протеїнів або клітинний зріст, на процеси, що стимулюють шляхи з утворенням АТФ через оксидацію жирних кислот і захоплення глюкози, що підтримує енергетичний баланс. Одними із головних драйверів метаболізму під час голодування є PPAR, які відіграють ключову роль у метаболізмі глюкози та ліпідів і взаємодіють зі шляхами таких енергосприймаючих ефекторів транскрипції, як 5'AMP-активована протеїнкіназа (АМПК) та Sirtuin 1 (SIRT1), що взаємодіють із циркадним годинником. PPAR сприяють збереженню енергії завдяки активації ферментів, необхідних для β -оксидації жирних кислот у печінці, скелетних м'язах і жировій тканині, а також інгібуванню синтезу холестеролу та тригліцеридів. Підвищуючи регуляцію продукції гормону FGF21 (фактор росту фібробластів 21) у печінці, PPAR α може індукувати експресію PGC1 α (γ -коактиватор-1 PPAR, що бере участь у регуляції багатьох клітинних процесів, які пов'язані переважно з метаболічними шляхами), та печінковий глюконеогенез, а також активувати печінковий ліполіз і кетогенез [17, 24, 27].

Автофагія. Окрім ліпідів як основного енергетичного субстрату для клітин у періоди голодування, механізмом збереження функції клітин є активація автофагії. Остання є еволюційно законсервованим лізосомальним катаболічним процесом, за якого внутрішньоклітинні екзогенні та ендogenous компоненти, такі як пошкоджені органели, мутантні протеїни та краплі ліпідів, деградують і переробляються для поліпшення енергетичного балансу, складу цитоплазми та відновлення клітинного гомеостазу [6, 28].

Зменшення запалення та оксидативного стресу. Одним з ефектів ІГ є зниження запального середовища, переважно через активацію PPAR, АМПК та SIRT1. Усі 3 PPAR беруть участь у регуляції запальних процесів. PPAR α має проти-запальні властивості через транс-репресію генів прозапальних чинників, таких як циклооксигеназа 2, а також низку цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-23, ІЛ-27) та інгібування продукції NO у різних клітинах. Окрім протизапального ефекту, ІГ зменшує оксидативний стрес. Під впливом стимуляції PPAR α активуються NRF2 (ключовий чинник транскрипції, відповідальний за антиоксидантний захист у багатьох тканинах і клітинах, зокрема в альвеолярному епітелії, ендотелії та макрофагах)-залежні шляхи, що супроводжується підвищенням експресії антиоксидантних протеїнів, які захищають клітини від оксидативного пошкодження [17, 28].

Поліпшення чутливості до інсуліну. Під час голодування має місце підсилення ліполізу в білій жировій тканині (БЖТ), що супроводжується значним зменшенням розмірів адипоцитів і призводить до підвищення чутливості до інсуліну внаслідок збільшення щільності інсулінових рецепторів. SIRT1 поліпшує чутливість до інсуліну шляхом впливу на сигнали АМПК та модуляції активності PGC1 α , що інгібує ліпогенез і активує мітохондріальне окиснення жирних кислот. FGF21 стимулює секрецію адипонектину адипоцитами, що має протидіабетичні та інсуліночутливі ефекти, підсилюючи активність ліпопротеїнази та катаболізм ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ). Окрім того, адипонектин запобігає апоптозу панкреатичних β -клітин, підсилює печінкову активність інсуліну, глюкозо-стимульовану секрецію інсуліну та мітохондріальну функцію, що загалом поліпшує толерантність до глюкози. Під час голодування знижується рівень лептину, який гальмує секрецію інсуліну, та глюкагону, що сприяє поліпшенню інсуліночутливості [28, 39].

Зміни білої жирової тканини. Тривале ІГ може також спричинити певні зміни БЖТ, коли вона стає схожою на буру жирову тканину. Найважливішими індукторами цих змін є β -гідроксибутират, лактат і ацетат, що продукуються модульованою під впливом голодування КМ. Також ІГ індукує підвищення рівня CYP7 α ₁, що підсилює продукцію жовчних кислот із холестерину. Хоча печінка ефективно абсорбує жовчні кислоти, постпрандіальне підвищення їхнього рівня в крові спричинює підвищену витрату енергії в бурій жировій тканині внаслідок індукції експресії незв'язаних протеїнів [28].

Зміни кишкової мікробіоти. Унаслідок поліпшення метаболічного фізіологічного ритму ІГ спричинює зміни складу та функції КМ, нічне підсилення секреції слизу та поліпшення відновлення кишкового бар'єра, що запобігає бактеріальній ліпополісахарид-індукованій ендотоксемії [37].

Докази клінічної ефективності інтервального голодування

Залежно від типу й тривалості дієт РКД показали, що ІГ може спричинити суттєве зменшення маси тіла порівняно з гіпокалорійними або іншими дієтами, насамперед за рахунок втрати жирової тканини, що спричиняє перерозподіл жиру з вісцерального в підшкірний відділ із подальшим зменшенням обводу талії. При цьому не виявлено будь-якої несприятливої дії на кістки. Хоча позитивні метаболічні зміни під впливом ІГ відзначено як при нормальній масі тіла, так і при ожирінні, додаткова втрата маси тіла найбільша при морбідному ожирінні [28].

Із типів ІГ АДГ спричинює більше зниження маси тіла, ніж ГОЧ (16/8 та 18/6), і таке саме зниження маси тіла, як і дієта 5:2, зокрема на 5,8, 6,5 і 7,8% через 2, 3 та 6 міс відповідно [23]. Ці результати свідчать про те, що триваліше дотримання ІГ збільшує кількість пацієнтів з поліпшенням МАСГ і навіть із регресом фіброзу печінки. Попередні дослідження показали, що при зниженні маси тіла на > 10% розрішення МАСГ спостерігається у 90% хворих, а регрес фіброзу – у 45% [15, 28].

Окрім того, ІГ асоціюється з такими кардіометаболічними перевагами, як зниження артеріального тиску, рівня холестерину ЛПНГ, тригліцеридів, інсулінорезистентності, запалення та оксидативного стресу. Це поліпшує загальний прогноз у хворих на МАСГ, тому що кардіоваскулярна патологія частіше, ніж печінкова декомпенсація, є причиною смерті в таких хворих [7, 20].

У деяких дослідженнях показано, що ІГ поліпшує якість сну та якість життя пацієнтів із МАСХП щодо сприйняття здоров'я та емоційного стану незалежно від втрати маси тіла. Більше того, пацієнти, які дотримувались ІГ, відзначили підвищення енергії та поліпшення самопочуття, що підвищує прихильність до збереження цього стану.

Шляхом продовження періоду голодування організм може досягти такого стану голодування, коли швидкість глюконеогенезу зростає відповідно до утилізації амінокислот. Цей процес може пришвидшити м'язовий протеоліз на тлі вже зниженого синтезу білків, що клінічно виявляється розвитком саркопенії. Залежно від

запасів глікогену в печінці організм може досягти кетозу через 12–36 год голодування. Тому при дотриманні найпопулярніших типів ІГ, таких як АДГ, ГОЧ або дієта 5:2, важко досягти стану голодування. Докази впливу голодування на м'язову масу непереконливі: дослідження показують відсутність змін або незначне зменшення м'язової маси під час дотримання дієт ГОЧ або посту в Рамадан. Однак у поєднанні з резистивним тренуванням дотримання ГОЧ (4-годинне харчове вікно 4 дні на тиждень) протягом 8 тиж поліпшувало витривалість і силу [28]. До групи, для якої ІГ може мати шкідливий вплив на метаболізм м'язів, належать пацієнти з цирозом печінки, які характеризуються анаболічною резистентністю і для яких голодування може мати гіперкатаболічний ефект [9].

Загалом відомо про 14 клінічних досліджень, що вивчали типи ІГ у хворих на МАСХП. Докази ефективності є обмеженими, оскільки у більшість досліджень було залучено невелику кількість хворих, період спостереження – лише кілька тижнів, що не дає підстави стверджувати про тривалі ефекти. Окрім того, не всі дослідження були контрольованими. У 8 дослідженнях вивчали ефекти голодування під час посту в Рамадан на масу тіла, антропометричні параметри, рівень печінкових ферментів і метаболізм глюкози. Через 30 днів установлено значне поліпшення в групі хворих на МАСХП порівняно з групою плацебо (не дотримувалися голодування). У 2 із цих досліджень додатково показано значне зменшення фіброзу (при використанні шкал фіброзу NAFLD, BARD і FIB-4) та виразності стеатозу, оціненої за допомогою ультрасонографії [4, 28, 32, 43, 46, 50].

У 6 дослідженнях порівнювали модифіковану АДГ, ГОЧ та дієту 5:2 із контрольною групою, яка отримала лише поради дієтолога без голодування [46]. У 2 із цих досліджень додатково вивчали дієту з низьким вмістом вуглеводів і високим вмістом жиру (LCHF) або додаткове застосування ліраглутиду. Установлено, що обидві дієти (5:2 та LCHF) перевершували лише модифікацію способу життя щодо зменшення стеатозу (абсолютне зниження –6,1, –7,2 та –3,6%) і маси тіла (–7,4, –7,3 та –2,5 кг) [23]. Доки не було різниці між двома дієтами за зменшенням стеатозу або маси тіла, при дієті 5:2 відзначено більше поліпшення жорсткості печінки порівняно із дієтою LCHF, а також зниження рівня ЛПНГ, при цьому вона переносилась набагато краще.

Таким чином, обмежені дані досліджень свідчать про те, що різні режими ІГ можуть поліпшити масу тіла та його склад, рівень печінкових

ферментів, глюкози та ліпідний метаболізм. При застосуванні неінвазивних методів продемонстровано зниження стеатозу та жорсткості печінки як сурогатних маркерів печінкового фіброзу. Сприятливі ефекти ІГ, імовірно, пов'язані з активацією PPAR α -транскрипційного фактора, що поліпшує β -окисацію жирних кислот, з підсиленням автофагії, що знижує стрес ендоплазматичного ретикулуму та оксидативний стрес, а також експресії SIRT1, що інгібує NF- κ B-запальні патогенетичні шляхи. Голодування також поліпшує стан кишкового бар'єра та модулює КМ, може зменшувати накопичення жиру в печінці, жировій тканині та м'язах і поліпшує чутливість до інсуліну [28].

Під час клінічних досліджень різних режимів ІГ виявлено побічні ефекти, найчастішими з яких були легкий головний біль і запаморочення, легка нудота, застуда, мінущі порушення зору та епізоди гіпоглікемії в діабетичних

пацієнтів, що отримували препарати сульфонілсечовини або інсулін. Ці побічні ефекти не були частими та зникали після відміни ІГ [28].

Висновки

Оскільки патогенез МАСХП є багатофакторним, зусилля дослідників зосереджені на комплексному застосуванні препаратів, що здатні впливати на кілька патогенетичних шляхів одночасно. Інтервальне голодування може впливати майже на всі головні метаболічні драйвери МАСХП, що уповільнює прогресування захворювання печінки, та бути додатковим інструментом лікування цієї патології. Цей висновок потребує підтвердження в РКД із залученням гістологічних та валідних неінвазивних маркерів.

Таким чином, ІГ для широкого кола пацієнтів може стати перспективним ефективним дешевим методом лікування з низьким рівнем побічних ефектів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — С. М. Т.; збір та опрацювання матеріалу — Н. В. Х.; редагування — А. Е. Д.

Список літератури

1. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.; LEAN trial team; Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26608256.
2. Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;17(5):279-297. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152478.
3. Blond E, Disse E, Cuerq C, et al. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese people: do they lead to over-referral? *Diabetologia*. 2017 Jul;60(7):1218-1222. doi: 10.1007/s00125-017-4264-9. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28352941.
4. 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 Mar 8;106(3):902-911. doi: 10.1210/clinem/dgaa926. PMID: 33319233.
5. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016 Aug;65(8):1038-48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26823198.
6. Byun S, Seok S, Kim YC, Zhang Y, Yau P, Iwamori N, Xu HE, Ma J, Kemper B, Kemper JK. Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase. *Nat Commun*. 2020 Feb 10;11(1):807. doi: 10.1038/s41467-020-14384-z. PMID: 32042044; PMCID: PMC7010817.
7. Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, Zhou W, Chen RQ, Chen ZY. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2019 Dec 18;19(1):219. doi: 10.1186/s12876-019-1132-8.
8. Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. *Annu Rev Nutr*. 2019 Aug 21;39:291-315. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124320. Epub 2019 Jun 10. PMID: 31180809; PMCID: PMC6703924.
9. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, Lin S, Oliveira ML, Varady KA. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab*. 2020 Sep 1;32(3):366-378.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.018. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32673591; PMCID: PMC9407646.
10. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016 Sep 6;165(5):305-15. doi: 10.7326/M15-1774. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27322798.
11. De Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2541-2551. doi: 10.1056/NEJMr1905136. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):298. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):978. PMID: 31881139.
12. Drozd K, Nabrdalik K, Hajzler W, Kwiniacz H, Gumprecht J, Lip GYH. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD), Diabetes, and Cardiovascular Disease: Associations with Fructose Metabolism and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021 Dec 27;14(1):103. doi: 10.3390/nu14010103. PMID: 35010976; PMCID: PMC8746577.
13. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Wai-Sun Wong V, Dufour JF, Schattenberg JM, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shiha G, Tiri-belli C, Yki-Järvinen H, Fan JG, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA, Zheng MH, Fouad Y, Chan WK, Mendez-Sanchez N, Ahn SH, Castera L, Bugianesi E, Ratzliff V, George J. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.

14. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044314.
15. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27062661.
16. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, Gomaa A, Ajlouni Y, Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int*. 2020 Jun;40(6):1254-1261. doi: 10.1111/liv.14478. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32301554.
17. Francque S, Szabo G, Abdelmalek MF, Byrne CD, Cusi K, Dufour JF, Roden M, Sacks F, Tacke F. Nonalcoholic steatohepatitis: the role of peroxisome proliferator-activated receptors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):24-39. doi: 10.1038/s41575-020-00366-5. Epub 2020 Oct 22.
18. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, Loomba R, Harrison SA, Balabanska R, Mateva L, Lanthier N, Alkhouiri N, Moreno C, Schattenberg JM, Stefanova-Petrova D, Vonghia L, Rouzier R, Guillaume M, Hodge A, Romero-Gómez M, Huot-Marchand P, Baudin M, Richard MP, Abitbol JL, Broqua P, Junien JL, Abdelmalek MF; NATIVE Study Group. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021 Oct 21;385(17):1547-1558. doi: 10.1056/NEJMoa2036205.
19. Geier A, Tiniakos D, Denk H, Trauner M. From the origin of NASH to the future of metabolic fatty liver disease. *Gut*. 2021 Feb 25;70(8):1570-9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323202. Epub ahead of print. PMID: 33632710; PMCID: PMC8292567.
20. Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan 1;106(1):64-79. doi: 10.1210/clinem/dgaa644. PMID: 33017844.
21. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, Alkhouiri N, Bansal MB, Baum S, Neuschwander-Tetri BA, Taub R, Moussa SE. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019 Nov 30;394(10213):2012-2024. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32517-6. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31727409.
22. Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, Wilson JM, Nikooinjad A, Bray R, Karanikas CA, Duffin KL, Robins DA, Haupt A. Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1352-1355. doi: 10.2337/dc19-1892. Epub 2020 Apr 14.
23. Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, Moshtaghi-Svensson J, Tillander V, Brismar TB, Hagström H, Stål P. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet — a randomised controlled trial. *JHEP Rep*. 2021 Feb 17;3(3):100256. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100256. PMID: 33898960; PMCID: PMC8059083.
24. Jeon SM. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med*. 2016 Jul 15;48(7):e245. doi: 10.1038/emm.2016.81. PMID: 27416781; PMCID: PMC4973318.
25. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, Kabisch S, Henkel E, Kopf S, Lagerpusch M, Kantartzis K, Kupriyanova Y, Markgraf D, van Gemert T, Knebel B, Wolkersdorfer MF, Kuss O, Hwang JH, Bornstein SR, Kasperk C, Stefan N, Pfeiffer A, Birkenfeld AL, Roden M. Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):298-305. doi: 10.2337/dc19-0641. Epub 2019 Sep 20.
26. Lian J, Fu J. Efficacy of Various Hypoglycemic Agents in the Treatment of Patients With Nonalcoholic Liver Disease With or Without Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 24;12:649018. doi: 10.3389/fendo.2021.649018. PMID: 33841337; PMCID: PMC8024567.
27. Manickam R, Duszka K, Wahli W. PPARs and Microbiota in Skeletal Muscle Health and Wasting. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 29;21(21):8056. doi: 10.3390/ijms21218056. PMID: 33137899; PMCID: PMC7662636.
28. Minciuna I, Gallage S, Heikenwalder M, Zelber-Sagi S, Dufour JF. Intermittent fasting: the future treatment in NASH patients? *Hepatology*. 2023 Oct 1;78(4):1290-1305. doi: 10.1097/HEP.000000000000330. Epub 2023 Apr 17.
29. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185364.
30. Noureddin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhouiri N, Setiawan VW, Tran T, Ayoub WS, Lu SC, Klein AS, Sundaram V, Nissen NN. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol*. 2018 Nov;113(11):1649-1659. doi: 10.1038/s41395-018-0088-6. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29880964; PMCID: PMC9083888.
31. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *HepatoL Commun*. 2020 Jan 14;4(4):478-492. doi: 10.1002/hep4.1479.
32. Parvaresh A, Razavi R, Abbasi B, Yaghoobloo K, Hassanzadeh A, Mohammadifard N, Safavi SM, Hadi A, Clark CCT. Modified alternate-day fasting vs. calorie restriction in the treatment of patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Complement Ther Med*. 2019 Dec;47:102187. doi: 10.1016/j.ctim.2019.08.021. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31779987.
33. Rinaldi L, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A, Morone MV, Silvestri C, Giordano M, Salvatore T, Sasso FC. Mechanisms of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Metabolic Syndrome. A Narrative Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 10;10(2):270. doi: 10.3390/antiox10020270. PMID: 33578702; PMCID: PMC7916383.
34. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):1797-1835. doi: 10.1097/HEP.000000000000323. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36727674; PMCID: PMC10735173.
35. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper RH. Metabolic Flexibility as an Adaptation to Energy Resources and Requirements in Health and Disease. *Endocr Rev*. 2018 Aug 1;39(4):489-517. doi: 10.1210/er.2017-00211. PMID: 29697773; PMCID: PMC6093334.
36. Spiers J, Brindley JH, Li W, Alazawi W. What's new in non-alcoholic fatty liver disease? *Frontline Gastroenterol*. 2022 May 31;13(e1):e102-e108. doi: 10.1136/flgastro-2022-102122. PMID: 35812024; PMCID: PMC9234732.
37. Stanislawski MA, Frank DN, Borengasser SJ, Ostendorf DM, Ir D, Jambal P, Bing K, Wayland L, Siebert JC, Bessesen DH, MacLean PS, Melanson EL, Catenacci VA. The Gut Microbiota during a Behavioral Weight Loss Intervention. *Nutrients*. 2021 Sep 18;13(9):3248. doi: 10.3390/nu13093248. PMID: 34579125; PMCID: PMC8471894.
38. Stekovic S, Hofer SJ, Tripolt N, et al. Alternate Day Fasting Improves Physiological and Molecular Markers of Aging in Healthy, Non-obese Humans. *Cell Metab*. 2019 Sep 3;30(3):462-476.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2019.07.016. Epub 2019 Aug 27. Erratum in: *Cell Metab*. 2020 Apr 7;31(4):878-881. PMID: 31471173.
39. Sutton EF, Beyl R, Early KS, 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 Jun 5;27(6):1212-1221.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.010. Epub 2018 May 10.
40. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020 Sep;69(9):1691-1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32321858.
41. Tokushige K, Ikejima K, Ono M, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Nov;56(11):951-963. doi: 10.1007/s00535-021-01796-x. Epub 2021 Sep 17.

42. Wai-Sun Wong V, Kanwal F. On the Proposed Definition of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;19(5):865-870. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.017. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453398.
43. Welton S, Minty R, O'Driscoll T, Willms H, Poirier D, Mad-den S, Kelly L. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can Fam Physician*. 2020 Feb;66(2):117-125.
44. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25461851.
45. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2188-95. doi: 10.1002/hep.26986. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24375711.
46. Xie Z, Sun Y, Ye Y, Hu D, Zhang H, He Z, Zhao H, Yang H, Mao Y. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity. *Nat Commun*. 2022 Feb 22;13(1):1003. doi: 10.1038/s41467-022-28662-5. PMID: 35194047; PMCID: PMC8864028.
47. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930295.
48. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793-801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279902.
49. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al; REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 14;394(10215):2184-2196. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7. Epub 2019 Dec 5. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):312. Erratum in: *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2336. PMID: 31813633.
50. Zubrzycki A, Cierpka-Kmieć K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2018 Oct;69(5). doi: 10.26402/jpp.2018.5.02. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30683819.

S. M. Tkach ¹, N. V. Kharchenko ², A. E. Dorofeev ²

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv

Intermittent fasting as a promising method of treatment of metabolically associated steatotic liver disease. Review

Metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common diseases of the century. According to a recent meta-analysis, its prevalence in the Western world is estimated at approximately 25% of the entire adult population. Currently, there is no single pharmacological treatment of MASLD approved by international guidelines. Therefore, changes in the lifestyle, diet and eating behavior remain the cornerstone of the treatment of MASLD. Recently, a lot of attention in the treatment of obesity and MASLD is paid to the so-called intermittent fasting (IF) — a food regimen, the essence of which is to divide the day into periods of eating (food window) and complete refusal of food. Because chronic dysregulation of circadian rhythms may increase the risk of metabolic disease, time-restricted diets, or dietary interventions, including IF, may maintain circadian rhythms and ameliorate metabolic disease. Acting on the main metabolic pathways, IF in patients with MASLD is able to restore metabolic flexibility, which is understood as the ability of the body to coordinate the sensation, exchange, storage and utilization of nutrients, as well as to choose adequate metabolic pathways to maintain energy homeostasis in accordance with the availability and demand for energy substrates. Several possible mechanisms of the influence of intermittent fasting on the pathogenesis of MASLD are known, in particular, energy switching to ATP generation processes, such as β -oxidation; reduction of inflammation and oxidative stress; improvement of autophagy, sensitivity to insulin and composition of gut microbiota. Randomized controlled clinical trials demonstrated that depending on the type and duration of the diets, IF can lead to significant weight loss compared to hypocaloric or other diets, it affects almost all of the major metabolic drivers of MASLD, thus slowing the progression of liver disease and serving as an additional tool in the treatment of this pathology. Thus, intermittent fasting can become a promising, effective, and cheap treatment method with low side effects for a wide range of patients.

Keywords: metabolic-associated steatotic liver disease, intermittent fasting.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач СМ, Харченко НВ, Дорофеев АЕ. Інтервальне голодування як перспективний метод лікування метаболічно-асоційованої стеатозної хвороби печінки. Огляд. Сучасна гастроентерологія. 2024;2:38-45. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-2-38>.

Ткач СМ, Харченко НВ, Дорофеев АЕ. Intermittent fasting as a promising method of treatment of metabolically associated steatotic liver disease. Review. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2024;2:38-45. <http://doi.org/10.30978/MG-2024-2-38>. Ukrainian.