

Ф. Браунс¹, С.В. Яргин²¹Университет Маастрихт (Maastricht University), Нидерланды²Российский университет дружбы народов, Москва

О роли низкоуглеводной высокожировой диеты в лечении и профилактике сахарного диабета и ожирения

В прошлом для профилактики и лечения сахарного диабета и ожирения предлагались различные низкоуглеводные диеты, в том числе кетогенные с содержанием углеводов <50 г/сут. Долговременная эффективность значительного ограничения углеводов издавна была предметом дискуссии. Ограничение углеводов обычно сопровождается увеличением потребления жиров и в меньшей мере — белков. Настоящий обзор посвящен метаболическим и клиническим эффектам низкоуглеводной высокожировой диеты (НВД). Имеются следующие соображения: 1) любая диета со сниженной энергетической ценностью ведет к уменьшению массы тела и оказывает благоприятное метаболическое и функциональное воздействие; 2) исследования НВД имеют пока недостаточную продолжительность, получены данные как о желательных, так и о нежелательных эффектах; 3) длительное соблюдение кетогенной НВД затруднительно для пациентов; тщательно контролируемая некетогенная диета (потребление углеводов в количестве 100–150 г/сут) может быть предпочтительна с практической точки зрения; 4) отмечается недостаток данных о долговременной эффективности, безопасности и благоприятных эффектах НВД; 5) при соблюдении соответствующих рекомендаций по образу жизни диета с относительно высоким содержанием углеводов в целом безопасна для лиц с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа и обеспечивает долговременную профилактику развития данной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диета, углеводы, жиры.

Статья представляет собой актуализированный сокращенный перевод недавнего обзора F. Brouns (2018).

Клинический эффект диеты с ограничением потребления какого-либо компонента обусловлен не только самим ограничением, но и соответствующим увеличением потребления других питательных веществ. Ограничение потребления углеводов, в особенности сахаров и крахмала, рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения и рядом авторитетных организаций с целью профилактики сахарного диабета (СД), ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (Hauer N. et al., 2012; WHO, 2014; 2015; DeSalvo K.V. et al., 2016). Ограничение углеводов нередко сопровождается увеличением потребления жиров. В настоящем обзоре речь пойдет о низкоуглеводной высокожировой диете (НВД).

При использовании НВД количество глюкозы недостаточно для поддержания запасов гликогена в печени и скелетных мышцах. Запасы гликогена уменьшаются, снижаются уровни глюкозы и инсулина крови. Усиливается катаболизм жирных кислот в жировых депо, что сопровождается образованием кетоновых тел, которые утилизируются тканями (в том числе головного мозга) наряду с глюкозой. Повышается также утилизация аминокислот, которые превращаются в глюкозу посредством глюконеогенеза. Диеты с потреблением углеводов в количестве 20–50 г/сут называют кетогенными, 50–150 г/сут — низкоуглеводными.

Итак, НВД способствует интенсификации глюконеогенеза, кетогенеза, снижению запасов гликогена в печени и мышцах, катаболизму жировых депо. Последнее служит аргументом в пользу НВД. Предполагается, что индуцированное высоким потреблением углеводов повышение уровня инсулина способствует увеличению массы тела, что также считается аргументом в пользу НВД (Hall K.D., 2017). Однако последнее положение не подтверждено контролируемыми исследованиями. Не исключено, что механизмы регуляции массы тела более сложны. Имеет значение также гипогликемический эффект НВД. Контроль гликемии важен для профилактики осложнений СД, в особенности на ранних стадиях заболевания (Соколова Л.К., 2012; Мартышин О.О., 2017; 2018).

На сегодняшний день не до конца ясны ответы на следующие вопросы:

1. Каковы долговременные эффекты НВД?
2. Являются ли эффекты НВД следствием снижения потребления углеводов *per se* или результатом уменьшения массы тела?

3. Существуют ли альтернативные диеты со сравнимыми результатами?

Сведения относительно долговременного (10–20 лет) использования НВД пока отсутствуют. Имеется немало данных о благоприятном действии диет с относительно высоким потреблением углеводов, ненасыщенных жирных кислот, низким гликемическим индексом, высоким содержанием пищевых волокон. К таким диетам относится средиземноморская, рацион жителей острова Окинава и некоторых других приморских областей. Подобные диеты меньше отличаются от обычного питания, чем НВД, и, соответственно, лучше переносятся. Диета первобытного человека (палеодиета), к которой *Homo sapiens* должен быть адаптирован, содержала довольно много углеводов и пищевых волокон. Согласно имеющимся оценкам, около 35% общей калорийности палеодиеты составляли жиры, 35% — углеводы и 30% — белки (Brouns F., 2018). Некоторые племена южноамериканских индейцев, живущие охотой и собирательством и отличающиеся низкой частотой хронических заболеваний, получают около 72% энергии за счет углеводов (Kaplan H. et al., 2017).

В литературе отмечены следующие благоприятные эффекты НВД в условиях СД 2-го типа, предиабета и ожирения:

- уменьшение массы тела;
- повышение чувствительности к инсулину;
- снижение и стабилизация базового и постпрандиального уровня глюкозы (Accurso A. et al., 2008; Volek J.S. et al., 2008; Feinman R.D. et al., 2015).

Однако существует мнение, что эти эффекты являются следствием уменьшения массы тела, а не уменьшения потребления углеводов. Согласно обзору на данную тему, НВД ведет к снижению аппетита, способствуя тем самым уменьшению массы тела (Westman E.C. et al., 2007). Вместе с тем в соответствии с результатами недавнего метаанализа диеты с относительно низким потреблением жиров сопровождаются более интенсивным катаболизмом жировых депо и более высокими затратами энергии (Yamazaki T. et al., 2016).

Метааналитические обзоры свидетельствуют о НВД следующее. В исследованиях с уменьшением потребления жиров без снижения энергетической ценности рациона отмечено уменьшение массы тела (Astrup A. et al., 2000). Иными словами, изокалорическое уменьшение потребления жиров эффективнее умень-

шает массу тела, чем ограничение углеводов (Hall K.D. et al., 2015). В другом метаанализе сравнивали эффекты диет с низким содержанием углеводов (<45% калорийности рациона) и жиров (<30%): диеты обоих типов вели к уменьшению массы тела, достоверных различий между ними не выявлено (Hu T. et al., 2012). Согласно данным еще одного метаанализа, НВД сопровождалась значительным уменьшением массы тела, однако отмечено повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в крови (Mansoor N. et al., 2016). Как известно, повышение ЛНП сопряжено с риском сердечно-сосудистых заболеваний.

В недавнем исследовании ограничение углеводов вело к снижению уровня гликированного гемоглобина и базового уровня глюкозы, что позволило снизить дозы антигипергликемических препаратов и сопровождалось улучшением самочувствия больных СД. По сравнению с высокоуглеводной диетой НВД сопровождалась снижением уровня триглицеридов крови, повышением липопротеидов высокой плотности и более значительным уменьшением массы тела (McKenzie M.R., Illingworth S., 2017). Согласно недавнему сообщению на основе результатов трех крупных рандомизированных исследований больных СД и предиабетом более значительное уменьшение массы тела отмечено при использовании НВД. Напротив, у лиц с нормогликемией и сохранной чувствительностью к инсулину имела преимущество диета с относительно высоким содержанием углеводов (Hjorth M.F. et al., 2017). Одно из немногих исследований со строгим контролем потребления жиров, углеводов и энергетической ценности пищи не выявило различий между НВД и высокоуглеводной диетой в отношении уменьшения массы тела и чувствительности к инсулину. Одновременно отмечено отрицательное влияние НВД на функции кишечника в связи со сниженным потреблением пищевых волокон (Brinkworth G.D. et al., 2009).

Суммируя данные литературы, отметим отсутствие доказанных преимуществ НВД по сравнению с диетами с более высоким уровнем потребления углеводов, в особенности в долгосрочном аспекте. Сделано заключение, что НВД не следует рекомендовать больным СД 2-го типа как предпочтительную (Dyson P., 2015; Wyck H. et al., 2016). Даже если НВД имеет небольшое преимущество, этой диеты труднее придерживаться в течение длительного времени. Как отмечено выше, долгосрочные эффекты НВД (как желательные, так и нежелательные) остаются недостаточно изученными. Сообщалось также о небольшом, но статистически достоверном повышении смертности на фоне НВД (Noto H. et al., 2013). На возможные нежелательные эффекты и риски при долгосрочном применении НВД указывают некоторые клинические и экспериментальные исследования (Brouns F., 2018). По мнению ряда специалистов с опытом в данной области, НВД следует рекомендовать только пациентам с предиабетом и СД 2-го типа в условиях медицинского и диетологического контроля с целью уменьшения избыточной массы тела и гипергликемии. Следует также упомянуть об особых показаниях к НВД: эпилепсия, в том числе в сочетании с аутизмом (Martin K. et al., 2016), хотя доказательная база остается слабой. Таким образом, данные литературы отчасти противоречивы, единое мнение в отношении рекомендаций отсутствует, необходимы дальнейшие исследования. Очевидно, что подход к диетотерапии у больных СД должен быть по возможности индивидуальным (Мартышин О.О., 2018).

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и ряда национальных организаций, для профилактики ожирения и хронических заболеваний оптимальным является питание с умеренной энергетической ценностью, ограничением добавления сахаров, большим количеством фруктов, овощей и злаков, в том числе содержащих волокна, в сочетании с физической активностью (Hauner H. et al., 2012; WHO, 2014; 2015; Buyken A.E. et al., 2018). Однако рекомендации по питанию и образу жизни для больных СД иногда не столь очевидны, как для здоровых лиц.

Выводы

1. Среди больных СД и лиц с избыточной массой тела любая диета, позволяющая снизить калорийность рациона, будет оказывать благотворное метаболическое действие.

2. Данные исследований продолжительностью от нескольких недель до 2 лет свидетельствуют, что у указанного контингента НВД оказывает благоприятное действие на массу тела, уровни глюкозы и инсулина. При этом возможны нежелательные эффек-

ты: повышение уровней ЛНП и холестерина. Данных о более длительном применении НВД сегодня недостаточно.

3. Длительное соблюдение НВД затруднительно для пациентов, некоторые из них увеличивают потребление углеводов.

4. Пациентам с предиабетом и СД 2-го типа рекомендуется ограничение легкоусвояемых углеводов (сахара, сиропы, картофель, белый хлеб и др.) В случае повышения потребления жиров следует отдавать предпочтение ненасыщенным.

5. При повышенном риске СД 2-го типа в условиях достаточной физической активности диету с относительно высоким содержанием углеводов можно считать адекватной.

6. Рекомендацию НВД для широких слоев населения с целью профилактики СД 2-го типа следует считать преждевременной. Необходимо проведение дальнейших исследований.

Список использованной литературы

- Мартышин О.О.** (2017) Сахарный диабет: обнаружена новая особенность болезни. Укр. мед. часопис, 26 октября (<https://www.umj.com.ua/article/115960>).
- Мартышин О.О.** (2018) Сахарный диабет: правильная модификация образа жизни. Укр. мед. часопис, 8 мая (<https://www.umj.com.ua/article/124863>).
- Соколова Л.К.** (2012) Сахарный диабет 2-го типа. Роль семейного врача. Укр. мед. часопис, 1(87): 70–74 (<https://www.umj.com.ua/article/27172>).
- Accurso A., Bernstein R.K., Dahlqvist A. et al.** (2008) Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr. Metab.*, 5(1): 9.
- Astrup A., Grunwald G., Melanson E. et al.** (2000) The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int. J. Obes.*, 24(12): 1545.
- Brinkworth G.D., Noakes M., Clifton P.M., Bird A.R.** (2009) Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and highcarbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br. J. Nutr.*, 101(10): 1493–1502.
- Brouns F.** (2018) Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate – high-fat diet recommendable? *Eur. J. Nutr.* 57: 1301–1312.
- Buyken A.E., Mela D.J., Dussort P. et al.** (2018) Dietary carbohydrates: a review of international recommendations and the methods used to derive them. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Apr. 25 [Epub. ahead of print].
- DeSalvo K.B., Olson R., Casavale K.O.** (2016) Dietary guidelines for Americans. *JAMA*, 315(5): 457–458.
- Dyson P.** (2015) Low carbohydrate diets and type 2 diabetes: what is the latest evidence? *Diabetes Ther.*, 6(4): 411–424.
- Feinman R.D., Pogozelski W.K., Astrup A. et al.** (2015) Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*, 31(1): 1–13.
- Kaplan H., Thompson R.C., Trumble B.C. et al.** (2017) Coronary atherosclerosis in indigenous South American Tsimane: a cross-sectional cohort study. *Lancet*, 389(10080): 1730–1739.
- Hall K.D.** (2017) A review of the carbohydrate-insulin model of obesity. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 71(5): 679.
- Hall K.D., Bemis T., Brychta R. et al.** (2015) Calorie for calorie, dietary fat restriction results in more body fat loss than carbohydrate restriction in people with obesity. *Cell Metab.*, 22(3): 427–436.
- Hauner H., Bechthold A., Boeing H. et al.** (2012) Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann. Nutr. Metab.*, 60(Suppl. 1): 1–58.
- Hjorth M.F., Ritz C., Blaak E.E. et al.** (2017) Pretreatment fasting plasma glucose and insulin modify dietary weight loss success: results from 3 randomized clinical trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 106(2): 499–505.
- Hu T., Mills K.T., Yao L. et al.** (2012) Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a metaanalysis of randomized controlled clinical trials. *Am. J. Epidemiol.*, 176(Suppl. 7): S44–S54.
- Mansoor N., Vinknes K.J., Veierud M.B., Retterstøl K.** (2016) Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr.*, 115(03): 466–479.
- Martin K., Jackson C.F., Levy R.G., Cooper P.N.** (2016) Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2: CD001903.
- McKenzie M.R., Illingworth S.** (2017) Should a low carbohydrate diet be recommended for diabetes management? *Proc. Nutr. Soc.*, 76(OCE1): E19.
- Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M.** (2013) Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 8(1): e55030.
- Volek J.S., Fernandez M.L., Feinman R.D., Phinney S.D.** (2008) Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog. Lipid. Res.*, 47(5): 307–318.
- Westman E.C., Feinman R.D., Mavropoulos J.C. et al.** (2007) Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.*, 86(2): 276–284.

WHO (2014) Global status report on noncommunicable diseases (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf?sequence=1).

WHO (2015) Guideline: sugars intake for adults and children (http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng.pdf;jsessionid=D476F07A3966D6DB987D3AE86A7D3A80?sequence=1).

Wyk H., Davis R., Davies J. (2016) A critical review of low-carbohydrate diets in people with type 2 diabetes. *Diabet. Med.*, 33(2): 148–157.

Yamazaki T., Okawa S., Takahashi M. (2016) The effects on weight loss and gene expression in adipose and hepatic tissues of very low carbohydrate and low-fat isoenergetic diets in diet-induced obese mice. *Nutr. Metab.*, 13(1): 78.

Про роль низьковуглеводної високожирової дієти в лікуванні та профілактиці цукрового діабету й ожиріння

Ф. Браунс, С.В. Яргін

Резюме. У минулому для профілактики та лікування цукрового діабету та ожиріння пропонували різні низьковуглеводні дієти, у тому числі кетогенні зі вмістом вуглеводів <50 г/добу. Довготривала ефективність значного обмеження вуглеводів здавна була предметом дискусії. Обмеження вуглеводів зазвичай супроводжується збільшенням споживання жирів і меншою мірою білків. Огляд присвячено метаболічним і клінічним ефектам низьковуглеводної високожирової дієти (НВД). Є такі міркування: 1) будь-яка дієта зі зниженою енергетичною цінністю веде до зменшення маси тіла і має сприятливий метаболічний та функціональний вплив; 2) дослідження НВД мають поки недостатню тривалість, отримано дані як про бажані, так і про небажані ефекти; 3) тривале дотримання кетогенної НВД важке для пацієнтів; ретельно контролювана некетогенна дієта (споживання вуглеводів у кількості 100–150 г/добу) може бути кращою з практичної точки зору; 4) відзначається нестача даних щодо довготривалої ефективності, безпеки та сприятливих ефектів НВД; 5) у разі дотримання відповідних рекомендацій щодо способу життя дієта з відносно високим вмістом вуглеводів загалом безпечна

для осіб з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету 2-го типу і забезпечує довготривалу профілактику розвитку цукрового діабету.

Ключові слова: цукровий діабет, дієта, вуглеводи, жири.

The role of a low carbohydrate — high fat diet in treatment and prevention of diabetes and obesity

F. Brouns, S.V. Jargin

Summary. In the past, different types of diet with a low-carbohydrate content, even containing <50 g/day ketosis inducing levels, have been promoted, for weight loss and diabetes. The long term effectiveness of a very low dietary carbohydrate content has always been a matter of debate. A significant reduction in the amount of carbohydrates in the diet is usually accompanied by an increase in the amount of fat and, to a lesser extent, also protein. This review highlights metabolic and clinical outcomes of the «low carb — high fat» (LCHF) diet. Relevant observations are as follows: 1) any diet type will initially result in reduced energy intake, weight loss and related favorable metabolic and functional changes; 2) short-term LCHF studies show both favorable and less desirable effects; 3) sustained adherence to a ketogenic LCHF diet appears to be difficult; a non-ketogenic diet supplying 100–150 g carbohydrate/day, under good control, may be more practical; 4) there is lack of data supporting long-term efficacy, safety and health benefits of LCHF diets; 5) lifestyle intervention in people at high risk of developing type 2 diabetes, while maintaining a relative carbohydrate-rich diet, results in long-term prevention of progression to type 2 diabetes and is generally seen as safe.

Key words: diabetes mellitus, diet, carbohydrate, fat.

Адрес для переписки:

Яргін Сергей Вадимович
115184, Москва, пер. Климентовский, 6, к. 82
E-mail: sjargin@mail.ru

Получено 16.07.2018

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Почему женщины подвержены мигрени?

Отдельные виды хронического болевого синдрома отличает выраженный половой диморфизм. Пример того — болевой синдром при мигрени, отмечающийся в три раза чаще у женщин по сравнению с мужчинами. Подобные гендерные различия могут быть обусловлены влиянием гонадных и генетических факторов в равной степени. В частности, выдвинуто предположение о том, что функциональность соматосенсорной, иммунной и эндотелиальной систем, по-видимому, модулируется половыми гормонами, а также X-связанными генами, дифференциация экспрессии которых обусловлена вектором онтогенеза.

В новой работе, представленной научными сотрудниками Университета Мигеля Эрнандеса (Universitas Miguel Hernández), Испания, рассмотрены актуальные данные об особенностях модуляции функционирования соматосенсорных систем под действием половых гормонов. Авторы исходили из предположения о том, что половые гормоны играют ключевую роль, модулируя активность нейронов в области тройничного нерва и прилежащих кровеносных сосудов, при этом эстрогены — особенно у женщин репродуктивного возраста — оказывают наиболее значимое влияние в процессе сенсibilизации указанных клеток по отношению к триггерам развития эпизода мигрени. По мнению ученых, выявленный механизм представляет собой новый шаг к разработке персонализированной терапии пациентов с мигренью в будущем.

В ходе работы команде исследователей удалось наблюдать значимые гендерные различия на примере экспериментальной модели мигрени, что позволяло сосредоточить внимание на выяснении молекулярных коррелятов, определяющих подобную дифференциацию. Несмотря на сложность изучаемых процессов, наиболее важным выводом наблюдений стало обоснование идеи об основополагающей значимости модуляции тригеминально-сосудистой системы половыми гормонами.

В поисках ответов на поставленные задачи учеными проведен предварительный анализ множества исследований, посвященных

вопросам влияния половых гормонов, чувствительности к мигрени и особенностей клеточного ответа на воздействие тех или иных триггеров мигрени, с целью определить роль в этих процессах отдельных гормонов. В частности, установлено, что отдельные из них (например тестостерон) оказывают протекторное влияние, в то время как другие (например пролактин) ухудшают клинический прогноз при изучаемом состоянии. Показано, что эти изменения обусловлены формированием ионных каналов как результат ответной реакции клеток, реагирующих на воздействие внешних стимулов и в той или иной степени уязвимых по отношению к триггерам эпизода мигрени.

Среди множества других гормонов указанного профиля эстроген был выделен как основной маркер в понимании механизмов инициации приступов мигрени. Данные, полученные в новом испытании, позволили авторам прийти к заключению о том, что эстрогены и колебания их уровня играют ведущую роль в сенсibilизации клеток тригеминальной области по отношению к стимулам, иницирующим эпизод мигрени.

В заключение авторы подчеркнули, что результаты проведенной работы являются предварительными, и для более подробного выяснения роли эстрогенов и сложного гормонального каскада требуется проведение лонгитудинальных масштабных исследований. Дизайн же нынешней работы предполагал экспериментальное изучение в моделях *in vitro* и с участием лабораторных животных. Поэтому полученные результаты невозможно с обоснованной вероятностью экстраполировать в клинические данные, значимые для поиска новых терапевтических решений и помощи людям, страдающим мигренью.

Artero-Morales M., González-Rodríguez S., Ferrer-Montiel A. (2018) TRP channels as potential targets for sex-related differences in migraine pain. *Front. Mol. Biosci.*, Aug. 14 [Epub. ahead of print].

Frontiers (2018) Why do women get more migraines? Estrogen and other sex hormones may be responsible for the higher prevalence of migraine in women. *ScienceDaily*, Aug. 14.

Наталья Савельева-Кулик