

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
Сумський державний університет
Медичний інститут**

ЛУК'ЯНЕНКО ДАР'Я ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616-008.9-085.874.2:613.24:577.144(043.3)

**Ефективність використання низьковуглеводних
дієт у хворих на метаболічний синдром**

14.01.02 - внутрішні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

кандидат медичних наук, доцент
кафедри сімейної медицини з
курсом ендокринології

Мелеховець О.К.

СУМИ - 2014

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	3
Вступ	5
Розділ 1. Літературний огляд	7
1.1. Механізми розвитку метаболічного синдрому та його клінічне значення	7
1.2. Характеристика сучасних видів дієт та принципи їх дії	15
Розділ 2. Контингент та методи дослідження	24
2.1. Загальна характеристика обстежених	24
2.2. Лабораторні та інструментальні методи дослідження	25
Розділ 3. Результати власних досліджень та їх обговорення	29
3.1. Оцінка ефективності кетогенної дієти у хворих на метаболічний Синдром	29
3.2. Оцінка ефективності вуглеводної дієти	36
3.3. Розробка та оцінка ефективності адаптованої низьковуглеводної Дієт	42
3.4. Порівняльна характеристика низьковуглеводної та вуглеводної дієт	49
3.4.1. Динаміка втрати ваги при дотриманні різних видів дієт	49
3.4.2. Динаміка розвитку кетозу у досліджуємих груп пацієнтів	51
3.4.3. Довготривалість дотримання дієт через 1 та 3 місяці.	52
Висновки	54
Список використаних джерел	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АЛТ – аланінпмінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

АТ – артеріальний тиск

ВЖК – вільні жирні кислоти

ГГТП – γ – глутамілтрансфераза

ГІ – гіперінсулінемія

ЖК – жирні кислоти

ЗХ – загальний холестерин

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

ІХС – ішемічна хвороба серця

КД – кетогенна дієта

КТ – кетонові тіла

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛФ – лужна фосфатаза

МКХ – міжнародна класифікація хвороб

МС – метаболічний синдром

ОТ – окружність талії

ПТГ – порушення толерантності до глюкози

РААС – ренін – ангіотензин –альдостеронова система

ССС – серцево-судинна система

ТГ – тригліцериди

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ШКФ – швидкість клуб очкової фільтрації

АТР ІІІ - Adult Treatment Panel ІІІ

IDF - International Diabetes Federation

ВСТУП

Актуальність теми

Кількість публікацій та зацікавленість метаболічним синдромом (МС) значно збільшились останнім часом, що пов'язано з рядом причин [2]. По-перше, це зумовлено, високою поширеністю даного синдрому, яка в деяких країнах, у тому числі й в Україні, набуває характеру епідемії, досягаючи близько 25–35% серед дорослого населення [3]. По-друге, МС має велике клінічне значення. З одного боку, цей стан є оборотнім, тобто при відповідному лікуванні можна домогтися зменшення вираженості основних його проявів. З іншого - МС належить провідна роль у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) – основної причини смертності в більшості розвинутих країн світу [4, 5, 6, 7].

З точки зору головних медичних вимог – безпеки та ефективності – найбільш прийнятний метод боротьби з ожирінням є обмеження прийому їжі або дієта. Розуміння того, що в якості енергетичного субстрату можуть бути використані жири, а не глюкоза (яка є основним джерелом енергії для тканин та органів), лягло в основу дієти Аткинса і дає відповідь на одне із запитань – куди зникає та кількість кілокалорій, які хворі наїдають з необмеженою кількістю жирів та білків.

В останні роки відмічається збільшення зацікавленості до кетогенної дієти (КД). Хоча й відома ефективність КД, але не має точних відомостей про механізми її дії (втім, як і для багатьох антиконвульсантів). Ефекти від її застосування пов'язують зі значним зсувом в метаболізмі з заміною основного енергетичного субстрату - глюкози кетоновими тілами. КД ефективна при широкому спектрі різних типів ожиріння з різними причинами його виникнення. Розуміння того, що заміна метаболічного субстрату забезпечує виражений ефект втрати ваги, може призвести до створення нових ефективних підходів до лікування МС.

Мета і задачі дослідження

Мета роботи

Покращити лікування МС шляхом застосування адаптованих низьковуглеводних дієт.

Задачі дослідження

1. Оцінити особливості дії кетогенної дієти, визначити механізми розвитку кетозу та пов'язаних з ним побічних ефектів.
2. Порівняти клінічну ефективність низьковуглеводної та вуглеводної дієт.
3. Розробити схему адаптованої патогенетичної дієти для мінімізації побічних ефектів.

Об'єкт дослідження: хворі з МС.

Предмет дослідження: патогенетичні механізми дії кетогенних та вуглеводних дієт та ефективність їх використання у хворих на МС.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження, статистичні методи.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Механізми розвитку метаболічного синдрому та його клінічне значення

Метаболічний синдром (МС) - це комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень, що є факторами ризику серцево-судинних ускладнень, в основі яких лежить інсулінорезистентність (ІР) і компенсаторна гіперінсулінемія (ГІ). В англomовній літературі в якості синоніму зустрічається термін «синдром Х» [1]. Кількість публікацій та зацікавленість МС значно збільшились останнім часом, що пов'язано з рядом причин [2]. По-перше, це зумовлено, високою поширеністю даного синдрому, яка в деяких країнах, у тому числі й в Україні, набуває характеру епідемії, досягаючи близько 25–35% серед дорослого населення [3]. По-друге, МС має велике клінічне значення. З одного боку, цей стан є оборотним, тобто при відповідному лікуванні можна домогтися зменшення вираженості основних його проявів, з іншого - МС належить провідна роль у патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС) – основної причини смертності в більшості розвинутих країн світу [4, 5, 6, 7]. За даними Фремінгемського дослідження, що включало близько 5 тисяч осіб віком від 18 до 74 років, комбінація 3 і більше компонентів МС призводить до збільшення ризику ІХС у 2,4 рази у чоловіків і в 5,9 рази у жінок [8].

У сучасній науковій літературі дискутується питання щодо критеріїв діагностики МС. Європейські рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань 2003 року пропонують використовувати для діагностики МС критерії, запропоновані Національною освітньою програмою з холестерину США у 2001 році (Adult Treatment Panel III - АТР ІІІ) [9]. Згідно з цими критеріями, діагноз МС встановлюють за наявності трьох і більше з п'яти ознак [4, 10, 11]:

- збільшення окружності талії (ОТ) (понад 102 см у чоловіків та 88 см у жінок)
- підвищення рівня тригліцеридів (ТГ) (понад 1,7 ммоль/л)
- зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (нижче за 1 ммоль/л у чоловіків та 1,3 ммоль/л у жінок)
- підвищення рівня артеріального тиску (АТ) (понад 130/85 мм рт.ст.)
- підвищення рівня глікемії (понад 6,1 ммоль/л)

Нова редакція критеріїв визначення МС була представлена у 2005 році Всесвітньою федерацією цукрового діабету (IDF - International Diabetes Federation) [10, 12] – яка зараз і використовується для постановки діагнозу МС(із доповненнями 2009 р. (Alberti K.G. et al., 2009)). Принципово новою позицією було затвердження абдомінального ожиріння (окружність талії > 94 см для чоловіків і > 80 см для жінок) як основного критерію діагностики МС. Крім того, постановка діагнозу МС вимагає наявності двох або більше критеріїв з інших чотирьох:

- ТГ > 1,7 ммоль/л
- ХС ЛПВЩ (< 1,0 для чоловіків і < 1,3 ммоль/л для жінок) чи гіполіпідемічна терапія
- артеріальна гіпертензія (АГ) > 130/85 мм. рт. ст. (чи антигіпертензивна терапія)
- гіперглікемія натще > 5,6 ммоль/л (чи порушення толерантності до глюкози, чи цукровий діабет 2 типу).

Використання критеріїв IDF призводить до збільшення поширеності МС порівняно з критеріями АТР ІІІ, а встановлення діагнозу МС за критеріями АТР ІІІ дозволяє виявити пацієнтів більш високого ризику, ніж за критеріями IDF. Це було показано в дослідженнях, проведених у США, Греції та Австрії [13].

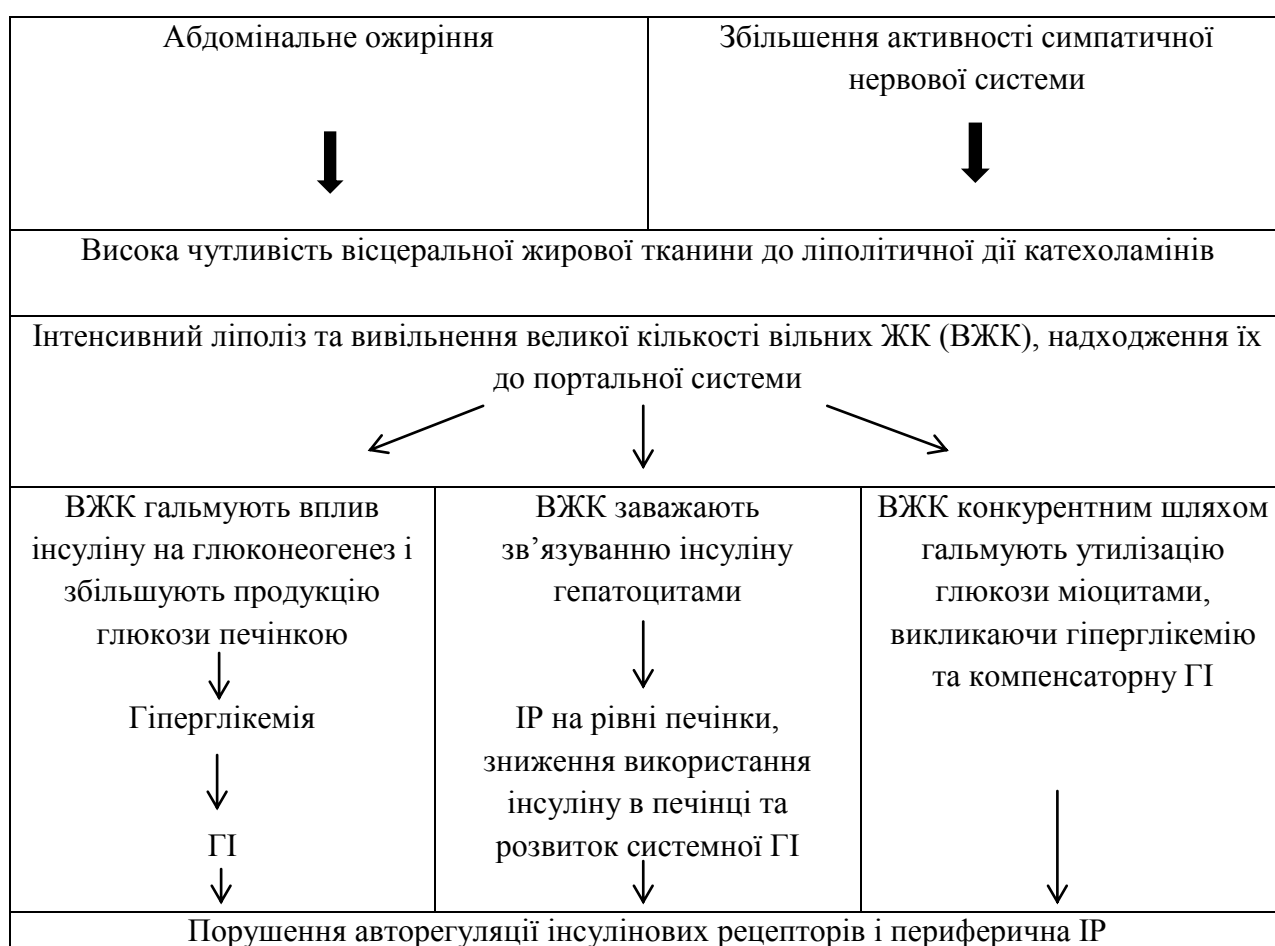
МС спочатку був включений до МКХ-9 як окреме захворювання. Однак, вже через декілька років, на початку 90-х МС був виключений з МКХ 10 та сьогодні розглядається як особливий стан хворого, що не є діагнозом, а є фактором ризику для розвитку цукрового діабету 2 типу, тяжких форм ожиріння, гіпертонічної хвороби, ІХС, атеросклерозу периферичних судин, подагри, синдрому полікістозу яєчників, еректильної дисфункції та жирового переродження печінки. Крім того, МС небезпечний не тільки як фактор ризику розвитку вищезазначених захворювань, а й в перспективі виникнення тяжких ускладнень цих хвороб: інфаркт міокарда, інсульт, тромбози, діабетична ретинопатія (сліпота), «діабетична стопа», а також безпліддя та тяжких форм фіброзу та цирозу печінки. Але, у США МС був визнаний як окреме захворювання, якому присвоєно ідентифікаційний номер та код — ICD-9-CM, 277.7 [14].

В етіопатогенезі МС виділяють дві групи факторів: генетичні та середовищні [15]. Епідеміологічні дослідження дозволили сформулювати гіпотезу «економного (щадного) генотипу» як основи його розвитку. Так, люди, які проживають в несприятливих умовах, повинні мати максимальну здатність до накопичення енергії у вигляді жирової тканини у сприятливий період. При зміні умов середовища на несприятливі, генотип реалізується у порушенні толерантності до глюкози (ПТГ) або ожиріння. Альтернативна гіпотеза носить назву фетального програмування та вказує на великий вплив внутрішньоутробного харчування в розвитку МС. Зниження ваги при народженні є маркером підвищеного ризику розвитку ІР. При проведенні сімейних досліджень [16] виявлено, що зниження фізичної активності та високовуглеводний характер харчування є головними причинами того, що захворюваність МС набуває характер епідемії. Висока частота зустрічаємості МС в деяких етнічних групах доводить існування генетичної схильності не тільки до частоти його виникнення, але й до тяжкості клінічних проявів [17].

ІР є основним маркером МС (таблиця 1.1.1). ІР – це зниження реакції інсулінчутливих тканин до дії інсуліну при його достатній концентрації у крові [18]. В її основі лежать генетичні механізми, які кодують ІР на рівні тканинних рецепторів, а також на пре- та пострецепторних рівнях [19]. В більшості випадків порушення відбувається на пострецепторних рівнях, де зв'язаний з рецептором інсулін через систему вторинних посередників регулює внутрішньоклітинний метаболізм глюкози та ліпідів.

Таблиця 1.1.1.

Причини розвитку інсулінорезистентності



Отже, важливу роль у розвитку та прогресуванні ІР та пов'язаних з нею метаболічних розладів грає жирова тканина абдомінальної ділянки, нейрогуморальні порушення, супутнє абдомінальне ожиріння, підвищена активність симпатичної нервової системи.

Застосування комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії дозволили вивчити топографію жирової тканини в абдомінальній області і розділити її на вісцеральну (інтраабдомінальну) і підшкірну. Вдалося підтвердити і взаємозв'язок між вісцеральною жировою тканиною, інсулінорезистентністю та порушеннями метаболізму. Дослідження показали, що значне збільшення маси вісцеральної жирової тканини (за даними комп'ютерної томографії відповідне площі 130 см²), як правило, поєднується з метаболічними порушеннями [16]. Однак висока вартість цих досліджень обмежує їх використання в клінічній практиці.

Відомо, що дія інсуліну в організмі направлена на накопичення структурних та енергетичних матеріалів в клітині та тканинах. Інсулін стимулює утворення глікогену, синтез жирів та білків, сприяє накопиченню іонів натрію та калію всередині клітин. Найбільш чутливими до дії інсуліну є м'язова тканина, печінка та жирова тканина [20]. ІР сприяє розвитку ГІ, яка може тривало, в деяких випадках до 15 років [21], підтримувати нормоглікемію. З виснаженням β – клітин підшлункової залози розвивається ІР, а потім і цукрового діабету (ЦД) [22].

В умовах ГІ глюкоза метаболізується в жирні кислоти (ЖК) з послідовним синтезом жирів та відкладання їх в жировій тканині. ЖК в підвищеній концентрації знижують активність ліпопротеїдліпази та інших ферментів в тканинах та посилюють їх резистентність до інсуліну. Використовуючи ЖК як енергосубстрат, печінка починає синтезувати велику кількість ТГ [23]. Знижується рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), так як збільшується їх розпад та уповільнюється їх синтез в умовах порушеної активності ліпопротеїдліпази. ГІ також сприяє посиленому синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [24].

Отримані докази метаболічних зв'язків між ІР та розвитком абдомінального ожиріння [22]. У хворих з ожирінням інсулінозалежні тканини не можуть засвоювати глюкозу при нормальному вмісті інсуліну в

організмі [25]. Контрінсулярним гормоном є кортизол. Після 30 років знижується чутливість гіпоталамо-гіпофізарної зони до дії кортизолу та компенсаторно виникає стан гіперкортицизму [26]. Жирова тканина абдомінальної ділянки має високу щільність рецепторів до кортизолу та відносно низьку до інсуліну. Все це сприяє розвитку абдомінального типу ожиріння та утворення великої кількості ЖК, які поступають безпосередньо в порталну циркуляцію. Гіпертрофія адипоцитів призводить до зменшення щільності рецепторів до інсуліну на їх поверхні, тим самим посилюючи ІР.

Сама жирова тканина володіє ендокринною функцією, виробляючи речовини, що сприяють розвитку ІР [27]. Найбільш вивчений сьогодні є гормон лептин, який приймає участь у регуляції харчової поведінки та активності симпатичної нервової системи. Встановлена кореляція між вмістом лептину в сироватці крові, ІР та ГІ [15]. Лептин виробляється в процесі літогенезу і є стимулятором центра насичення. При ожирінні чутливість рецепторів до лептину в гіпоталамусі знижується, не дивлячись на його рівень в крові.

Ендокринний статус хворих з МС характеризується підвищенням рівня кортизолу, тестостерону (у жінок), норадреналіну, зниженням рівня прогестерону, тестостерону (у чоловіків) та соматотропного гормону [15]. З ростом ГІ відмічається збільшення таких контрінсулярних гормонів, як глюкагону, тиреотропного гормону, тиреоїдних гормонів та пролактину. Доведений патогенетичний вплив цих гормонів на розвиток МС.

Спроби встановити єдиний фактор, який відповідає за розвиток МС, призвели до виділення трьох основних компонентів: глюкозо – інсулінова асоціація, ліпідний компонент та гіпертензивний компонент [15]. Активно вивчаються й інші складові МС. Деякі автори вводять в склад МС гіперандрогенію у жінок, що забезпечує високий рівень вільного тестостерону, гіперурикемію як вільного індикатора метаболічних зсувів атеро- та діабетогенного напрямлення [28]. Все це вказує на те, що МС – це

комплекс динамічних порушень, який, маючи в основі ІР та ожиріння, може викликати інші метаболічні порушення або посилювати вже існуючі [29].

АГ є одним з проявів МС. Центральна нервова система та нирки зберігають чутливість до інсуліну, що в умовах ГІ є фактором активації симпатичної нервової системи та підвищення судинного тонуусу [2]. В умовах симпатикотонії збільшується фільтрація глюкози клубочками нирок, що призводить до посилення реабсорбції натрію в проксимальних каналцях нефрона [30]. В результаті відбувається затримка рідини та електролітів, частина з яких залишається в судинній стінці.

Пряма дія інсуліну в умовах ГІ також сприяє зменшенню внутрішньоклітинного рівня калію та підвищенню кальцію та натрію. В цих умовах чутливість судинної стінки до пресорних впливів катехоламінів значно збільшується [15]. Розвитку супутньої дисфункції ендотелію сприяє недостатня продукція оксиду азоту в судинній стінці та його інактивація [31]. Цей ефект посилюється за рахунок збільшення концентрації вільних радикалів в тканинах та руйнації брадикініну. ГІ сприяє прискоренню проліферації гладком'язових клітин судинної стінки та гіпертрофії лівого шлуночка серця при концентрації імунореактивного інсуліну в крові більше 12,7 мкОД/мл [32].

Всі фактори підвищеного загального периферичного судинного опору призводять до зниження ниркового кровотоку, що викликає активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Відкриття тканинного компоненту РААС сприяло зрозуміння механізму стимуляції резистивних судин в скелетній мускулатурі. Тканинна РААС функціонує незалежно від рівня циркулюючого в плазмі реніну та призводить до стимуляції ліпогенезу та накопиченню ліпідів в адипоцитах. Зі збільшенням маси жирової тканини можливий розвиток системної дії тканинного ангіотензину II. З іншого боку, при тривалій АГ до розвитку ІР призводить зниження периферичного кровотоку [25].

ГІ сприяє порушенню фібринолітичної активності крові через механізм синтезу в жировій тканині інгібітору активації тканинного плазміногену, внаслідок чого знижується швидкість розщеплення фібрину. Це один з механізмів порушення гомеостазу при МС. В умовах ІР підвищується адгезивна та агрегаційна здатність тромбоцитів крові, що, на думку багатьох авторів, є одним з важливих пускових механізмів каскаду гемореологічних порушень, які сприяють тромбоутворенню та порушення мікроциркуляції [33].

На підставі багатьох досліджень ГІ прийнято вважати фактором ризику або маркером ІХС [34]. Відмічається роль не стільки самої ІР, скільки її асоціація з іншими метаболічними порушеннями, кожний з яких має атерогенний потенціал. Встановлено, що такий показник, як рівень глюкози натще, входить до числа параметрів, які прогнозують розвиток інфаркту міокарда на протязі найближчих 5 років. Серед інших проявів ІХС, поєднаних з ІР, виділяють стенокардію, в тому числі вазоспастичну. Цікаві данні отримані в останній час про наявність зв'язку МС з кардіологічним синдромом Х (мікросудинна стенокардія). Цей синдром може виявитись клінічним проявом МС [34].

Таким чином, відповідно до сучасного етапу розвитку медичної науки, з урахуванням збільшення кількості осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням, виявлення пацієнтів із МС й оцінка в них ризику розвитку серцево-судинних захворювань має важливе значення для повсякденної клінічної практики.

1.2. Характеристика сучасних видів дієт та принципи їх дії

З точки зору головних медичних вимог – безпека та ефективність – найбільш прийнятний метод боротьби з ожирінням є обмеження прийому їжі або дієта. Дієта (від греч. diaita – режим харчування, спосіб життя) – це спеціально розроблений режим харчування в відношенні кількості, хімічного складу, фізичних властивостей, кулінарної обробки та інтервалів у прийомі їжі. Сьогодні виділяють перераховані нижче порівняння дієт за визначальним фактором:

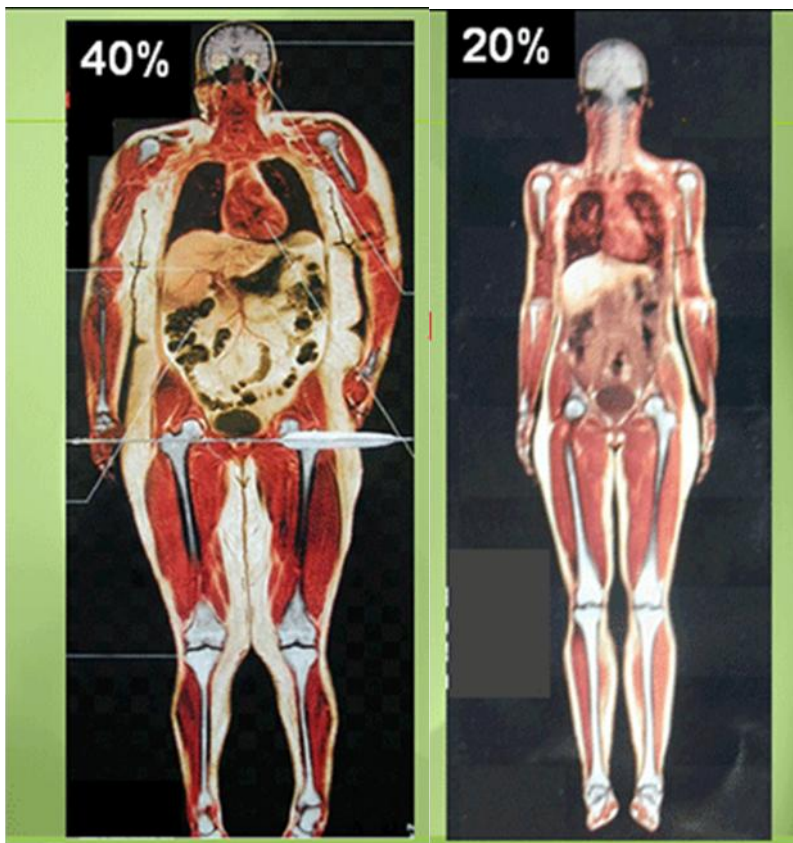
1. За кількістю складових систему живлення основних компонентів:
 - монопродуктові (рисова дієта, яблучна дієта)
 - мультипродуктові (дієта Аткинса)
2. По стадіям проведення:
 - періодичні (місячна дієта)
 - аперіодичні (німецька дієта)
3. По тривалості:
 - жорсткі системи харчування – близько 7 днів (дієта для вагітних)
 - середні по тривалості – до двох тижнів (гречана дієта)
 - довготривалі – більше чотирьох тижнів (дієта Аткинса)
4. За способом життя:
 - обумовлені особливостями національної кухні (французька та німецька дієти)
5. По обмежувальним складовим дієт:
 - низьковуглеводні (кремлівська дієта, дієта Аткинса)
 - маложирові (кавунова дієта, капустана дієта, літня дієта)
 - низькобілкові (полунична та лимонно-медова дієти)
 - змішані
6. По охоплюваній групі людей:
 - дієта, яка підходить всім (літня дієта, дієта Аткинса, полунична дієта)

- вузькоспеціалізована (дієта для вагітних) – включаючи професійну специфіку (дієта для астронавтів)
7. По рівню впливу на обмін речовин в організмі:
- нешкідливі (дієта сибарит) – в максимальному ступені збалансовані по компонентах
 - дієти, які мають особливості в умовах проведення – швидкодіючі (шоколадна та німецька дієти) – бажано дотримання дієт під наглядом спеціалістів
 - саме дієта (кефірно – яблучна дієта, німецька дієта)
 - системи харчування на основі дієт (дієта сибарит, дієта Аткинса, дієта Монтіньяка)
8. По сумісності продуктів:
- роздільне харчування (капустяна дієта)
 - змішане споживання продуктів (винна дієта, місячна дієта)
9. По області завершення розробки:
- авторські (система харчування сибарит)
 - народні (огіркова дієта, капустяна дієта)
 - розроблені спеціалістами (дієта Аткинса, дієта Протасова)
10. За впливом на основні функції організму:
- лікувальні (дієта для вагітних, капустяна дієта – при нирковій недостатності)
 - дієти загального застосування (полунична дієта, французька дієта).

Ще 40 років тому назад Роберт Аткинс був нікому невідомий молодий лікар-кардіолог, який страждав від ожиріння, мав два підборіддя, дуже любив смачно поїсти, ненавидів голодування, але дуже хотів схуднути. Він опрацював гори спеціальної літератури та вибрав метод харчування, який шляхом майже повної відмови від вуглеводів та переваги жирів та білків призводить до втрати ваги. Результат був приголомшений - йому вдалось зі

116 кг схуднути на 28 кг. Оприлюднення результатів викликало дуже активну дискусію.

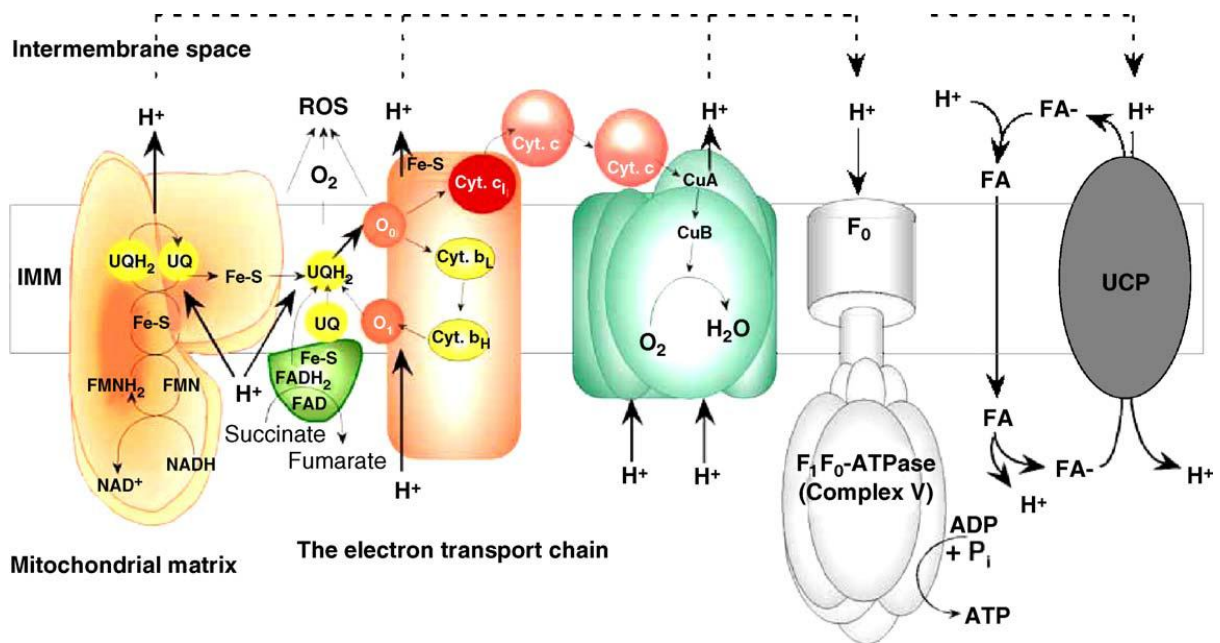
Найбільш оптимальним засобом збереження запасу енергії є синтез та відкладання жиру. Тому саме це є головною причиною схильності людей до ожиріння. За приблизними підрахунками маса жирової тканини у людини середньої вгодованості складає 15-18 кг. На малюнку 1.2.1 показано розподілення жирової тканини у людей з нормальною вагою (справа) – масова частина жирової тканини складає 20 % та у людей з ожирінням (зліва) з масовою частиною 40 %. Жирова тканина позначена жовтим кольором.



Мал. 1.2.1. Розподілення жирової тканини у людей з нормальною (справа) та надмірною вагою (зліва).

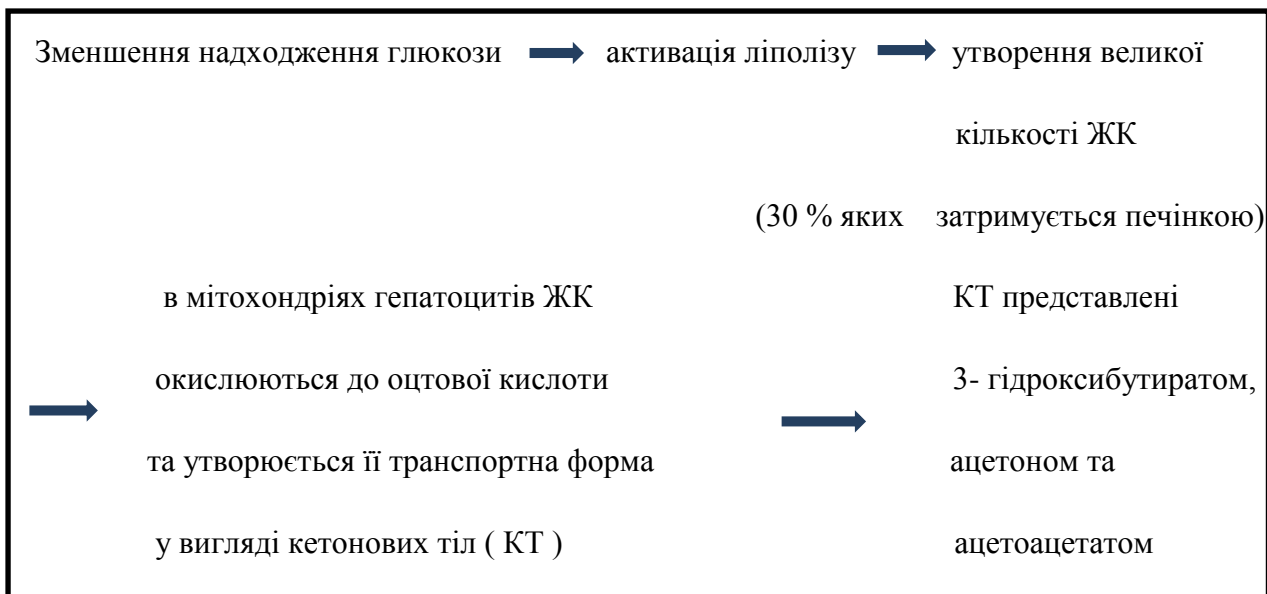
Розуміння того, що жири можуть буди використані в якості енергетичного субстрату, а не глюкоза – яка є основним джерелом енергії для тканин та органів, лягло в основу дієти Аткинса і дає відповідь на одне із

запитань – куди зникає та кількість кілокалорій, які хворі наїдають з необмеженою кількістю жирів та білків. Саме перший етап дієти Аткинса полягає в тому, що протягом 2 тижнів хворі споживають до 20 г вуглеводів та необмежену кількість жирів та білків для того, щоб переключити метаболізм та навчити організм використовувати в якості енергетичного «палива» жири. Цей процес називається – кетоз. Кетоз – це фізіологічний процес, як альтернатива «енергетичного палива» для організму. Синтез кетонів тїл (КТ) відбувається в мітохондріях гепатоцитів за допомогою складних ферментативних систем (малюнок 1.2.2) [35, 36].



Мал. 1.2.2. Синтез кетонів тїл в мітохондріях гепатоцитів.

Процес кетозу запускається при зниженні надходження глюкози до організму (наприклад, при голодуванні). Організм знаходиться в стані «енергетичного голодування». Тому як альтернатива глюкозі, в якості джерела енергії можуть бути використані ЖК. Відбувається активація ліполізу – утворення великої кількості ЖК, 30 % яких затримується печінкою. Для полегшення використання ЖК тканинами, печінка окиснює їх до оцтової кислоти та переводить у транспортну форму – КТ (малюнок 1.2.3) [37].



Мал.1.2.3. Схема кетогенезу.

За даними опитувань, які проведені Національним інститутом маркетингу, більше 25 мільйонів людей намагалися дотриматись дієти Аткинса. Майже 50 % з них вже на 2-3 день сходили з цієї дієти. Це пов'язано з явищем кетозу - появою неприємного запаху з рота (запах ацетону) - галітозу, закріпів, зниження працездатності, роздратованості. Через 1 рік дотримання дієти у пацієнтів відмічалось підвищення рівня ЗХ, рН, сечовини в крові, дефіцит мікроелементів (особливо кальцію). Це дає відповідь ще на одне запитання – в чому складність та небезпека цієї дієти, а також яким чином можна це запобігти.

Другий етап – продовження зниження ваги на тлі підвищення добової кількості вуглеводів на 5 г щотижня. Тривалість цього етапу індивідуальна.

Третій етап – перехід до збереження ваги. Під контролем ваги кількість вуглеводів збільшується на 10 г щотижня. Знаходження добової норми вуглеводів та стабілізація ваги.

Четвертий етап – перманентний. Вважається, що до цього етапу вже сформувався правильний підхід до харчування, який необхідно дотримувати все життя.

В свою чергу, вуглеводна дієта основана на використанні глюкози, яка є основним джерелом енергії і міститься у фруктах та овочах. Фрукти та овочі є джерелом великої кількості поживних речовин, включаючи вітаміни, мікроелементи, харчові волокна, ензими та багато інших біологічно активних сполук. Саме за допомогою цих речовин фрукти та овочі мають наступні ефекти [38 - 40]:

- Антиоксидантна дія
- Активація ферментів детоксикації
- Стимуляція імунної системи
- Зниження агрегації тромбоцитів
- Приймають участь в метаболізмі холестерину
- Приймають участь в метаболізмі стероїдних гормонів
- Зниження АТ
- Антибактеріальна дія та противовірусна дія

Вільні радикали сприяють розвитку захворювань серцево-судинної системи (ССС), онкопатології, катаракти, запальних захворювань, процесів старіння, а також різних неврологічних захворювань [41]. Антиоксидантна дія овочів та фруктів проявляється за рахунок вмісту в них таких речовин, як марганець, селен, вітаміни С та Е, флаваноїди, β – каротин, які впливають на різні етапи утворення та руйнації вільних радикалів [42 - 44]. Так, щоденне споживання протягом 2-х тижнів 6 г часнику знижує на 34 % окиснення ліпопротеїдів [45], що попереджає утворенню атеросклеротичних бляшок, ріст пухлинних клітин, модифікації структури клітинних мембран [46].

За рахунок активації цитохрому Р450 здійснюється детоксикаційна функція овочів та фруктів, а також він сприяє біотрансформації ендогенних сполук (наприклад, стероїдні гормони), ліків, канцерогенів [47 - 52].

Вітамін С, Е та В6, фолієва кислота та β - каротин, які містяться в овочах та фруктах, здатні модулювати імунний баланс: за рахунок активації

NK – лімфоцитів – здійснюється підвищення протипухлинних захисних сил організму [53, 54], за рахунок стимуляції T- лімфоцитів та виробітки ними цитокінів здійснюється підвищення захисних сил організму в боротьбі з вірусами та бактеріями [55 - 61]. При проведенні 12 тижневого дослідження було встановлено, що щоденне споживання часнику підвищило активність NK – лімфоцитів з $5 \pm 4 \%$ до $36 \pm 15 \%$ у хворих на СНІД [62].

Багаточисельні фармакологічні дослідження показали, що за рахунок вмісту в складі часнику таких сполук, як діаллїндисульфід, аллїлпропілдіисульфід та інших сполук сірки [63], здійснюється пригнічення синтезу тромбоксану В2 [64], що сприяє зниженню адгезії та агрегації тромбоцитів [65]. Щоденне споживання 10 г часнику знижує агрегацію тромбоцитів на 58 % [66].

За рахунок вмісту харчових волокон, зокрема пектину, та клітковини, фрукти та овочі сприяють виведенню надлишкових ЖК з калом з організму [67], що призводить до зниження рівня плазмового холестерину [68, 69]. Мета - аналіз 16 досліджень показав, що в групі пацієнтів, які вживали часник рівень загального холестерину знизився на 0,77 ммоль/л в порівнянні з групою пацієнтів, які його не вживали [70].

Фрукти та овочі здатні активізувати ферменти, які впливають на процеси окиснення та гідроксилювання стероїдних гормонів, тим самим регулюючи метаболізм гормонів в крові [71].

Декілька досліджень показали, що включення в раціон часнику призводять до зниження систолічного та діастолічного АТ в середньому на 6,7 % та 7,9 % відповідно [65], шляхом спазмолітичної дії на гладку мускулатуру судинної стінки та пригнічення ангіотензинперетворюючого ферменту [65].

Ще до епохи сульфаніламідних препаратів та сучасних антибіотиків, часник використовували в боротьбі з епідеміями тифу, паратифу, дизентерії,

грипу, поліеміліту та дифтерії [65]. Часник є ефективним по відношенню до багатьох грампозитивних та грамнегативних бактерій [72]. Навіть при невеликій концентрації її часник є потужним інгібітором *H. pylori*, яка сприяє розвитку виразки шлунку та 12-ти палої кишки [73].

Вуглеводна дієта є фізіологічною дієтою, так як базується на:

- обмеженні споживання жирів;
- достатньому споживанню білків;
- кількість вуглеводів на день складає – 120-150 карбограмів.

Для того, щоб дієта була ефективною, необхідно вибирати продукти з низьким глікемічним індексом продукту, який є умовним показником швидкості, з якою вуглеводомісткі продукти розщеплюються до глюкози. Чим швидше відбувається цей процес, тим вище глікемічний індекс продукту. Продукти з низьким глікемічним індексом – це так звані складні, повільні вуглеводи, а продукти з високим індексом – швидкі, «пусті» вуглеводи. В свою чергу вуглеводна дієта ґрунтується на вживанні продуктів з низьким глікемічним індексом (таблиця 1.2.1).

Таблиця 1.2.1.

Продукти з низьким глікемічним індексом

Продукти	Глікемічний індекс
1	2
Грейпфрутовий сік без цукру	45
Консервованій зелений горошок	45
Апельсиновий фреш	45
Курага	40
Чорнослив	40
Дикий (чорний)рис	35
Свіже яблуко	35
М'ясо з бобами	35
Свіжий апельсин	35

Продовж. табл. 1.2.1.

Продукти	Глікемічний індекс
Свіжа слива	35
Соевий соус (без цукру)	35
Знежирений натуральний йогурт	35
Квасоля	34
Персик,гранат	34
Томатний сік	33
Свіжий абрикос, грейпфрут, груша	30
Свіжий томат	30
Гіркий шоколад (вміст какао більше 70 %)	30
Молоко (любої жирності)	30
Свіжий мандарин	30
Вишня, малина, смородина, полуниця	25
Мигдаль	15
Капуста качанна, кольорова капуста	15
Огірок	15
Цибуля (ріпчаста, порей), часник	15
Гриби, оливки	15
Шпинат	15
Листовий салат	9
Петрушка, базилік,кориця	5

В світі існує більше 28 000 дієт. Головна задача кожної з них – зниження ваги. Але більшість дієт не розглядаються як лікувальні заходи, тому при їх використанні не враховується принцип патогенетичного підходу. Будь-яка дієта має свої як переваги, так і недоліки, на які в першу чергу потрібно звертати увагу. Фізіологічні дієти – вуглеводна – мають мінімальний ризик розвитку побічних ефектів. Тоді як, при дотриманні кетогенних дієт (наприклад, дієти Аткинса) вже на 2-й день можливі ускладнення, незнання про які може призвести до незворотніх наслідків для здоров'я.

РОЗДІЛ 2

КОНТИНГЕНТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених

Робота виконана на клінічній базі кафедри сімейної медицини з курсами пропедевтики внутрішніх хвороб та ендокринології Медичного інституту СумДУ КУ «Сумська міська клінічна лікарня № 1», терапевтичне відділення.

Обстеження проводилось з березня 2013 року по лютий 2014 року. В дослідженні взяли участь 360 пацієнтів з ожирінням. Критеріями включення в групи дослідження були діагностичні критерії МС, ожиріння II ступеня та вік хворих. Критеріями виключення стали декомпенсація захворювань ССС, хронічної хвороби нирок, гепатобіліарної системи. В дослідження було включено 187 пацієнтів з діагнозом ожиріння II ступеня та супутніми захворюваннями в стадії компенсації. Пацієнти співставленні по віку, статевому розподілу та по ступеню ожиріння.

Хворі були розділені на 3 групи в залежності від дотримання різних видів дієт. Дослідження проводилось у два етапи. На першому етапі була проведена порівняльна характеристика ефективності кетогенної та вуглеводної дієт. У першу групу увійшли 73 пацієнта з ожирінням II ступеня, які протягом 3-х місяців дотримувались низьковуглеводної дієти. До другої групи увійшли 60 пацієнтів з ожирінням II ступеня, які дотримувались вуглеводної дієти. Другий етап включав модифікацію КД для мінімізації побічних ефектів. До третьої групи увійшли 44 пацієнта, які дотримувались адаптованої низьковуглеводної дієти (таблиця 2.1.1).

Вибір дієти ґрунтувався на особливостях впливу дієтичних факторів на ланки патогенезу основного захворювання. Фізіологічна дієта має максимальну ефективність при аліментарно-конституційному ожирінні, що підтверджено літературними даними [40], тому потребує постійного

дотримання, модифікації способу життя і є низькоефективною за втратою ваги, особливо у хворих з МС, які в організмі мають ряд метаболічних змін. Для пацієнтів з МС, які мають гіперглікемію, принципова швидкість отримання результату, тому ми запропонували дієту, яка впливає на патогенетичні етапи розвитку МС. Різне обмеження вуглеводів призводить до базисних змін в шляхах отримання енергії. При цьому при низьковуглеводних дієтах втрата ваги досягається вже через 1 тиждень і є стійкою при дотриманні загальних рекомендацій цієї дієти. Розвиток ацидозу на 2-5 день став причиною відмови від КД 32 % пацієнтів. Тому була набрана група пацієнтів з МС, яким до стандартної запропонованої схеми низьковуглеводної дієти були внесені корективи, які попереджали розвиток клінічних ефектів ацидозу: гепатопротектори, холеретики, ферменти, полівітаміни, лакто та біфідобактерії, питний режим – 1,5- 2 літри води на день.

Таблиця 2.1.1.

Загальна характеристика досліджуваних груп

№ групи	1 група (n=73)	2 група (n=60)	3 група (n=44)
Стать, ч/ж, (%)	35/38 (48/52)	27/33 (45/55)	20/24 (45/55)
Вік, років	Від 51 до 67 років	Від 53 до 65 років	Від 50 до 63 років
ІМТ, кг/м ²	37,2±2,0	38,0±1,8	36,5±1,2

2.2. Лабораторні та інструментальні методи дослідження

Для верифікації МС ми використовували:

Антропометрія:

- Вага (кг), зріст (см)
- ОТ (> 94 см для чоловіків і > 80 см для жінок)

- Для встановлення ступеня ожиріння ми використовували показник ІМТ, який розраховується за формулою:
$$\text{ІМТ} = \frac{\text{вага (кг)}}{\text{зріст}^2 (\text{м}^2)}$$

ІМТ < 15 кг/м² - гострий дефіцит маси тіла

ІМТ = 15 – 18,5 кг/м² - недостатність ваги

ІМТ = 18,5 – 25 кг/м² – нормальна вага

ІМТ = 25 – 29,9 кг/м² – надлишкова вага

ІМТ = 30 – 34,9 кг/м² – ожиріння I ступеня

ІМТ = 35 – 39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня

ІМТ ≥ 40 кг/м² – ожиріння III ступеня

Лабораторна діагностика:

- Аналіз крові на глюкозу натщесерце (> 5,6 ммоль/л)
- Ліпідний профіль крові (ХС ЛПВЩ (< 1,0 для чоловіків і < 1,3 ммоль/л для жінок, ТГ > 1,7 ммоль/л)
- «Золотим стандартом» підтвердження МС є визначення ІР за допомогою метода еуглікемічного гіперінсулінового клемпа (clamp) – постійна внутрішньовенна інфузія інсуліну зі швидкістю 1 МО/хв. на 1 кг ваги та повторні інфузії глюкози. При цьому кожні 5 хвилин визначається рівень глюкози для встановлення швидкості її інфузії, необхідної для підтримки еуглікемії. Через 120 хвилин встановлюється рівновага, коли швидкість інфузії глюкози дорівнює її периферичній утилізації. Переваги тесту – точна кількісна оцінка індексу чутливості до інсуліну в умовах стабільного рівня глікемії. Недоліки – складність, коштовність тесту, необхідність спеціальної технічної підтримки та обізнаність персоналу. Крім цього, створювані експериментом умови не є фізіологічними. Тому широке застосування тесту в сучасних клінічних та епідеміологічних дослідженнях є неможливим та обмежується рамками спеціальних наукових досліджень.

Для встановлення кетозу:

Лабораторна діагностика:

- Кетонові тіла в сечі: (+) – слабо позитивна реакція
(++) та (+++) – позитивна реакція
(++++) – різко позитивна реакція

Для оцінки функції стану печінки та нирок використовували:

Лабораторна діагностика:

- Клінічний аналіз крові
- Проба Реберга: швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну (N=80-120 мл/хв.), канальцева реабсорбція (N=97-99 %).
- Визначення ШКФ за формулою:
 - а) Кокрофта-Голта: для чоловіків (N=100-150 мл/хв.): $1,23 \times (140 - \text{вік(роки)}) \times \text{вага(кг)} / \text{креатинін (мкмоль/л)}$, для жінок (норма 85-130 мл/хв.): $1,05 \times (140 - \text{вік(роки)}) \times \text{вага(кг)} / \text{креатинін крові (мкмоль/л)}$
 - б) Формула MDRD:
Чоловіки: $186 \times \text{креатинін (мг\%)}^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203}$
Жінки: $186 \times \text{креатинін (мг\%)}^{-1,154} \times \text{вік}^{-0,203} \times 0,742$
Креатинін (мг%) = креатинін (кмоль/л): 88
- Біохімічні ниркові проби (креатинін (N для чоловіків=62–115 мкмоль/л, для жінок=53–97 мкмоль/л), сечовина (N=2,9–7,5 ммоль/л)).
- Біохімічні печінкові проби (загальний білірубін та його фракції (N=8,5-20,5 мкмоль/л, непрямий – до 15,4 мкмоль/л, прямий – до 5,1 мкмоль/л) АЛТ (N=0,12–0,88 ммоль/л), АСТ (N=0,18–0,78 ммоль/л), ЛФ (N=139–360 нмоль/(с×л)), ГГТП (N для чоловіків=15–106 мкмоль/л, для жінок=10-66 мкмоль/л), β – ліпопротеїди (N=35–55 од.)).
- Ліпідний профіль крові (ЗХ (N=3,6–7,8 ммоль/л), ХС ЛПНЩ (N для чоловіків=2,02–4,79 ммоль/л, для жінок=1,92–4,51 ммоль/л),

ХС ЛПВЩ (N для чоловіків=0,72–1,63 ммоль/л, для жінок=0,86–2,28 ммоль/л), ТГ (N =1,02–2,04 ммоль/л)).

Інструментальна діагностика:

- АТ (> 130/85 мм. рт. ст.)
- Ультразвукова оцінка гепатобіліарної системи - УЗД органів черевної порожнини: (виявлення потовщення стінок жовчного міхура більше 4 мм, застій та згущення жовчі – «садж» синдром, наявність конкрементів в жовчному міхурі з обструкцією жовчовивідних шляхів, «відключений» жовчний міхур – критерії виключення; виявлення жирового гепатозу – підтвердження діагнозу ожиріння; виявлення конкрементів нирок з наявністю уростазу – критерії виключення). Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини виконане на апараті TOSHIBA "NEMIO XG" Японія, використовували мультисистотний конвексний датчик з частотою від 3,5 до 5 Mhz (домінуюча – 4,2 Mhz).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Оцінка ефективності кетогенної дієти у хворих на МС

73 хворим з МС, що знаходились на стаціонарному лікуванні, була запропонована КД. Загальна характеристика пацієнтів 1-ї групи з урахуванням статі, віку, ваги, ОТ, ІМТ представлена у таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1.

Загальна характеристика 1-ї групи обстежених

Показники	1 група (n = 73)	
Стать, ч/ж, (%)	35/38 (48/52)	
Вік, років	60±8	
Вага, кг	Чоловіки	Жінки
	101±6	100±5
ОТ, см	Чоловіки	Жінки
	138±19	130±15
ІМТ, кг/м ²	37,2±2,0	

Як ми бачимо з таблиці 3.1.1, усі пацієнти мали абдомінальне ожиріння, що визначалось по ОТ (у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см), що відповідає основному критерію МС. Для підтвердження діагнозу ожиріння та встановлення ступеня було розраховано ІМТ (ІМТ=35–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня).

Для підтвердження МС окрім клінічних даних використовувались показники ліпідного профілю крові та глікемії натще, результати яких представлені в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2.

Ліпідний профіль та глікемія натще у пацієнтів 1-ї групи на момент встановлення діагнозу ожиріння

Показники	1 група (n = 73)	
ТГ, ммоль/л	3,1±0,8	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Чоловіки	Жінки
	0,76±0,09	0,9±0,2
Глюкоза натще, ммоль/л	7,0±0,3	

Як ми бачимо з таблиці 3.1.2, усі пацієнти мали підвищений рівень ТГ (вище межі норми – 2,04 ммоль/л), знижений рівень ХС ЛПВЩ (у чоловіків нижче 1,0 ммоль/л, у жінок – нижче 1,3 ммоль/л) та порушення толерантності до глюкози (вище норми 5,6 ммоль/л), що відповідає основним критеріям МС.

Усім пацієнтам, які приймали участь в обстеженні, після загальноклінічного та лабораторного обстеження було проведено УЗД ОЧП, що дозволило виключити наявність патологій з боку печінки та нирок та виявити стеатогепатоз, який спостерігається при ожирінні.

За ознаки стеатогепатозу на сонограмі враховували збільшення поперечних розмірів правої та лівої долі печінки (N права доля - 100-120 мм, ліва доля - до 60 мм), підвищення ехогенності та послаблення судинного малюнку. Результати представлені на малюнку 3.1.1 та 3.1.2.



Мал. 3.1.1. Сонографія печінки – норма: контур чіткий, рівний, права доля – 120 мм, ехогенність середня, текстура однорідна, судинний малюнок збережений.



Мал. 3.1.2. Сонографія печінки – стеатогепатоз: контур нечіткий, рівний, права доля - 125 мм, ехогенність підвищена, текстура однорідна, судинний малюнок ослаблений.

Інших патологічних змін за даними УЗД органів черевної порожнини не було виявлено.

Додатково були проведені дослідження біохімічного аналізу крові (визначення функціонального стану печінки та нирок) та проба Реберга (встановлення функціональної здатності нирок), що стали також критеріями виключення або включення у групу дослідження. Результати дослідження представлені у таблиці 3.1.3 та таблиці 3.1.4.

Таблиця 3.1.3.

Біохімічний аналіз крові 1-ї групи пацієнтів для визначення стану роботи печінки та нирок

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
Креатинін, ммоль/л	84±12	87±10
Сечовина, ммоль/л	5,6±2,5	
АЛТ, ммоль/л	0,7±0,1	
АСТ, ммоль/л	0,5±0,1	
Загальний білірубін, мкмоль/л	15,6±4,8	
прямий	-	
непрямий	15,6±4,8	
ГГТП, мкмоль/л	55±15	45±10
ЛФ, нмоль/(с×л)	260±80	
В – ліпопротеїди, од	80±10	

Таблиця 3.1.4.

Проба Реберга для встановлення фільтраційної функції нирок у 2-ї групи пацієнтів

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
ШКФ, мл/хв.	110±15	103±12
Реабсорбція, %	96	

Як ми бачимо з таблиць 3.1.3 та 3.1.4, функція печінки та нирок у хворих збережена, тому вони можуть приймати участь у дослідженні. Лише

спостерігається підвищення β – ліпопротеїдів у біохімічному аналізі крові (N= 35–55 од.), що спостерігається при ожирінні.

Усім пацієнтам з 1-ї групи з моменту встановлення діагнозу ожиріння було запропоновано дотримання низьковуглеводної дієти. Протягом перших 2-х тижнів хворі споживали до 20 г вуглеводів та необмежену кількість жирів та білків. Протягом наступних місяців проводили корекцію співвідношення споживання вуглеводів:жирів:білків, зводячи їх до фізіологічних норм.

У 23-х пацієнтів (32 %) 1-ї групи на 2-3 день дієти виникли скарги на незначний головний біль, зниження працездатності, неприємний запах з роту, закрепи, безсоння. Тому, з метою попередження виникнення більш важких ускладнень ацидозу, хворі були виключені з дослідження. Інші пацієнти загострення кетозу та побічних явищ не мали.

Динамічне спостереження за хворими 1-ї групи дозволило встановити темпи досягнення зниження ваги. Результати визначались через 2 тижня, 1 та 3 місяці. Ці результати наведені у таблиці 3.1.5.

Таблиця 3.1.5.

Динаміка втрати ваги у хворих 1-ї групи, які дотримувались кетогенної дієти

1 група	2-й тиждень дієти	1 місяць дієти	3 місяць дієти
Загальна кількість втрачених кілограмів, кг	-6,6 ± 1,4	-8	-10

Як ми бачимо з таблиці 3.1.5, середня втрата ваги за 3 місяці дотримання КД склала 10 кг. Додатково, для підтвердження ефективності даної дієти, були проведенні антропометричні та лабораторні дослідження після 3-х місяців дієти. Результати наведені в таблиці 3.1.6.

Таблиця 3.1.6.

Антропометричні та лабораторні показники через 3 місяця дотримання кетогенної дієти

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
Вага, кг	91±6	90±5
ОТ, см	126±17	120±16
ІМТ, кг/м ²	32,5 ± 1,2	
ТГ, ммоль/л	2,0±0,2	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,0±0,3	1,3±0,4
Глюкоза натще, ммоль/л	5,5±0,6	
В – ліпопротеїди	60±10	

Порівнюючи дані таблиць 3.1.1 та 3.1.2 з таблицями 3.1.5 та 3.1.6, ми можемо відмітити, що після 3-х місячного дотримання низьковуглеводної дієти загальна втрата ваги склала 10 кг, в середньому ОТ зменшився на 10 ± 2 см, ІМТ став відповідати критеріям ожирінню I ступеня (тоді як до початку дослідження він відповідав II ступеню ожиріння), рівень ТГ зменшився на $0,9 \pm 0,2$ ммоль/л, рівень ХС ЛПВЩ підвищився у чоловіків на $0,7 \pm 0,5$ ммоль/л, а у жінок на $0,3 \pm 0,1$ ммоль/л, рівень глюкози натще почав коливатись в межах норми, рівень β – ліпопротеїдів зменшився на 20 од.

Проаналізувавши дані, які ми отримали у 1-ї групи пацієнтів під час дотримання ними КД, можемо зробити висновок, що за рахунок наявності клінічних проявів ацидозу 32 % від загальної кількості пацієнтів 1-ї групи не змогли витримати режим харчування, але решта 68 % пацієнтів дотримались умов харчування та змогли втрати зайві кілограми й утримати їх. Додаткові антропометричні та лабораторні показники стали підтвердженням даних висновків.

3.2. Оцінка ефективності вуглеводної дієти

60 пацієнтам з МС була запропонована вуглеводна дієта. Загальна характеристика пацієнтів 2-ї групи з урахуванням статі, віку, ваги, ОТ, ІМТ представлена у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1.

Загальна характеристика 2-ї групи обстежених

Показники	2 група (n = 60)	
Стать, ч/ж, (%)	27/33 (45/55)	
Вік, років	58±6	
Вага, кг	Чоловіки	Жінки
	102±8	105±8
ОТ, см	Чоловіки	Жінки
	135±22	130±18
ІМТ, кг/м ²	38,0±1,8	

Як ми бачимо з таблиці 3.2.1, усі пацієнти мали абдомінальне ожиріння, що визначалось по ОТ (у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см), що відповідає основному критерію МС. Для підтвердження діагнозу ожиріння та визначення ступеня було розраховано ІМТ (ІМТ=35– 39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня).

Усі пацієнти, які знаходились під наглядом, пройшли дослідження ліпідного профілю крові та глікемії натще, для виявлення МС, результати якого представлені в таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2.

Ліпідний профіль та глікемія натще у пацієнтів 2-ї групи на момент встановлення діагнозу ожиріння

Показники	2 група (n = 60)	
ТГ, ммоль/л	3,2±0,8	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Чоловіки	Жінки
	0,8±0,03	0,8±0,2
Глюкоза натще, ммоль/л	7,2±0,8	

Як ми бачимо з таблиці 3.2.2, усі пацієнти мали підвищений рівень ТГ (вище межі норми – 2,04 ммоль/л), знижений рівень ХЛПВЩ (у чоловіків нижче 1,0 ммоль/л, у жінок – нижче 1,3 ммоль/л) та порушення толерантності до глюкози (вище норми 5,6 ммоль/л), що відповідає основним критеріям МС.

Так, як критеріями виключення були стадії декомпенсації супутніх захворювань, то ми провели УЗД органів черевної порожнини (для підтвердження відсутності патології з боку печінки та нирок та виявлення стеатогепатозу, який спостерігається при ожирінні), біохімічний аналіз крові (визначення стану роботи печінки та нирок) та пробу Реберга (оцінка фільтраційної функції нирок). Результати представлені у таблиці 3.2.3 та таблиці 3.2.4.

Таблиця 3.2.3.

**Біохімічний аналіз крові 2-ї групи пацієнтів для визначення стану
роботи печінки та нирок**

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
Креатинін, ммоль/л	84±14	80±15
Сечовина, ммоль/л	5,2±1,3	
АЛТ, ммоль/л	0,6±0,2	
АСТ, ммоль/л	0,4±0,2	
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,1±4,98	
прямий	-	
непрямий	14,1±4,98	
ГГТП, мкмоль/л	50±15	45±10
ЛФ, нмоль/(с×л)	180±60	
В – ліпопротеїди, од	70±15	

Таблиця 3.2.4.

**Проба Реберга для встановлення фільтраційної функції нирок у 2-ї
групи пацієнтів**

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
ШКФ, мл/хв.	110±10	100±5
Реабсорбція, %	98	

Як ми бачимо з таблиць 3.2.3 та 3.2.4 функція печінки та нирок у хворих збережена, тому вони можуть приймати участь у дослідженні. Лише

спостерігається підвищення β – ліпопротеїдів у біохімічному аналізі крові (N = 35–55 од.), що спостерігається при ожирінні.

За ознаки стеатогепатозу на сонограмі враховували збільшення поперечних розмірів правої та лівої долі печінки (N права доля – 100-120 мм, ліва доля - до 60 мм), підвищення ехогенності та послаблення судинного малюнку. Результати представлені на малюнку 3.2.1.



Мал. 3.2.1. Сонографія печінки – стеатогепатоз: контур нечіткий, рівний, права доля - 130 мм, ехогенність підвищена, текстура однорідна, судинний малюнок ослаблений.

Інших патологій за даними УЗД органів черевної порожнини не було виявлено.

Усім пацієнтам з 2-ї групи з моменту встановлення діагнозу ожиріння було запропоновано дотримання вуглеводної дієти. Хворі дотримувались таких принципів:

- Кількість вуглеводів на день складала 120 – 150 карбовуглеводів (їх можна підрахувати уважно вивчаючи кількість вуглеводів на етикетках продуктів або використовуючи таблиці глікемічного індексу продуктів, де детально розписано кількість вуглеводів, жирів та білків у кожному продукті. Вживати необхідно вуглеводи з низьким глікемічним індексом)
- Достатня кількість білків (варене м'ясо, птиця, риба та яйця)
- Відмова від жирної їжі
- Водний режим – 1 – 1,5 л/день
- З урахуванням всіх вивчених властивостей часнику, що підтверджено літературними джерелами, ми запропонували нашим пацієнтам після сніданку щоденно ковтати по 3 г часнику

Побічних явищ під час дотримання дієти не було.

Для того, щоб побачити динаміку втрати ваги серед пацієнтів 2-ї групи ми порівняли результати дотримання дієти через 2 тижня, 1 та 3 місяці. Результати представлені в таблиці 3.2.5.

Таблиця 3.2.5.

Динаміка втрати ваги у хворих 2-ї групи, які дотримувались вуглеводної дієти

2 група	2-й тиждень дієти	1 місяць дієти	3 місяць дієти
Загальна кількість втрачених кілограмів, кг	-2	-2,5	-2,5

Як ми бачимо з таблиці 3.2.5, середня втрата ваги за 3 місяці дотримання вуглеводної дієти склала 2,5 кг. Також були проведені антропометричні вимірювання та лабораторна діагностика після 3-го місяця дієти для порівняння з вихідними показниками. Результати наведені у таблиці 3.2.6.

Таблиця 3.2.6.

Антропометричні та лабораторні показники через 3 місяця дотримання вуглеводної дієти

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
Вага, кг	100±7,5	103±5,5
ОТ, см	135±20	130±16
ІМТ, кг/м ²	36,0±2,0	
ТГ, ммоль/л	2,9±0,9	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,89±0,07	1,0±0,2
Глюкоза натще, ммоль/л	6,6±0,6	
В – ліпопротеїди	67±7	

Порівнюючи дані таблиць 3.2.5 та 3.2.6 з таблицями 3.2.1 та 3.2.2, ми можемо відмітити, що після 3-х місячного дотримання вуглеводної дієти загальна втрата ваги склала 2,5 кг, в середньому ОТ зменшився на 4 ± 2 см, ІМТ зменшився на $2,0 \text{ кг/м}^2$, але при цьому залишився на рівні, що відповідає показнику II ступеня ожиріння. Рівень ТГ зменшився на $0,2 \pm 0,1$ ммоль/л, рівень ХС ЛПВЩ підвищився у чоловіків на $0,06 \pm 0,03$ ммоль/л, а у жінок на $0,2$ ммоль/л, порушення толерантності до глюкози збереглося, рівень β – ліпопротеїдів зменшився на 10 од.

Проаналізувавши дані, які ми отримали у 2-ї групи пацієнтів під час дотримання ними вуглеводної дієти, можемо зробити висновок, що хворі з

ожирінням II ступеня за 3 місяця змогли також втратити зайві кілограми та утримати їх. Додаткові антропометричні та лабораторні показники стали підтвердженням даних висновків.

3.3. Розробка та оцінка ефективності адаптованої низьковуглеводної дієти

Протягом спостереження за хворими 1-ї групи були виявлені наступні побочні ефекти:

1. Закрепи (52 %)
2. Ацидоз (30 %)
3. Загострення сечокам'яної хвороби (18 %)

При використанні КД спостерігається компенсований метаболічний ацидоз та стабільний ацидоз, які по-різному переносяться пацієнтами. Стан кетозу при КД обумовлений збільшенням поступлення з їжею жирів та зменшення – вуглеводів та білків. В крові підвищується концентрація Н-іонів та знижується рівень бікарбонатів. Таким чином спостерігається метаболічний ацидоз.

При обмеженні вуглеводів в їжі спостерігається тканинна дегідратація, розвивається негативний натрієво-калієвий баланс.

Також, з КД пов'язано збільшення кишкового всмоктування та ниркової екскреції оксалатів. Лікування в цих випадках полягає в збільшенні прийому рідини та в додаванні цитратів для підлужнення сечі.

Необхідна корекція вмісту в раціоні водорозчинних вітамінів, особливо групи В та С.

Закрепи – найбільш часте ускладнення КД. Виражене зменшення об'єму споживаємої їжі та більш повне її засвоєння можуть обумовлювати зменшення утворення фекальних мас, що помилково визначають як закреп.

Для мінімізації побічних ефектів кетогенної дієти, 44 пацієнтам була запропонована модифікація низьковуглеводної дієти. Загальна характеристика пацієнтів 3-ї групи з урахуванням статі, віку, ваги, ОТ, ІМТ представлена у таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1.

Загальна характеристика 3-ї групи обстежених

Показники	3 група (n = 44)	
Стать, ч/ж, (%)	20/24 (45/55)	
Вік, років	56±6	
Вага, кг	Чоловіки	Жінки
	100±5	104±5
ОТ, см	Чоловіки	Жінки
	134±17	128±15
ІМТ, кг/м ²	36,5±1,2	

Як ми бачимо з таблиці 3.3.1, усі пацієнти мали абдомінальне ожиріння, що визначалось по ОТ (у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см), що відповідає основному критерію МС. Для підтвердження діагнозу ожиріння та встановлення ступеня було розраховано ІМТ (ІМТ=35–39,9 кг/м² – ожиріння II ступеня).

Для підтвердження МС окрім клінічних даних використовувались показники ліпідного профілю крові та глікемії натще, результати яких представлені в таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2.

Ліпідний профіль та глікемія натще у пацієнтів 3-ї групи на момент встановлення діагнозу ожиріння

Показники	3 група (n = 44)	
ТГ, ммоль/л	2,8±0,4	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Чоловіки	Жінки
	0,74±0,07	0,9±0,1
Глюкоза натще, ммоль/л	6,7±0,3	

Як ми бачимо з таблиці 3.3.2, усі пацієнти мали підвищений рівень ТГ (вище межі норми – 2,04 ммоль/л), знижений рівень ХС ЛПВЩ (у чоловіків нижче 1,0 ммоль/л, у жінок – нижче 1,3 ммоль/л) та порушення толерантності до глюкози (вище норми 5,6 ммоль/л), що відповідає основним критеріям МС.

Так, як критеріями виключення були стадії декомпенсації супутніх захворювань, то ми провели УЗД органів черевної порожнини (для підтвердження відсутності патології з боку печінки та нирок та виявлення стеатогепатозу, який спостерігається при ожирінні), біохімічний аналіз крові (визначення стану роботи печінки та нирок) та пробу Реберга (оцінка фільтраційної функції нирок). Результати представлені у таблиці 3.3.3 та таблиці 3.3.4.

Таблиця 3.3.3.

Біохімічний аналіз крові 3-ї групи пацієнтів для визначення стану роботи печінки та нирок

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
Креатинін, ммоль/л	86±12	85±8
Сечовина, ммоль/л	5,4±2,0	
АЛТ, ммоль/л	0,5±0,1	
АСТ, ммоль/л	0,4±0,15	
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,6±4,5	
прямий	-	
непрямий	13,6±4,5	
ГГТП, мкмоль/л	65±18	40±7
ЛФ, нмоль/(с×л)	270±50	
В – ліпопротеїди, од	82±12	

Таблиця 3.3.4.

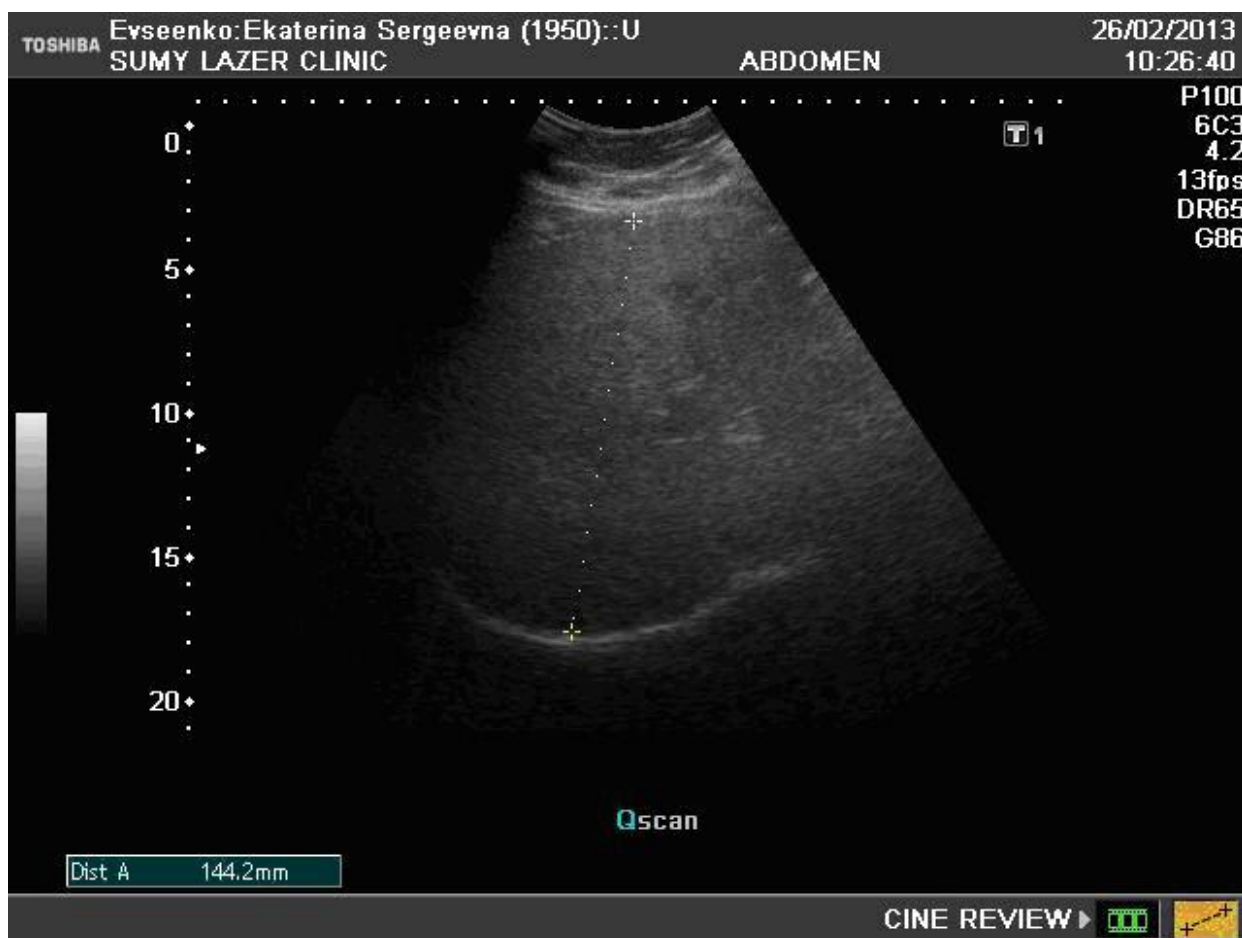
Проба Реберга для встановлення фільтраційної функції нирок у 3-ї групи пацієнтів

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
ШКФ, мл/хв.	115±15	110±12
Реабсорбція, %	96	

Як ми бачимо з таблиць 3.3.3 та 3. 3.4 функція печінки та нирок у хворих збережена, тому вони можуть приймати участь у дослідженні. Лише

спостерігається підвищення β – ліпопротеїдів у біохімічному аналізі крові (N= 35–55 од.), що спостерігається при ожирінні.

За ознаки стеатогепатозу на сонограмі враховували збільшення поперечних розмірів правої та лівої долі печінки (N права доля – 100-120 мм, ліва доля - до 60 мм), підвищення ехогенності та послаблення судинного малюнку. Результати представлені на малюнку 3.3.1.



Мал. 3.3.1. Сонографія печінки – стеатогепатоз: контур нечіткий, рівний, права доля - 130 мм, ехогенність підвищена, текстура однорідна, судинний малюнок ослаблений.

Інших патологій за даними УЗД органів черевної порожнини не було виявлено.

Пацієнтам 3-ї групи була запропонована адаптована низьковуглеводна дієта для попередження розвитку клінічних проявів ацидозу. Під час

дотримання КД (якої дотримувались й пацієнти 1-ї групи), хворі приймали гепатопротектори, холеретики, ферменти, полівітаміни, лакто та біфідобактерії, а також дотримувались водного режиму – 1,5-2 літри води на день. Лише 3 пацієнта (7 %) відмітили появу неприємного запаху з рота та незначного головного болю, тому вони були виключені з дослідження. Решта пацієнтів скарг не мали.

Для того, щоб побачити динаміку втрати ваги серед пацієнтів 3-ї групи ми порівняли результати дотримання дієти через 2 тижня, 1 та 3 місяці. Результати представлені в таблиці 3.3.5.

Таблиця 3.3.5.

Динаміка втрати ваги у хворих 3-ї групи, які дотримувались адаптованої низьковуглеводної дієти

3 група	2-й тиждень дієти	1 місяць дієти	3 місяць дієти
Загальна кількість втрачених кілограмів, кг	-7±0,5	-10	-11,5

Як ми бачимо з таблиці 3.3.5, середня втрата ваги за 3 місяці дотримання вуглеводної дієти склала 11,5 кг. Також були проведені антропометричні вимірювання та лабораторна діагностика після 3-го місяця дієти для порівняння з вихідними показниками. Результати наведені у таблиці 3.3.6.

Таблиця 3.3.6.

**Антропометричні та лабораторні показники через 3 місяця дотримання
адаптованої низьковуглеводної дієти**

Показники	Результати	
	Чоловіки	Жінки
Вага, кг	89±5,5	93±5,5
ОТ, см	125±10	120±112
ІМТ, кг/м ²	32,0±1,0	
ТГ, ммоль/л	2,4±0,2	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,9±0,12	1,03±0,2
Глюкоза натще, ммоль/л	5,5±0,3	
В – ліпопротеїди	70±10	

Порівнюючи дані таблиць 3.3.5 та 3.3.6 з таблицями 3.3.1 та 3.3.2, ми можемо відмітити, що після 3-х місячного дотримання адаптованої низьковуглеводної дієти загальна втрата ваги склала 11,5, в середньому ОТ зменшився на 9±3 см, ІМТ став відповідати критеріям ожирінню I ступеня (тоді як до початку дослідження він відповідав II ступеню ожиріння). Рівень ТГ зменшився на 0,4±0,2 ммоль/л, рівень ХС ЛПВЩ підвищився у чоловіків на 0,15±0,06 ммоль/л, а у жінок на 0,15±0,09 ммоль/л, глюкози натще почав коливатись в межах норми, рівень β – ліпопротеїдів зменшився на 12±2 од.

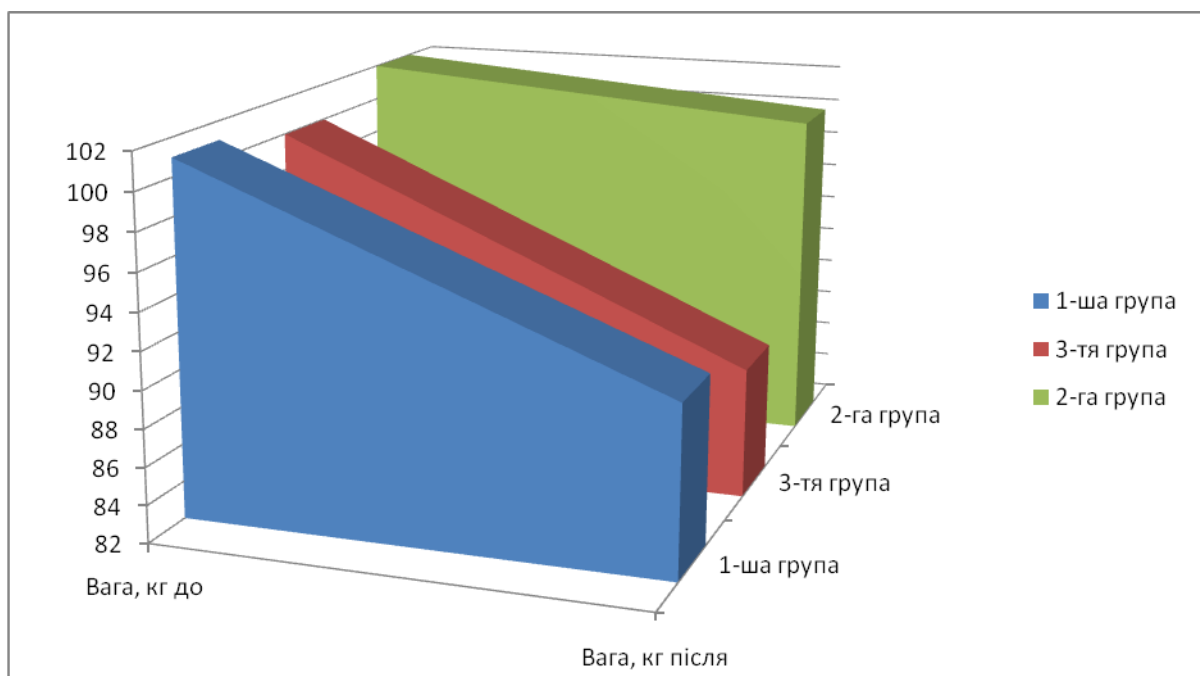
Проаналізувавши дані, які ми отримали у 3-ї групи пацієнтів під час дотримання ними адаптованої КД, можемо зробити висновок, що хворі з ожирінням II ступеня за 3 місяця змогли втрати зайві кілограми та утримати їх, не маючи при цьому скарг на явища ацидозу. Додаткові антропометричні та лабораторні показники стали підтвердженням даних висновків.

3.4. Порівняльна характеристика низьковуглеводної та вуглеводної дієт

Оцінка клінічної ефективності дієтичних схем складалась з наступних параметрів: термін початку зменшення маси тіла, динаміка зменшення маси тіла, ступінь зменшення маси тіла, розвиток побічних клініко-лабораторних симптомів, що обмежують застосування дієт, стійкість отриманого ефекту та зменшення маси тіла.

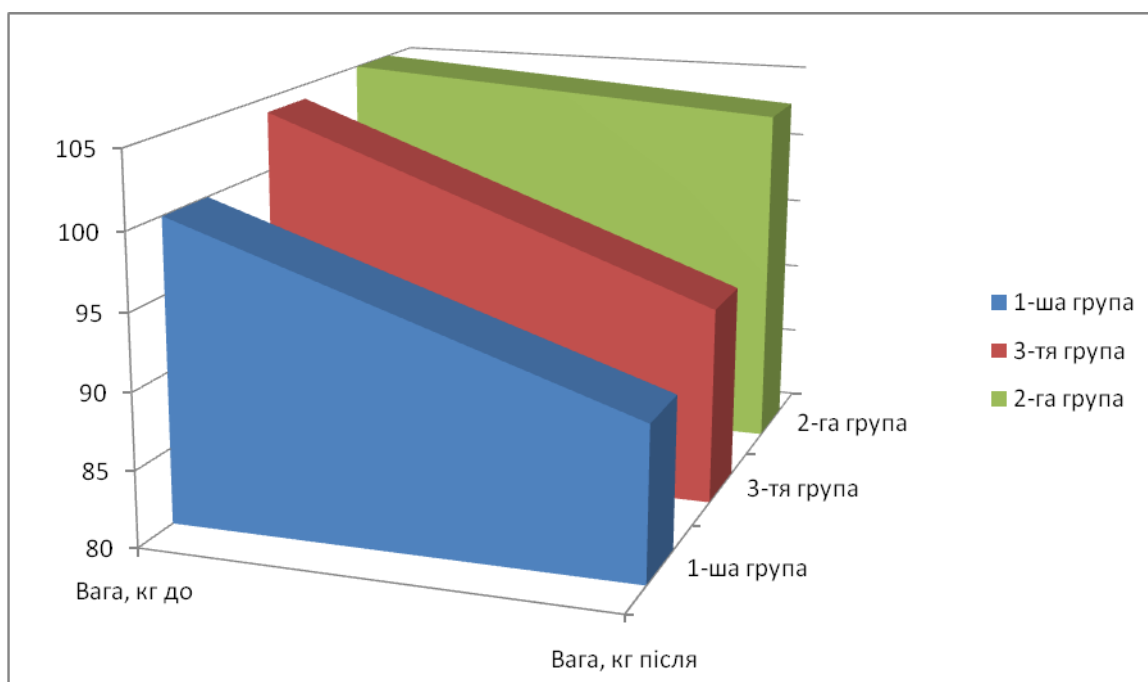
3.4.1. Динаміка втрати ваги при дотриманні різних видів дієт

Динаміка втрати ваги свідчить, що чоловіки 1-ї та 3-ї груп групи після 3-х місяців дотримання КД втратили на 10 кг та 11,5 кг відповідно більше від початкової ваги. Тоді як чоловіки 2-ї групи, як бачимо з мал. 3.4.1.1, мали зменшення вага лише на 2,5 кг від початкової, за умови дотримування вуглеводної дієти (малюнок 3.4.1.1).



Мал.3.4.1.1. Динаміка втрати ваги у чоловіків 1-3 груп до та після 3-х місяців дотримання дієтичного харчування.

Жінки 1-ї групи втратили на 10 кг та 11,5 кг відповідно більше зайвої ваги від початкової після 3-х місяців дотримання КД в порівнянні з жінками 2-ї групи, які знаходились на вуглеводній дієті і в середньому схуднули на 2,5 кг від початкової ваги (малюнок 3.4.1.2.).



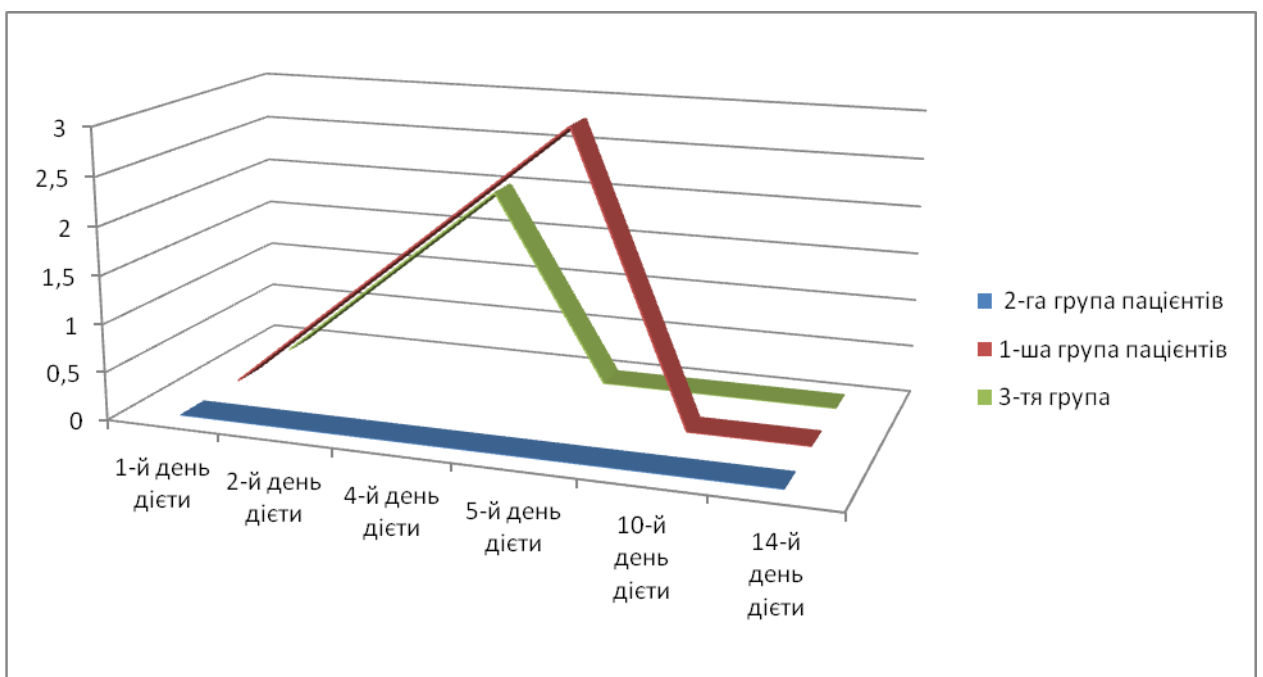
Мал. 3.4.1.2. Зміна ваги у жінок 1-3 груп до та після 3-х місяців дотримання дієт.

Таким чином, низьковуглеводні дієти в порівнянні з вуглеводними мають більш ранні темпи початку втрати ваги: через 2 тижні – $6,6 \pm 1,4$ кг, через 1 місяць – 8 кг, через 3 місяці – 10 кг, з максимальним отриманням ефекту при кетогенній дієті вже на 2-3 тиждень дотримання дієти, а при вуглеводній лише після 3-го місяця.

3.4.2. Динаміка розвитку кетозу у досліджуваних груп пацієнтів

Отримані дані свідчать, що при визначенні КТ у сечі, пацієнти 2-ї групи мали негативний результат, що пов'язано з відсутністю використання в якості енергосубстрату жирової тканини та утворення КТ. Як ми бачимо з малюнку 3.4.2.1, пацієнти 1-ї групи на 1-й день мали слабо позитивний результат ((+)), на 2-5-й дні позитивний результати ((++) та (+++)), що пов'язано з патогенетичним впливом низьковуглеводних дієт на розвиток МС та переключенням організму на активне використання в якості енергетичного «палива» жиру з утворенням КТ.

Збільшення утворення КТ в організмі клінічно проявляється скаргами на головний біль, роздратованість, галітоз, зниження працездатності. Розвиток клінічних проявів кетозу був причиною припинення дієти та виключення з дослідження 23 пацієнтів (32%) 1-ї групи. При застосуванні адаптованої низьковуглеводної дієти розвиток кетозу спостерігався лише на 2-4-й день ((++)), а клінічно скарги були виявлені у 3-х пацієнтів 3-ї групи (7%).

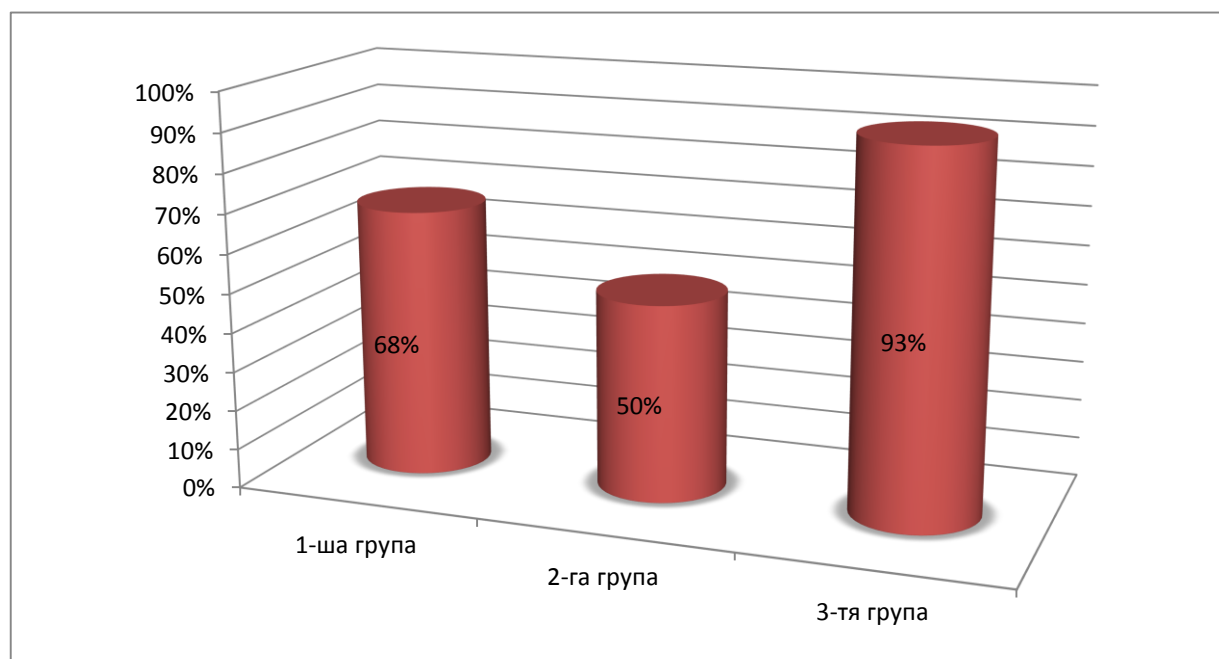


Мал. 3.4.2.1. Динаміка розвитку кетозу у досліджуваних груп пацієнтів протягом перших 2-х тижнів дотримання дієт.

Таким чином, включення в 3-тю групу заходів, які нормалізують функцію шлунково-кишкового тракту та зменшують утворення КТ, дозволило мінімізувати розвиток побічних ефектів низьковуглеводних дієт (з 32 % пацієнтів на низьковуглеводній дієті до 7 % на адаптованій КД, що дозволило застосовувати даний вид дієт без обмежень.

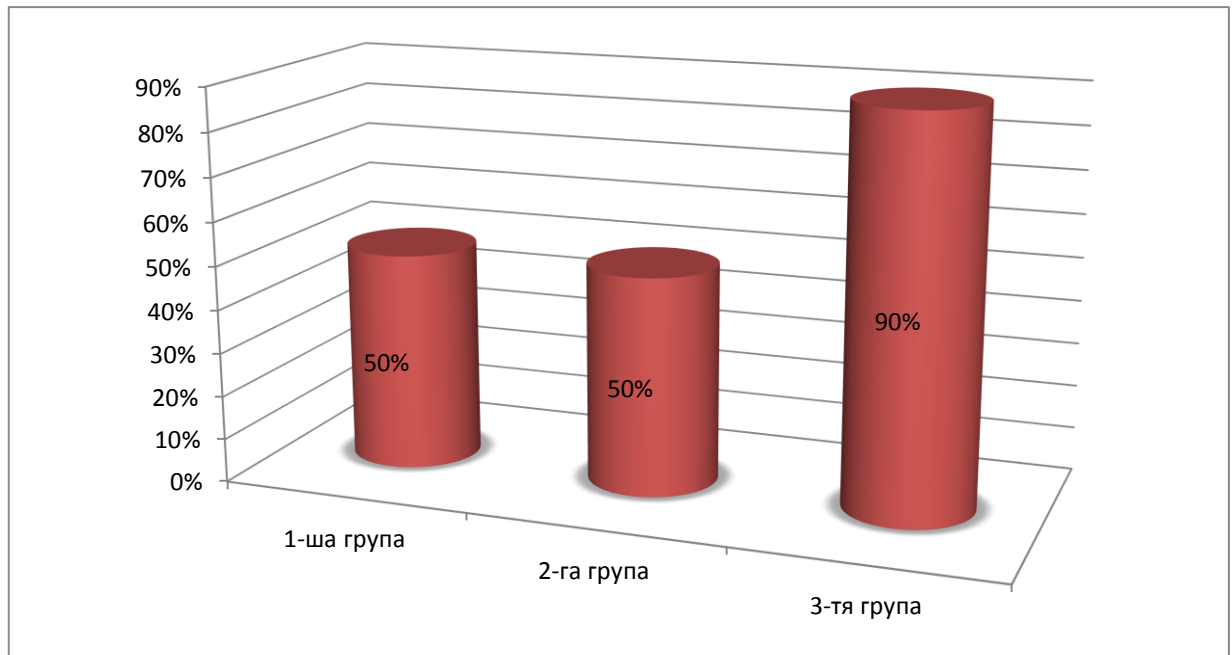
3.4.3. Довготривалість дотримання дієт через 1 та 3 місяці

При аналізі комплаєнтності хворих до призначених дієтичних схем, як представлено на мал. 3.4.3.1, дотримання дієт через 1 місяць склало 68 % на низьковуглеводній дієті, 90 % - на вуглеводній та 93 % - на адаптованій КД (малюнок 3.4.3.1).



Мал.3.4.3.1. Дотримання дієт через 1 місяць

Через 3 місяці комплаєнтність в 1-й групі склала 50 %, в 2-й -50 % та в 3-й майже 90%. Отримані результати щодо максимальної комплаєнтності при дотриманні адаптованої дієти можуть бути пояснені підвищеною вмотивованістю після раннього (через 2 тижня) отримання вираженого ефекту та мінімізації клінічних наслідків кетозу в 3-й групі (малюнок 3.4.3.2).



Мал.3.4.3.2. Дотримання дієт через 3 місяці

Отримані результати свідчать про можливість застосування адаптованої КД у якості альтернативи найбільш розповсюдженій вуглеводній дієті. За ефективністю КД не поступається вуглеводній, а при запобіганні можливих побічних ефектів її призначення є більш обґрунтованим з точки зору впливу на патогенетичні механізми розвитку МС.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток клінічних проявів кетозу був причиною припинення дієти та виключення з дослідження 23 пацієнтів (32%) 1-ї групи.
2. Низьковуглеводні дієти в порівнянні з вуглеводними мають більш ранні темпи початку втрати ваги: через 2 тижні – $6,6 \pm 1,4$ кг, через 1 місяць – 8 кг, через 3 місяці – 10 кг, з максимальним отриманням ефекту при кетогенній дієті вже на 2-3 тиждень дотримання дієти, а при вуглеводній лише після 3-го місяця.
3. Дотримання дієт через 1 місяць склало 68 % на низьковуглеводній дієті, 90 % на вуглеводній та 93 % на адаптованій кетогенній дієті. Через 3 місяці комплаєнтність в 1-й групі склала 50 %, в 2-й -50 % та в 3-й майже 90%, що пов'язано з підвищеною вмотивованістю після раннього (через 2 тижня) отримання ефекту в 3-й групі.
4. Включення в схему кетогенної дієти заходів, які нормалізують функцію шлунково-кишкового тракту, зменшують утворення кетонів та впливають на водно-сольовий обмін, дозволило мінімізувати розвиток побічних ефектів низьковуглеводних дієт (з 32 % пацієнтів на низьковуглеводній дієті до 7 % на адаптованій кетогенній дієті), що дозволило застосовувати даний вид дієт без обмежень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Чиркин А. А., Голубев С. А. // Медицинские новости.- 2002.- № 10.- С. 23-29.
2. De Franzo R. A., Ferranini E. // Diabetes Care.- 1991. - Vol. 14. - P. 173-194.
3. Villanova N. et al., 2005; Соколова Л.К., 2010
4. Harmonizing the Metabolic Syndrome / Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. — 2009. — 120. — P. 1640-1645.
5. Grundy S.M. A changing paradigm for prevention of cardiovascular disease: emergence of the metabolic syndrome as a multiplex risk factor / S.M. Grundy // Eur. Heart J. — 2008, Suppl. 10 (Suppl. B). — B16-B23.
6. Guidelines for the management of arterial Hypertension / The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. — 2007. — 28. — P. 1462 - 1536.
7. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertension. — 2009. — P. 27.
8. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України / О.І. Мітченко, В.В. Карпачов // Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: Моріон, 2011. — С. 68-79.

9. European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular diseases prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart J. — 2007. — 28. — P. 2375-2414.
10. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. — 2005. — 366(9491). – P. 1059-62.
11. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition / Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I. et al. // Circulation. — 2004. — 109. — P. 433-438.
12. The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME [Электронный ресурс] / International Diabetes Federation. — 2006. — 24 p. — Режим доступа: [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF Meta def final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)
13. Adult Treatment Panel III 2001 but Not International Diabetes Federation 2005 Criteria of the Metabolic Syndrome Predict Clinical Cardiovascular Events in Subjects Who Underwent Coronary Angiography / Saely C.H., Koch L., Schmid F. et al. // Diabetes Care. — 2006. — 29. — P. 901-907.
14. ICD-9-CM Coordination and Maintenance Committee Meeting. [Электронный ресурс] — 2000, May 11. — Режим доступа: <http://www.cdc.gov/nchs/data/icd9/icdp0500.pdf>
15. Казека Г. Р. Метаболический синдром.- Новосибирск, 2000.
16. Лифшиц Г. И., Николаев К. Ю., Отева Э. А. и др. // Терапевтический архив.- 2000.- № 12.- С. 10-13.
17. Reven G. M. // Diabetologia.- 1995.- Vol. 38.- P. 3-13.
18. Кононенко И. В., Суркова Е. В., Анциферов М. Б. // Проблемы эндокринологии.- 1999.- № 2.- С. 36-41.

19. Беляков Н. А., Мазуров В. И., Чубриева С. Ю. // Эфферентная терапия.- 2000.- № 2.- С. 3-15.
20. Vaccaro O., Riccardi J. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.- 1997.- Vol. 7.- P. 76-80.
21. Баллюзек М. Ф. Возрастные особенности течения, надьювантная фототерапия сердечно-сосудистого метаболического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- СПб., 2002.
22. Метельская В. А. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2003.- № 2.- С. 16-19.
23. Рязанов А. С., Аракелянц А. А., Юренев А. П. // Терапевтический архив.- 2003.- № 3.- С. 86-88.
24. Dodson P. M. // J. Hum. Hypertens.- 1993.- Vol. 3.- P. 1-6.
25. Шилов А. М., Чубаров М. В., Мельник М. В., и др. // Русский медицинский журнал.- 2003.- № 21.- С. 1145-1149.
26. Ferrannini E., Balckau B. // Diabet. Med.- 2002.- Vol. 19.- P. 724-729.
27. Мохорт Т. В., Холодова Е. А. Современные методы лечения сахарного диабета 2 типа.- Минск, 2002.
28. Мадянов И. В., Балаболкин М. И., Григорьев А. А. и др. // Проблемы эндокринологии.- 1997.- № 6.- С. 30-32.
29. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab.- 1991.- Vol. 73.- P. 691-695.
30. Steiner G. // Diabetes Care.- 1991.- Vol. 14.- P. 1077-1082.
31. Байрамчуков Ф. Н., Булгакова А. Д., Куреленкова М. Е. и др. // Терапевтический архив.- 2002.- № 12.- С. 24-26.
32. Броновец И. Н. // Здоровоохранение.- 2003.- № 6.- С. 36-40.
33. Громнацкий Н. И., Медведев И. Н., Кондратова И. В. // Русский медицинский журнал.- 2003.- № 5.- С. 258-262.
34. Мамедов М. Н., Метельская В. А., Петрова Н. В. // Кардиология.- 2000.- № 2.- С. 83-89.
35. Mattiasson G., Sullivan P.G. The emerging roles of UCP 2 in health, disease and therapeutics. Antioxidants Redox Signaling.

36. Mattson M.P., Liu D. Mitochondrial potassium channels and uncoupling proteins in synaptic plasticity and neuronal cell death //Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003; -304,- 539–549.
37. Vining E.P., Freeman J.M., Ballaban-Gil K., Camfield C.S., Camfield P.R., Holmes G.L., Shinnar S., Shuman R., Trevathan E., Wheless J.W. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet // Arch Neurol.- 1998; - 55:1433–1437.
38. Ness A.R., Powles J.W. Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review//Int J Epidemiol. - 1997; - 26:1–13.
39. Steinmetz K.A., Potter J.D. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review//J Am Diet Assoc. - 1996; - 96:1027–39.
40. Serdula M.K., Byers T., Mokdad A.H., Simoes E., Mendlein J.M., Coates R.J. The association between fruit and vegetable intake and chronic disease risk factors// Epidemiology - 1996; - 7:161–5.
41. Rock C.L., Jacob R.A., Bowen P.E. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids.//J Am Diet Assoc. - 1996; - 96:693–702.
42. Allard J.P., Royall D., Kurian R., Muggli R., Jeejeebhoy K.N. Effects of β -carotene supplementation on lipid peroxidation in humans// Am J Clin Nutr. - 1994; - 59:884–90.
43. Brown K.M., Morrice P.C., Duthie G.G. Vitamin E supplementation suppresses indexes of lipid peroxidation and platelet counts in blood of smokers and nonsmokers but plasma lipoprotein concentrations remain unchanged//Am J Clin Nutr. - 1994; - 60:383–7.
44. Vasankari T.J., Kujala U.M., Vasankari T.M., Vuorimaa T., Ahotupa M. Increased serum and low-density-lipoprotein antioxidant potential after antioxidant supplementation in endurance athletes//Am J Clin Nutr. - 1997; - 65:1052–6.
45. Phelps S., Harris W.S. Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility//Lipids. - 1993; - 28:475–7.

46. Porter N.A., Caldwell S.F, Mills K.A. Lipids. – 1995: - 30:277-290.
47. Yang C.S., Smith T.J., Hong J-Y. Cytochrome P-450 enzymes as targets for chemoprevention against chemical carcinogenesis and toxicity: opportunities and limitations//Cancer Res. – 1994 - ;54:1982S–6S.
48. Eaton E.A., Walle U.K., Lewis A.J., Hudson T.,Wilson A.A., Walle T. Flavonoids, potent inhibitors of the human p-form phenolsulfotransferase//Drug Metab Dispos.-1996; - 24:232–7.
49. Hecht S.S. Chemoprevention by isothiocyanates.//J Cell Biochem. - 1995; - 22(suppl):195–209.
50. Brady J.F., Li D.C., Ishizaki H., Yang C.S. Effect of diallyl sulfide on rat liver microsomal nitrosamine metabolism and other monooxygenase activities//Cancer Res. - 1988; - 48:5937–40.
51. Nijhoff W.A., Mulder T.P.J., Verhagen H., van Poppel G., Peters W.H.M. Effects of consumption of Brussels sprouts on plasma and urinary glutathione S-transferase class- α and - π in humans//Carcinogenesis. - 1995; - 16:955–7.
52. Sreerama L., Hedge M.W., Sladek N.E. Identification of a class 3 aldehyde dehydrogenase in human saliva and increased levels of this enzyme, glutathione S-transferases, and DT-diaphorase in the saliva of subjects who continually ingest large quantities of coffee or broccoli//Clin. Cancer Res. - 1995; - 1:1153–63.
53. Herberman R.B., Holden H.T. Natural cell-mediated immunity//Adv Cancer Res. 1978; -27:305–77.
54. Hanna N. Role of natural killer cells in control of cancer metastasis//Cancer Metastasis Rev. - 1982; - 1:45–64.
55. Kubena K.S., McMurray D.N. Nutrition and the immune system: a review of the nutrient-nutrient interactions//J Am Diet Assoc. - 1996; - 96:1156–64.
56. Chandra R.K., Sarchielli P. Nutritional status and immune responses//Clin Lab Med. - 1993; - 13:455–61.

57. Bogden J.D., Bendich A., Kemp F.W. Daily micronutrient supplements enhance delayed-hypersensitivity skin test responses in older people//Am J Clin Nutr. - 1994; - 60:437–47.
58. Meydani S.N., Meydani M., Blumberg J.B. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects//JAMA. - 1997; - 277:1380–6.
56. Reuter H.D., Koch H.P., Lawson L.D. Therapeutic effects and applications of garlic and its preparations. In: Koch H.P., Lawson L.D., eds. Garlic: the science and therapeutic application of *Allium sativum* L. and related species// Baltimore: Williams and Wilkins. - 1996:135–212.
59. Ross R. Platelets: cell proliferation and atherosclerosis//Metabolism. - 1979; - 28:410–4.
60. Karpatkin S., Pearlsteine E. Role of platelets in tumor cell metastasis//Ann Intern Med.-1981; - 95:636–41.
61. Honn K.V., Chen Y.Q., Tang D.G. Platelets and cancer metastasis: more than an epiphenomenon//Semin Thromb Hemost. - 1992; - 18:392–415.
62. Abdullah T.H., Kirkpatrick D.V., Carter J. Enhancement of natural killer cell activity in AIDS with garlic//Deutsche Zeitschrift Onkologie. - 1989; - 21:52–3.
63. Barrie S.A., Wright J.V., Pizzorno J.E. Effects of garlic oil on platelet aggregation, serum lipids and blood pressure in humans//J Orthomolecular Med.- 1987; - 2:15–21.
64. Makheja A.N., Vanderhoek J.Y., Bailey J.M. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic//Lancet.-1979; - 1:781.
65. Reuter H.D., Koch H.P., Lawson L.D. Therapeutic effects and applications of garlic and its preparations. In: Koch H.P., Lawson L.D., eds. Garlic: the science and therapeutic application of *Allium sativum* L. and related species//Baltimore: Williams and Wilkins. - 1996:135–212.
66. Boullin D.J. Garlic as platelet inhibitor//Lancet. - 1981; - 1:776–7.

67. Glore S.R., Van Treeck D., Knehans A.W., Guild M. Soluble fiber and serum lipids: a literature review//J Am Diet Assoc. - 1994; - 94:425–36.
68. Jenkins D.J.A., Reynolds D., Leeds A.R., Waller A.L., Cummings J.H. Hypocholesterolemic action of dietary fiber unrelated to fecal bulking effect//Am J Clin Nutr. - 1979; - 32:2430–5.
69. Cerda J.J., Robbins F.L., Burgin C.W., Baumgartner T.G., Rice R.W. The effects of grapefruit pectin on patients at risk for coronary heart disease without altering diet or lifestyle//Clin Cardiol. - 1988; - 11:589–94.
70. Silagy C., Neil A. Garlic as a lipid lowering agent—a meta-analysis//J R Coll Physicians Lond - 1994; - 28:39–45.
71. Aoyama T., Korzekwa K., Nagata K., Gillette J., Gelboin H.V., Gonzalez F.J. Estradiol metabolism by complementary deoxyribonucleic acid-expressed human cytochrome P450s//Endocrinology. - 1990; - 126:3101–6.
72. Fenwick G.R., Hanley A.B. The genus *Allium*. Part III// CRC Crit Rev Food Sci Nutr. - 1985; - 23:1–73.
73. Sivam G.P., Lampe J.W., Ulness B., Swanzy S.R., Potter J.D. *Helicobacter pylori*—in vitro susceptibility to garlic (*Allium sativum*) extract// Nutr Cancer. - 1996; - 27:118–21.