

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-26-35>

Коморбидный пациент с ожирением: сравнительная оценка влияния периодического или непрерывного ограничения калорий на массу тела и маркеры кардиометаболического риска

Нагоева З.М.¹, Друк И.В.², Мартиросян К.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный медицинский университет» (ул. Первомайская, д. 191, г. Майкоп, 385000, Республика Адыгея, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644099, Омская область, Россия)

Для цитирования: Нагоева З.М., Друк И.В., Мартиросян К.А. Коморбидный пациент с ожирением: сравнительная оценка влияния периодического или непрерывного ограничения калорий на массу тела и маркеры кардиометаболического риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 26–35. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-26-35

✉ Для переписки:

Нагоева

Залина Муратовна

zalina_090687@mail.ru

Нагоева Залина Муратовна, преподаватель кафедры госпитальной терапии и последипломного образования

Друк Инна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Мартиросян Кристина Андраниковна, клинический ординатор 2 года по специальности «Терапия» кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Резюме

Цель обзора представить результаты сравнительной оценки влияния периодического ограничительного рациона (ICR) с постоянным ограничительным рационом питания (CCR) на потерю массы тела, жировой массы, влияние на маркеры кардиометаболического риска, уровень глюкозы и инсулина у взрослых с ожирением.

Материалы и методы: цитируемые в обзоре работы были отобраны с использованием ключевых слов «ожирение», «коморбидность», «потеря массы тела», «периодическое ограничение калорий», «постоянное ограничение калорий» в поисковых системах e-library, PubMed, Scopus.

Публикации должны были удовлетворять следующим критериям: рандомизированные клинические исследования, опубликованные в последнее десятилетие (2014–2024 гг.), доступ к полному тексту публикации, первичная конечная точка — снижение веса, периодическое или постоянное ограничение калорий в качестве основного направления вмешательства, взрослое население, субъекты с ожирением и коморбидной патологией.

Результаты: ожирение приобрело масштабы пандемии во всем мире. В ряде стран показатели его распространенности составляют от 20 до 40% и продолжают расти. По оценкам, к 2030 году почти 50% населения земного шара будет страдать от избыточной массы тела или ожирения. Ожирение увеличивает риск ряда хронических неинфекционных заболеваний (СД2, ССЗ, ХБП, ЖБП, некоторые виды рака). Снижение массы тела является основным направлением вмешательства для людей с избыточным весом и ожирением. Консервативная немедикаментозная терапия в виде коррекции питания — основа лечения ожирения и рекомендуется как первый, обязательный и постоянный компонент лечения. Ежедневное питание с ограничением калорийности и периодическое питание — это две формы диетотерапии, которые могут помочь снизить массу тела.

Заключение: ICR и CCR являются альтернативными режимами ограничения энергии для снижения массы тела с сопоставимым улучшением маркеров кардиометаболического риска, связанных с ожирением. Обе схемы хорошо переносятся в большинстве исследований и могут быть эквивалентными подходами к снижению веса. Необходимы дальнейшие исследования эффективности, целесообразности и безопасности ICR для пациентов с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания или рак.

Ключевые слова: ожирение, коморбидный пациент, коррекция питания, постоянное ограничение калорий, периодическое ограничение калорий

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: XCHDNHW





Comorbid patient with obesity: comparative assessment of the effect of intermittent or continuous calorie restriction on body weight and cardiometabolic risk markers

Z.M. Nagoeva¹, I.V. Druk², K.A. Martirosian²

¹ Maikop State Medical University, (Pervomayskaya St., 191, Maykop, 385000, Republic of Adygea, Russia)

² Omsk State Medical University, (12, Lenina Str, Omsk, 644099, Russia)

For citation: Nagoeva Z.M., Druk I.V., Martirosian K.A. Comorbid patient with obesity: comparative assessment of the effect of intermittent or continuous calorie restriction on body weight and cardiometabolic risk markers. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 26–35. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-26-35

✉ **Corresponding author:**

Zalina M. Nagoeva
zalina_090687@mail.ru

Zalina M. Nagoeva, Lecturer of the department of Hospital Therapy and Postgraduate Education
Inna V. Druk, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Associate Professor; ORCID: 0000-0001-8317-7765
Kristina A. Martirosian, 2nd year resident of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education); ORCID: 0000-0003-4461-316X

Summary

The purpose of this study is to present the results of a comparative assessment of the effect of intermittent restricted diet (ICR) with a constant restricted diet (CCR) on weight loss, fat mass, the effect on cardiometabolic risk markers, glucose and insulin levels in obese adults.

Materials and methods: The works cited in the study were selected using the keywords “obesity”, “comorbidity”, “weight loss”, “intermittent calorie restriction”, “constant calorie restriction”, in the search engines PubMed, Scopus. Publications had to meet the following criteria: randomized clinical trials, published in the last decade (2014–2024), access to the full text of the publication, the primary endpoint of weight loss, intermittent or continuous calorie restriction as the main intervention, adult population, subjects with obesity and comorbid pathology.

Results: Obesity has acquired pandemic proportions worldwide. In some countries, prevalence rates range from 20 to 40%. Prevalence and incidence rates continue to increase. It is estimated that by 2030, almost 50% of the world’s population will be overweight or obese. Obesity increases the risk of a number of chronic noncommunicable diseases (T2DM, CVD, CKD, CLD, some types of cancer). Weight loss is the main intervention for people with overweight and obesity. Conservative non-drug therapy in the form of nutritional modification is the mainstay of obesity treatment and is recommended as the first, mandatory and permanent component of treatment. Daily caloric restriction and intermittent feeding are two forms of dietary therapy that can help to reduce body weight.

Conclusion: Based on the results of the comparative analysis, we concluded that ICR and CCR are alternative energy restriction regimens for weight loss with comparable improvements in obesity-related cardiometabolic risk markers. Both regimens were well tolerated in most studies and may be equivalent approaches to weight loss. Further studies are needed to examine the efficacy, feasibility and safety of ICR in patients with chronic diseases such as type 2 diabetes, cardiovascular disease or cancer.

Keywords: obesity, comorbid patient, nutritional modification, continuous caloric restriction, intermittent caloric restriction

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Ожирение приобрело масштабы пандемии во всем мире. В ряде стран показатели распространенности составляют от 20 до 40%. Показатели распространенности и заболеваемости продолжают расти. По оценкам ВОЗ, к 2030 году почти

50% населения земного шара будет страдать от избыточной массы тела или ожирения. Ожирение увеличивает риск ряда хронических неинфекционных заболеваний, таких как СД2, ССЗ, ХБП, ЖБП, некоторые виды рака. В частности, избыточная

масса тела, наравне с возрастом, считается наиболее сильным ФР развития предиабета и СД2 [1]. Известно, что при длительно протекающем СД2 эффективные вмешательства могут обеспечить сохранение удовлетворительного качества жизни и увеличение продолжительности жизни за счет профилактики АССЗ. Безусловно, ранние многокомпонентные вмешательства (на стадии предиабета или первых лет манифестации СД2), обеспечивающие не только контроль гликемии, липидов, артериального давления (АД), но и массы тела (МТ), способствуют наиболее значимым позитивным результатам [2]. Снижение МТ является основным направлением вмешательства для людей с избыточным весом/ожирением и коморбидной патологией. Консервативная немедикаментозная терапия в виде коррекции питания, – основа лечения ожирения, рекомендуется как первый, обязательный и постоянный компонент лечения. Ежедневное питание с ограничением калорийности

и периодическое питание – это две формы диетотерапии, которые могут помочь снизить МТ.

Основной формой диетического ограничения, применяемой в настоящее время, является ежедневное ограничение калорийности (ЕОК; CCR – continuous calorie restriction) – снижение потребления энергии на 15–60% от базовой потребности. Хотя доказано, что ежедневное ограничение потребления калорий является эффективной стратегией похудения для некоторой части пациентов, страдающих ожирением, многим людям трудно придерживаться диет, основанных на принципе ЕОК. Для решения проблемы недостаточной приверженности режимам ЕОК были предложены протоколы прерывистого режима питания (ICR – intermittent calorie restriction) [3]. Периодическое ограничение калорийности (ПОК; ICR) – это новый метод диетического ограничения для контроля МТ с потенциалом улучшения ассоциированных с ожирением кардиометаболических маркеров [4].

Результаты

Ожирение и связанные с ним заболевания ложатся тяжелым бременем на отдельных людей, общество и экономику в целом, приводя к увеличению расходов на здравоохранение, заболеваемости и смертности. Был проведен совместный анализ исходного ИМТ в сравнении со смертностью в 57 проспективных исследованиях с участием 894 576 пациентов, в основном в Западной Европе и Северной Америке (61% [n = 541 452] мужчин, средний возраст набора – 46 лет, медиана года набора данных – 1979, средний ИМТ – 25 кг/м²). Анализы были скорректированы с учетом возраста, пола, статуса курения и результатов исследования. Хотя другие антропометрические показатели (например, окружность талии, соотношение талии к бедрам) вполне могли бы дать дополнительную информацию, ИМТ сам по себе оказался значимым сильным предиктором общей смертности как выше, так и ниже очевидного оптимального значения около 22,5–25,0 кг/м². Прогрессирующая избыточная смертность, превышающая этот диапазон, была обусловлена главным образом сосудистыми заболеваниями и, вероятно, в значительной степени взаимосвязь была причинно-следственной. При ИМТ 30–35 кг/м² средняя выживаемость снижалась на 2–4 года; при ИМТ 40–45 кг/м² – на 8–10 лет (что сопоставимо с последствиями курения) [5].

Известно, что эффективные вмешательства для снижения МТ снижают артериальное давление, благоприятно воздействуют на липидный профиль и повышают чувствительность к инсулину. Следовательно, по крайней мере, некоторые из основных кардио-метаболических ассоциированных с ожирением состояний могут быть управляемы и потенциально обратимы [5]. Необходимыми условиями эффективного и безопасного достижения целей программ снижения МТ является длительное поддержание приверженности рекомендациям со стороны пациентов, а также изменение состава тела со снижением жирового компонента

и минимальным снижением безжировой массы. Поскольку безжировая масса является маркером скорости основного обмена, ее сохранение или прирост – важный предиктор отсроченных эффектов снижения МТ [3].

Приверженность рекомендациям как фактор, определяющий успех, характеризует идеальную диету как паттерн питания, который обеспечивает наилучшее соблюдение режима питания с учетом предпочтений пациента, его энергетических потребностей и состояния здоровья. В свете всего вышесказанного последние годы возобновился интерес к различным вариантам периодического голодания (ПГ, IF – Intermittent Fasting), начиная с патофизиологических процессов, запускающихся как адаптация к ограничению калорий, и заканчивая эффективностью ограничительного рациона в профилактике и управлении многих заболеваний [6].

ПГ в широком смысле можно определить, как любой тип режима питания, включающий длительные периоды голодания (или строго ограниченного потребления калорий) в течение дня или недели. ПГ – это диетическое вмешательство, аналогичное ограничению калорийности, поскольку в нем используется принцип ограничения приема пищи. Однако при ПГ основное внимание уделяется срокам, когда человек может принимать пищу в течение дня или недели. Ограничение суточной калорийности не является обязательным компонентом периодического питания. Два основных типа периодического голодания – это альтернативное дневное голодание и голодание с ограниченным временем. При альтернативном дневном голодании варианты режима приема пищи могут быть представлены 24-часовым голоданием, за которыми следует 24-часовой период приема пищи, что возможно повторять несколько раз в неделю, например, стратегия 5:2, когда 2 дня голодания разделяются 5 днями без ограничений в питании. Варианты программ голодания с ограниченным

Таблица 1.
Варианты ПГ и лежащие в их основе протоколы [8].

Вариант	Подкатегория	Протокол
Чередование дней голодания (ADF)	В течение недели	Используются неограниченные 24-часовые дни кормления, чередующиеся с 24-часовым голоданием; могут быть изменены таким образом, чтобы в “разгрузочные” дни потреблялось 25% от потребности в поддержании
Голодание два раза в неделю (TWF)	В течение недели	Используется 2 разгрузочных дня (последовательных или непоследовательных) и 5 дней неограниченного питания в неделю; может быть изменен таким образом, чтобы 25% поддерживающей потребности потреблялось в “разгрузочные” дни
Ранний прием пищи с ограниченным временем (eTRE)	Внутридневное	Время приема пищи ограничено 4–10 часами (чаще всего 8 часами), при этом пища употребляется в начале дня, а остальные 14–20 часов – без еды.
Отсроченное питание с ограничением по времени (dTRE)	Внутридневное	Время приема пищи ограничено 4–10 часами (чаще всего 8 часами), при этом пища употребляется во второй половине дня, а оставшиеся 14–20 часов – без еды.

временем включают 16-часовое голодание с 8-часовым временем питания, 20-часовое голодание с 4-часовым временем питания или другие подобные варианты [7]. ПГ – это, по сути, временная стратегия, которая манипулирует расположением и характером интервалов питания и голодания, которые можно разделить на две основные категории: (1) внутридневное голодание (чередование дней голодания/ADF, двухнедельное голодание/TWF) и (2) внутридневное голодание (ранний прием пищи с ограниченным временем/eTRE и отсроченный прием пищи с ограниченным временем /dTRE) (табл. 1).

Установлено, что у людей в зависимости от уровня их физической активности, 12–24-часовое голодание обычно последовательно приводит к снижению гликемии на 20% или более и истощению печеночного гликогена, сопровождающемуся переключением на метаболический режим, при котором в качестве источников энергии используются внепеченочная глюкоза, кетоновые тела и свободные жирные кислоты. В то время как большинство тканей могут использовать жирные кислоты для получения энергии, во время длительных периодов голодания, мозг использует β -гидроксибутират и ацетоацетат в дополнение к глюкозе в качестве источника энергии.

Кетоновые тела образуются в гепатоцитах из ацетил-КоА, образующегося в результате β -окисления жирных кислот, выбрасываемых адипоцитами в кровоток, а также путем преобразования кетогенных аминокислот. После истощения запасов гликогена в печени кетоновые тела, глицерин жирового происхождения и аминокислоты обеспечивают выработку глюкозы, зависящую от глюконеогенеза, примерно 80 граммов в день, которая в основном используется мозгом. В зависимости от массы тела и состава кетоновые тела, свободные жирные кислоты и глюконеогенез позволяют большинству людей выживать 30 или более дней без какой-либо пищи. У людей во время длительного голодания уровни 3- β -гидроксибутирата в плазме примерно в 5 раз превышают уровни свободных жирных кислот и ацетоуксусной кислоты. Мозг и другие органы утилизируют кетоновые тела в процессе, называемом кетозом, при котором ацетоуксусная кислота и 3- β -гидроксибутират превращаются в ацетоацетил-КоА, а затем в ацетил-КоА. Истощая запасы гликогена в клетках печени,

голодание приводит к липолизу и образованию кетоновых тел, что приводит к уменьшению жировых отложений. Признаются ключевые роли нервной и эндокринной систем как посредников адаптивных реакций основных систем органов на периодическое голодание. Четыре области мозга, которые особенно важны в адаптивных реакциях на периодическое голодание, включают гиппокамп (когнитивная обработка), полосатое тело (контроль движений тела), гипоталамус (контроль потребления пищи и температуры тела) и ствол мозга (контроль сердечно-сосудистой и пищеварительной систем). Периодическое голодание усиливает парасимпатическую активность в вегетативных нейронах, иннервирующих кишечник, сердце и артерии, что приводит к улучшению перистальтики кишечника и снижению частоты сердечных сокращений и артериального давления. При этом повышается чувствительность мышц и клеток печени к инсулину и снижается выработка инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1), снижается уровень окислительного стресса и системного воспаления [9].

Из множества предложенных механизмов, объясняющих, как периодическое голодание может привести к улучшению сердечно-сосудистых исходов, на сегодняшний день сложились три основные теории: гипотеза окислительного стресса, циркадный ритм и кетогенное состояние. Гипотеза окислительного стресса постулирует, что голодание снижает стресс, приводя к уменьшению количества свободных радикалов и выработке энергии митохондриями, что, в конечном итоге, снижает общий уровень окислительного стресса в организме. Теория циркадного ритма фокусируется на синхронизации периодов приема пищи с циркадным ритмом органа, оптимизируя утилизацию глюкозы и жира. Эта гипотеза связана скорее именно с прерывистым голоданием, чем с ограничением калорийности, что указывает на механизм, уникальный для ПГ. Третий механизм, кетогенное состояние, признает, что ПГ вызывает кетогенез, который снижает артериальное давление и количество жировой ткани [7].

Растущий объем фактических данных указывает на то, что ПГ является жизнеспособной альтернативой ежедневному ограничению калорийности, демонстрируя аналогичную эффективность

для снижения МТ [10, 11] и снижая выраженность кардиометаболических факторов риска [12, 13]. Действительно, предварительные данные свидетельствуют о том, что ПОК оказывает более сильное влияние на метаболические параметры,

которые могут связывать ожирение и основные хронические неинфекционные заболевания, по сравнению с постоянным ограничением калорий (ЕОК), однако, не хватает целенаправленных интервенционных исследований.

Внутринедельное голодание

Чередование дней голодания (ADF)

Терапия первой линии, назначаемая пациентам с ожирением для снижения МТ, заключается в ежедневном ограничении калорийности. Однако многим пациентам трудно придерживаться стандартных рекомендаций, поскольку потребление пищи должно быть ограничено каждый день (ЕОК). Таким образом, приверженность рекомендациям ЕОК через 1 месяц их соблюдения начинает прогрессивно снижаться. В связи с этим и был разработан другой подход, который требует от пациентов ограничивать потребление калорий только через день. Эта стратегия называется чередующимся дневным голоданием и включает в себя разгрузочный день, когда пациенты потребляют 25% от своего обычного рациона (примерно 500 ккал/сут), чередующийся с “праздничным днем”, когда разрешается употреблять пищу неограниченно. Результаты краткосрочных исследований показывают, что участники теряют от 3% до 7% МТ после 2–3 месяцев чередующегося дневного голодания, при этом отмечается улучшение липидного профиля, снижение артериального давления и повышение чувствительности к инсулину [14].

Несмотря на растущую популярность чередующегося дневного голодания, долгосрочных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых бы оценивалась эффективность ADF и проводилось сравнение с режимом ЕОК крайне мало, а результаты противоречивы. Так, на животных моделях было показано, что эффекты ADF в отношении циркулирующих концентраций глюкозы, инсулина, ИФР-1, лептина и адипонектина, данные, полученные на моделях мышей, более выражены, чем при ЕОК при сопоставимом суточном потреблении калорий [15, 16, 17]. Исследования в группе женщин с избыточным весом и ожирением показали большее снижение концентрации инсулина и жировой массы при ADF по сравнению с ЕОК в течение 4 и 6 месяцев при аналогичном количестве потребляемых калорий и потере МТ [18, 19].

Результаты одного из первых долгосрочных наблюдений (12 мес) были опубликованы относительно недавно. В исследовании Tregarowski et al. сравнивали эффекты ADF с чередованием “разгрузочных дней” (25% от исходного потребления энергии) и “праздничных дней” (125% потребления энергии) с эффектами ЕОК. При этом в фазу поддержания соотношение калорийности дней ADF 150 и 50%, соответственно. Назначение неограниченного потребления калорий в дни питания потенциально могло бы быть менее утомительным и, следовательно, создавало бы

более устойчивый комплаенс. Предполагалось, что участники группы ADF будут более строго придерживаться своей диеты, добьются большей потери МТ и продемонстрируют более выраженные положительные изменения факторов сердечно-сосудистого риска в течение 6-месячной фазы снижения МТ по сравнению с участниками группы ЕОК.

Как ADF, так и ЕОК, показали одинаковую пользу в отношении изменений МТ и метаболических биомаркеров с течением времени, и между режимами не было существенных различий. группы ЕОК. Также предположили, что группа, соблюдающая ADF, лучше сохранит потерю МТ и улучшение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение 6-месячного этапа поддержания МТ по сравнению с группой ЕОК. Для подтверждения исходных предположений участники были рандомизированы в соотношении 1: 1: 1 в группы ADF, ЕОК и контрольную группу без вмешательства. Рандомизация проводилась методом стратифицированной случайной выборки по полу, возрасту (18–42 года и 43–65 лет) и ИМТ (25,0–32,5 и 32,6–39,9). Продолжительность активного исследования составила 1 год и состояла из базовой фазы (1 месяц), фазы снижения МТ (6 месяцев) и фазы поддержания веса (6 месяцев). Известно, что потеря МТ обычно достигает максимума через 6 месяцев при изменении образа жизни [16]. Из 222 участников, прошедших скрининг, 100 (45,0%) были случайным образом распределены в диетические или контрольные группы, а 69 (69,0% назначенных) завершили исследование. Это исследование, подразумевавшее 6 месяцев снижения МТ с последующим 6 месяцами поддержания, показало, что, хотя ADF приводил аналогично ЕОК к потере МТ и улучшению кардиометаболических параметров, однако выход участников из исследовательской группы был несколько выше при режиме ADF (38%), чем при ЕОК (29%) и в группе контроля (26%). Таким образом, больше пациентов в группе ADF, чем в группе ЕОК, отказались от продолжения участия из-за трудностей с соблюдением диеты. Результаты этого РКИ показали, что ADF не привело к улучшению приверженности, не продемонстрировало преимуществ в снижении МТ, поддержании МТ или улучшению показателей риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с ЕОК. Тем не менее, авторы справедливо полагают, что определенная часть пациентов с ожирением вследствие определенных поведенческих особенностей может предпочесть ADF и может получить преимущества [20].

TWF – голодание два раза в неделю («диета 5: 2»)

Краткосрочное 12-недельное РКИ HELENA (150 пациентов с избыточным весом или ожирением), проведенное впервые с целью изучить влияние на метаболизм человека ADF («диеты 5: 2») и ЕОК при сходных уровнях ограничения калорий, показало, что ADF эквивалентно, но не превосходит ЕОК для снижения МТ (в группе ADF снижение МТ составило –7,1% от исходного с «пограничным» превосходством над ЕОК (–5,2%; $p=0,054$) и профилактики метаболических заболеваний [21]. Исследование началось с вмешательства продолжительностью 12 недель (с комплексными консультациями по диетологии со стороны квалифицированных диетологов на начальной стадии и на 2-й неделе, за которыми следовали телефонные звонки диетологов раз в две недели). По окончании этого этапа вмешательства участники придерживались предписанного режима с 13 по 24 недели. На 24-й неделе участники прошли обследование и исследование завершилось после окончательной контрольной оценки на 50-й неделе. Эффекты ADF и ЕОК также сравнивались с эффектами контрольной схемы без предписанного ограничения калорий. В целом, 144 участника (96,0%) завершили 12-недельный этап вмешательства, 143 (95,3%) – 12-недельный поддерживающий этап и 136 (90,7%) – 26-недельный этап наблюдения. Было обнаружено сопоставимое снижение уровня липидов в сыворотке крови натощак (ЛПНП, ЛПВП, холестерина, триглицеридов), концентрации инсулина, уровня НОМА-IR, адипокинов (адипонектина, лептина), показателей функции печени (гамма-глутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), нейротрофического фактора головного мозга, повышение концентрации резистина и ИФР-1, снижение маркеров воспаления (С-реактивный белок, интерферон- γ , IL-6, IL-8, TNF- α). Снижение уровня глюкозы крови не отличалось от изменений в контрольной группе. При этом обе схемы хорошо

переносились большинством участников и были, таким образом, оценены, как эквивалентные подходы к снижению МТ [21].

Интересно, что это РКИ стало первым исследованием, изучавшим влияние сроков ограничения калорий (прерывистое по сравнению с непрерывным) на различия в экспрессии генов в жировой ткани. В итоге не было выявлено существенных различий в экспрессии предварительно выбранных генов, участвующих в метаболизме энергии и макроэлементов, передаче сигналов инсулина, воспалении и передаче сигналов факторов роста между исследуемыми группами. Результаты транскриптомного анализа указали на то, что сроки ограничения энергии могут не вызывать дифференциальную транскрипционную регуляцию метаболизма жировой ткани при сходных уровнях чистого потребления энергии. Таким образом было подтверждено, что регуляция транскриптома жировой ткани является функцией общего ограничения калорийности и снижения МТ, а не основного подхода к диете (диета с низким содержанием жиров или углеводов) для достижения ограничения калорийности [21].

Недавнее нерандомизированное проспективное исследование ADF «5:2» в группе пациентов с СД2 и ожирением (6 месяцев активного вмешательства и 12 месяцев наблюдения; $n=97$, 62% женщин) было проведено с целью сравнения влияния диеты «5:2» на уровни инсулина в качестве первичного результата и маркеры секреции инсулина (С-пептид, белок, связывающий ИФР-1, НОМА-IR), а также на состав тела. Были выявлены стойкие положительные эффекты в течение 12 месяцев наблюдения и сделан вывод о том, что диета «5:2» в течение шести месяцев осуществима и эффективна для снижения маркеров секреции и чувствительности к инсулину и перспективна для лечения избыточного веса / ожирения у субъектов с СД2 и без него [22].

Внутридневное голодание

До настоящего времени большинство диетических рекомендаций по лечению и профилактике ИМТ, ожирению и СД2 были сосредоточены на снижении потребления энергии и улучшении качества рациона. Однако, было показано, что нерегулярный режим питания оказывает неблагоприятное влияние на циркадную биологию, независимо от калорийности и состава пищи. В настоящее время диетические стратегии показывают, что сосредоточение внимания на времени приема пищи и продолжительности голодания – хронопитание, а не на типе, качестве или количестве пищи, приводит к улучшению метаболических показателей, независимо от потери МТ [2]. Ранее было показано, что как ранняя TRF (eTRF, прием пищи ограничен ранней частью дня), так и поздняя TRF (MtrF, прием пищи ограничен серединой дня) хорошо переносятся и имеют метаболические преимущества, возможно, различающиеся по выраженности между этими вариантами питания [24–29].

В небольшом пятинедельном РКИ [21] для сравнения эффектов двух схем ограниченного по времени питания (TRF) у здоровых людей без ожирения (ChiCTR2000029797; $n=90$) оценивалось влияние вмешательств на инсулинорезистентность. Сравнивалось влияние eTRF (прием пищи в течение не более 8 часов с 06:00 до 15:00 и голодание до конца дня), MtrF (прием пищи в течение не более 8 часов с 11:00 до 20:00 и голодание до конца дня) с контрольной группой (свободное питание) в течение 5 недель на метаболические показатели (глюкоза, липиды, НОМА-IR), маркеры воспаления и параметры функции печени, иммунные клетки, микробиоту кишечника, МТ и состав тела, уровень АД, а так же суточные ритмы концентрации адипокинов в плазме и экспрессию генов clock в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMCs)). Было продемонстрировано, что режим eTRF был связан с большим улучшением чувствительности к инсулину, чем MtrF, также eTRF, но не

MtrF, был связан с более низким уровнем глюкозы в плазме натощак, МТ, ожирением и воспалением; и более разнообразной микробиотой кишечника, чем в контрольной группе. Два типа TRF по-разному влияли на суточные ритмы адипокинов плазмы и экспрессию генов P BMCs. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что TRF с интервалом для потребления пищи в начале дня лучше влияет на метаболическое здоровье, чем с интервалом позже в тот же день, и что механизм может включать изменения в суточных ритмах. В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. Таким образом, eTRF продемонстрировал большую пользу в отношении инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических параметров по сравнению с MtrF [30].

Bitsanis D. с соавт. (2022) провел первый систематический обзор РКИ, нерандомизированных контролируемых исследований, клинических исследований, опубликованных на английском языке, в которых изучалась влияние ограниченного по времени (интервального) раннего питания (eTRF) без ограничения калорийности на гликемический профиль пациентов [31]. В электронных базах данных Pubmed/Medline, Кокрейновской библиотеке и EBSCO был проведен систематический поиск подходящих клинических исследований. Были отобраны исследования с eTRF или с режимами ежедневного голодания, которые обладали всеми характеристиками eTRF, и сравнивались с обычным режимом питания или отложенным по времени приемом пищи. Вариант eTRF подразумевал голодание ≥ 14 часов, первый прием пищи сразу после пробуждения (завтрак с 6:00 до 8:30 утра), последний прием пищи в первой половине дня (ужин с 13:00 до 17:00); отсутствие ограничений на количество приемов пищи в течение ограниченного периода приема пищи и ограничений на потребление калорий, исключение в период голодания употребления пищи или напитки, содержащие калории и кофеин. Было отобрано пять статей, включающих в общей сложности 67 взрослых пациентов, период вмешательства варьировался от 3 дней до 5 недель.

ТРЕ с ранним приемом пищи в течение дня (eTRE)

Эффективность раннего ограниченного по времени приема пищи для снижения веса, сжигания жира и кардиометаболического состояния у взрослых с ожирением оценивалась в РКИ Jamshed H., и др. [33]. Исследователи поставили цель определить, является ли практика TRE с ранним приемом пищи в течение дня (eTRE) более эффективной для снижения МТ, уменьшения жировой массы и кардиометаболического здоровья, чем прием пищи в течение 12 или более часов. Исследование представляло собой 14-недельное РКИ (n=90) в параллельных группах, проводившееся с августа 2018 года по апрель 2020 года. Все участники (пациенты с ожирением в возрасте 25–75 лет) получали лечение для снижения МТ (ограничение потребления энергии) и были рандомизированы в группу с режимом eTRE плюс ограничение калорий (8-часовой интервал приема пищи с 7:00 до 15:00) или в контрольную группу (ЕОК) (≥ 12 -часовой интервал). Первичным результатом были

По результатам проведенного анализа был сделан вывод, что eTRF может положительно влиять на гликемический профиль у здоровых людей с нормальным ИМТ. Эффекты eTRE в группе пациентов с ожирением, СД2 должны, безусловно, изучаться в дальнейшем более подробно [31].

Lowe DA et al. провели проспективное РКИ, в котором приняли участие 116 взрослых с избыточной массой тела или ожирением с целью определения влияния, ограниченного по времени приема пищи в течение 16:8 часов на потерю МТ и маркеры метаболического риска. Исследование включало только рекомендации по срокам приема пищи (без рекомендаций по потреблению калорий и макроэлементов или физической активности), и участники получали ежедневные напоминания о своих перерывах в еде через приложение. Участники были рандомизированы таким образом, что группе с постоянным временем приема пищи было предписано питаться 3 раза в день структурированно с разрешенными перекусами, а группе с ограниченным по времени приемом пищи (TRE) было предписано пропускать завтрак и питаться с 12:00 до 20:00 и полностью воздерживаться от калорийных напитков и питания до 12:00 следующего дня. Это 12-недельное рандомизированное клиническое исследование с участием мужчин и женщин в возрасте от 18 до 64 лет с ИМТ от 27 до 43 кг/м² проводилось с помощью специального мобильного приложения для исследования. Основным результатом было снижение МТ, вторичные результаты включали изменения жировой массы, мышечной массы, уровня инсулина натощак, глюкозы натощак, HbA1c, расчетного потребления энергии, общего расхода энергии и энергии в состоянии покоя. В этом проспективном РКИ ограниченное по времени питание было связано со скромным снижением (1,17%) МТ, которое существенно не отличалось от снижения в контрольной группе (0,75%). Так же между двумя группами не было выявлено существенных различий в жировой массе, инсулине натощак, глюкозе, HbA1c или липидах крови [32].

снижение МТ и жировой массы, вторичные результаты включали артериальное давление, частоту сердечных сокращений, уровни глюкозы, инсулина и липидов в плазме. Было продемонстрировано, что режим eTRE был более эффективной для снижения веса и улучшения диастолического артериального давления и настроения, чем прием пищи в течение 12 или более часов в течение 14 недель [33].

Определить, является ли TRE более эффективным средством для снижения МТ и контроля гликемии, чем ежедневное ограничение калорий (ЕОК) у взрослых с СД2 было целью РКИ Pavlou V. et al. [34]. В этом 6-месячном РКИ в параллельных группах участники (n=75) в возрасте от 18 до 80 лет с ожирением и СД2 были рандомизированы в 1 из 3 групп: 8-часовой режим питания (прием пищи только с 12 до 8 часов дня, без подсчета калорий), ЕОК (ежедневное ограничение калорийности на 25%) и контроль. Основным показателем результата было изменение МТ к 6 месяцу, вторичные

исходы включали изменения HbA1c и метаболических факторов риска. К 6 месяцу МТ значительно снизилась в группе TRE (–3,56% [95% ДИ от –5,92% до –1,20%]; $p = 0,004$), но не в группе ЕОК (–1,78% [95% ДИ от –3,67% до 0,11%]; $p = 0,06$) по сравнению с контрольной группой. Уровни HbA1c снизились в группах TRE (–0,91% [95% ДИ, от –1,61% до –0,20%]) и ЕОК (–0,94% [95% ДИ, от –1,59% до –0,30%]) по сравнению с контрольной группой, без различий между группами TRE и ЕОК. Время в пределах эугликемии, оценка эффекта лекарств, артериальное давление и уровни липидов в плазме крови не различались между группами. О серьезных побочных явлениях не сообщалось. Таким образом, РКИ показало, что стратегия диеты TRE без подсчета калорий была эффективной для снижения веса и уровня HbA1c по сравнению с ежедневным подсчетом калорий в выборке взрослых с СД2 [34]. Безусловно, эти результаты необходимо будет подтвердить более крупными РКИ с более длительным наблюдением.

Известно, что система биологических часов управляет 24-часовыми ритмами биологических, метаболических и поведенческих процессов, которые различаются при различных режимах освещения/темнота, сон/бодрствование, питание/голодание [35]. Циркадные ритмы влияют на метаболизм глюкозы, липидов и энергии, повышая их в определенное время суток и снижая в другое. На моделях животных, ведущих ночной образ жизни, 6-часовой режим eTRF (инициированная при выключенном свете) и 6-часовой режим dTRF (инициированная после 6-часовой задержки при выключенном свете) снижают накопление липидов в печени, уровни холестерина в плазме и воспаление жировой ткани по сравнению с контрольной группой. По некоторым экспериментальным данным при режиме питания с высоким содержанием жира, но с различным в течение суток с 6-часовым доступом к пище, группа с поздним доступом к питанию набрала больше МТ, чем группа с ранним доступом, и имела повышенную резистентность к инсулину, в то время как группа с ранним доступом к высокожировой пище была защищена от развития инсулинорезистентности [36].

Zhang L.M., с соавт. провели РКИ для оценки влияния 6-часовой eTRE (прием без ограничений с 7:00 до 13:00) и 6-часовой lTRE (прием без ограничений с 12:00 до 18:00) по сравнению с контрольной группой (прием без ограничений в течение дня) на снижение МТ и комплексные кардиометаболические исходы у молодых людей с избыточным весом и ожирением. Также исследовали соответствие и целесообразность 6-часовых eTRE и lTRE, а также возникновение нежелательных явлений. Предполагалось, что 6-часовая группа eTRE приведет к большей потере МТ и улучшению кардиометаболических параметров по сравнению

с 6-часовой группой lTRE и контрольной группой. Исследование включало 2-недельный базовый период и 8-недельный период вмешательства TRE. В течение 8-недельного вмешательства 6-часовой группе eTRE было предписано питаться свободно с 7:00 до 1:00 ежедневно и полностью голодать с 1:00 до 7:00 следующего дня. Группе 6-часовой lTRE было предписано принимать пищу без ограничений с 12:00 до 18:00 ежедневно и полностью голодать с 18:00 до 12:00 следующего дня. Таким образом, время от последнего приема пищи до первого приема пищи существенно различалось между группами. В течение 6-часового пищевого окна от участников не требовали контролировать потребление калорий без ограничений по качеству или количеству потребляемых продуктов. Вне зоны приема пищи разрешались только вода и энергетические напитки (черный чай, кофе и диетические газированные напитки). Контрольной группе было предписано сохранять свои привычки в еде или физической активности на протяжении всего исследования без получения рекомендаций по питанию или диетическому питанию. Первичным результатом было изменение МТ, вторичными результатами были кардиометаболические параметры, уровень гормонов, воспалительных цитокинов и окислительного стресса. В конце исследования наблюдалась тенденция к большему снижению МТ в группе 6-часовой eTRE (–4,6% [95% ДИ: от –5,5 до –3,8]) по сравнению с группой 6-часовой lTRE (–3,7% [95% ДИ: от –4,6 до –2,9]), но это не было статистически значимым [37]. Изменения уровня глюкозы натощак и HbA1c существенно не различались в трех группах на 4-й и 8-й неделях. Напротив, средний уровень глюкозы значительно снизился в группе 6-часовой eTRE (–2,3 мг / дл [95% ДИ: от –4,3 до –0,3]), тогда как он увеличился в группе 6-часовой lTRE (2,5 мг / дл [95% ДИ: от 0,4 до 4,7]) и контрольной группе (2,5 мг / дл [95% ДИ: от 0,4 до 4,6]). В конце исследования 6-часовое eTRE, но не lTRE, привело к большему снижению уровня инсулина натощак, С-пептида и инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой. В целом, это исследование предоставляет дополнительные доказательства влияния времени приема пищи (ранний или поздний прием пищи) на потерю МТ и кардиометаболическое состояние у молодых людей с избыточным весом и ожирением. 6-часовые eTRE и lTRE привели к сопоставимой потере МТ по сравнению с контрольной группой. Самооценка соблюдения режима питания была выше в группе, получавшей 6-часовой eTRE, чем в группе, получавшей 6-часовой lTRE. Таким образом, был сделан вывод, что обе схемы приводят к аналогичной потере МТ за 8 недель исследования, но eTRE, но не lTRE, снижает артериальное давление, средний уровень глюкозы и резистентность к инсулину [37].

Результаты

Проведенный анализ эффективности периодического и прерывистого ограничения калорий в снижении МТ и влиянии на кардиометаболические

риски у коморбидных пациентов с ожирением показал сопоставимые результаты. Оба метода одинаково эффективны в снижении МТ, одинаково

вливают на метаболические риски, и могут быть рекомендованы в качестве приемлемого режима снижения МТ у коморбидных пациентов с ожирением. Это не исключает существование преимуществ того или иного варианта ограничительного питания в отдельных группах пациентов, что требует дальнейшего изучения. Тем более, что существуют данные, демонстрирующие, что уровень чрезмерного снижения МТ и оценка голода часто выше в группах ПГ, а обобщенные данные не подтверждают “большой легкости или приемлемости”

по сравнению с ЕОГ. Кроме того, пациентам с СД2 следует с осторожностью относиться к гипогликемическому потенциалу ПГ. ПГ может быть рискованным режимом для людей, борющихся с психологическими последствиями ограничения питания в целом. Несмотря на то, что по результатам большинства РКИ не обнаружено значимых различий в серьезных нежелательных явлениях между ПГ и ЕОГ, важно сохранять внимание в отношении индивидуальных вариаций в ответ на ПГ или любой конкретный диетический подход.

Выводы

Снижение массы тела является основным направлением вмешательства для людей с избыточным весом и ожирением. Изменение состава тела является важным параметром эффективности и безопасности снижения МТ. Режимы ПОК и ЕОК, по крайней мере, одинаково эффективны для стимулирования снижения МТ/жировой массы и улучшения метаболических биомаркеров. Хотя отсутствие универсального подхода, превосходящего все остальные,

может разочаровывать, многочисленные варианты ПГ предоставляют достаточно возможностей для индивидуализации диет в соответствии с личными предпочтениями, переносимостью и целями. Потенциальные преимущества, как и недостатки ПГ, требуют дальнейшего изучения в целенаправленных проспективных исследованиях в различных группах пациентов с избытком массы тела / ожирением.

Литература | References

- Echouffo-Tcheugui J.B., Selvin E. Prediabetes and what it means: the epidemiological evidence. *Annu Rev Public Health*. 2021;42:59–77. doi: 10.1146/annurev-publhealth-090419-10264.
- Mamedov M.N., Druk I.V., Kashtalap V.V. et al. Prediabetes: diagnosis, treatment and prevention. Moscow: Cardioprogress, 2024. 185 p. (in Russ.) ISBN 978–5–6040456–2–6.
Мамедов М.Н., Друк И.В., Кашталап В.В., и соавт. Предиабет: диагностика, лечение и профилактика. М.: Кардиопрогресс, 2024. 185 с. ISBN 978–5–6040456–2–6.
- Varady K.A. Intermittent or daily calorie restriction: which diet is more effective for weight loss? *Obesity Reviews*. 2011;12(7):593–601. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00873.x.
- Maroofi M., Nasrollahzadeh J. Effect of intermittent versus continuous calorie restriction on body weight and cardiometabolic risk markers in subjects with overweight or obesity and mild-to-moderate hypertriglyceridemia: a randomized trial. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):216. doi: 10.1186/s12944-020-01399-0.
- Prospective Studies Collaboration; Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009; 373(9669):1083–96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Baranovsky A. Yu. Dietetics. 5th ed. SPb: Piter Publ., 2017. (in Russ.)
Барановский А.Ю. Диетология. 5-е изд. – «Издательский дом» Питер», 2017.
- Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS. et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *Am J Med*. 2020;133(8):901–907. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.03.030.
- Aragon A. A., Schoenfeld B.J. Does Timing Matter? A Narrative Review of Intermittent Fasting Variants and Their Effects on Bodyweight and Body Composition. *Nutrients*. 2022;14(23):5022. doi: 10.3390/nu14235022.
- Longo V. D., Mattson M.P. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014;19(2):181–192. doi: 10.1016/j.cmet.2013.12.008.
- Welton S., Minty R., O'Driscoll T. et al. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can Fam Physician*. 2020;66(2):117–125.
- Gu L., Fu R., Hong J., Ni H., Yu K., Lu H.. Effects of intermittent fasting in humans compared with non-intervention diet and caloric restriction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Nutr*. 2022; (9):871682.
- Kim K. K., Kang J. H, Kim E.M. An updated meta-analysis of studies from 2011 to 2021 comparing the efficacy of intermittent and continuous energy restriction. *J Obes Metab Syndr*. 2022; (31):230–244.
- Schwingshackl L., Zähringer J., Nitschke K. et al. Impact of intermittent energy restriction on anthropometric outcomes and intermediate disease markers in patients with overweight and obesity: systematic review and meta-analyses. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(8):1293–1304. doi: 10.1080/10408398.2020.1757616.
- Alhamdan B. A., Garcia-Alvarez A., Alzahrnai A.H. et al. Alternate-day versus daily energy restriction diets: which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Obes Sci Pract*. 2016;2(3):293–302. doi: 10.1002/osp4.52.
- Anson RM, Guo Z, de Cabo R. et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *PNAS*. 2003;100(10):6216–20.
- Brandhorst S, Wei M, Hwang S. et al. Short-term calorie and protein restriction provide partial protection from chemotoxicity but do not delay glioma progression. *Exp Gerontol*. 2013;48(10):1120–8.
- Chen Y, Ling L, Su G. et al. Effect of intermittent versus chronic calorie restriction on tumor incidence: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Sci Rep*. 2016;6:33739.

18. 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.
19. 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. *Br J Nutr*. 2013;110(8):1534–47.
20. Trepanowski J. F., Kroeger C.M., 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):930–938. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0936.
21. Schübel R., Nattenmüller J., Sookthai D. et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(5):933–945. doi: 10.1093/ajcn/nqy196.
22. Ekberg NR, Hellberg A, Sundqvist ML. et al. The 5:2 Diet Affects Markers of Insulin Secretion and Sensitivity in Subjects with and without Type 2 Diabetes-A Non-Randomized Controlled Trial. *Int J Mol Sci*. 2024; 8;25(17):9731. doi: 10.3390/ijms25179731.
23. Xie Z., Sun Y., Ye Y. et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity. *Nat Commun*. 2022;13(1):1003. doi: 10.1038/s41467-022-28662-5.
24. Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Appl. Physiol. Nutr. Metab*. 2019;44:107–109.
25. Martens CR, Rossman MJ, Mazzo MR. et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *Geroscience*. 2020 Apr;42(2):667–686. doi: 10.1007/s11357-020-00156-6.
26. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F. et al. 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;32:1–13.
27. Madkour MI, T El-Serafi A, Jahrami HA et al. Ramadan diurnal intermittent fasting modulates SOD2, TFAM, Nrf2, and sirtuins (SIRT1, SIRT3) gene expressions in subjects with overweight and obesity. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2019;155:107801.
28. Hosono T, Ono M, Daikoku T. et al. Time-Restricted Feeding Regulates Circadian Rhythm of Murine Uterine Clock. *Curr Dev Nutr*. 2021 Apr 9;5(5): nzab064. doi: 10.1093/cdn/nzab064.
29. Regmi P, Chaudhary R, Page AJ. et al. Early or delayed time-restricted feeding prevents metabolic impact of obesity in mice. *J Endocrinol*. 2021 Jan;248(1):75–86. doi: 10.1530/JOE-20-0404.
30. Xie Z, Sun Y, Ye Y. et al. 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.
31. Bitsanis D., Giannakou K., Hadjimbei E., Chrysostomou S. The Effect of Early Time-Restricted Feeding on Glycemic Profile in Adults: A Systematic Review of Interventional Studies. *Rev Diabet Stud*. 2022;18(1):10–19. doi: 10.1900/RDS.2022.18.10.
32. Lowe D. A., Wu N., Rohdin-Bibby L. et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA Intern Med. 2020;180(11):1555. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6728.
33. Jamshed H., Steger F.L., Bryan D.R. et al. Effectiveness of Early Time-Restricted Eating for Weight Loss, Fat Loss, and Cardiometabolic Health in Adults With Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(9):953–962. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.3050.
34. Pavlou V., Cienfuegos S., Lin S. et al. Effect of Time-Restricted Eating on Weight Loss in Adults With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(10): e2339337. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39337.
35. Longo V. D., Panda S. Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metab*. 2016;23(6):1048–1059. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.001.
36. Delahaye L. B., Bloomer R.J., Butawan M.B. et al. Time-restricted feeding of a high-fat diet in male C57BL/6 mice reduces adiposity but does not protect against increased systemic inflammation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(10):1033–1042. doi: 10.1139/apnm-2017-0706.
37. Zhang L.M., Liu Z., Wang J.Q. et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in overweight and obese young adults. *iScience*. 2022;25(9):104870. doi: 10.1016/j.isci.2022.104870.