

Эффективность различных стратегий питания для снижения риска сахарного диабета 2 типа в молодом возрасте

Расширенный реферат статьи Gow M.L., Garnett S.P., Baur L.A. and Lister N.B. The Effectiveness of Different Diet Strategies to Reduce Type 2 Diabetes Risk in Youth // *Nutrients* 2016, 8, 486–498; doi:10.3390/nu8080486.

Реферат подготовлен И.В. Полубоариновой.

За последние несколько десятилетий сахарный диабет 2 типа (СД2) у детей и подростков стал актуальной клинической проблемой. Растет число молодых людей, имеющих факторы риска развития СД2, в частности ожирение, что указывает на необходимость эффективных стратегий профилактики СД2. Целью данного обзора являлось определение конкретных стратегий питания, которые наилучшим образом способствуют уменьшению факторов риска СД2 у людей молодого возраста и, следовательно, снижают риск развития диабета. Проведенный авторами обзор современной литературы указывает на то, что диетические вмешательства приводят к потере веса при условии высокой приверженности к вносимым изменениям. Тем не менее в дополнение к потере веса диета со сниженным содержанием углеводов может способствовать улучшению других факторов риска СД2, в том числе инсулинорезистентности и гипергликемии. Хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить этот вывод, питание со сниженным содержанием углеводов может включать в себя очень низкоуглеводную диету, очень низкокалорийную диету, питание с низким гликемическим индексом и/или периодическое голодание. Этот массив диетических стратегий предоставляет практикующим врачам набор вариантов вмешательства, которые можно рекомендовать молодым людям, подверженным риску развития СД2. Тем не менее эти данные противоречат современным рекомендациям по профилактике СД2 у взрослых, которые рекомендуют диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; ожирение; профилактика; дети; подростки; молодежь; углеводы; диетические вмешательства.

Введение

Рост распространенности ожирения по всему миру в течение последних нескольких десятилетий предшествовал возникновению такой важной клинической проблемы, как сахарный диабет 2 типа (СД2) у детей, подростков и молодых взрослых; в настоящее время это затрагивает до 5,3 % людей в возрасте от 0 до 19 лет в некоторых популяциях [1, 2]. Исследования последнего десятилетия показали агрессивный характер течения СД2 у молодых людей, в том числе раннее развитие осложнений сахарного диабета, которые в конечном итоге приводят к преждевременной смертности [3–7]. Эти факторы подчеркивают важность разработки эффективных стратегий профилактики.

В соответствии с имеющимися данными, не проводилось интервенционных исследований у молодых людей, где первичной конечной точкой являлось бы сни-

жение заболеваемости СД2. Такого рода работы сложны для проведения из-за количества детей и подростков, у которых развивается сахарный диабет, и потенциально длительного периода наблюдения, который бы потребовался для обнаружения снижения заболеваемости.

Тем не менее ряд факторов риска развития СД2 являются модифицируемыми, включая ожирение, компоненты метаболического синдрома (в том числе абдоминальное ожирение, повышение уровня триглицеридов, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), повышение артериального давления и повышенный уровень глюкозы плазмы крови [8]), инсулинорезистентность, сидячий образ жизни и внутриутробные условия. Воздействие на эти факторы должно способствовать снижению риска СД2. Несколько интервенционных исследований, проведенных у детей и

подростков, были нацелены на снижение массы тела при ожирении и одновременно оценку изменений важных модифицируемых факторов риска, включая инсулинорезистентность и компоненты метаболического синдрома. Такие исследования могут указать на важные стратегии по снижению риска СД2 у молодых людей.

Целью представленного обзора было определение конкретных моделей питания и/или распределения его основных компонентов, которые наиболее способствуют улучшению основных модифицируемых факторов риска СД2, таких как ожирение, инсулинорезистентность и компоненты метаболического синдрома в молодом возрасте при повышенном риске СД2, т.е. при наличии хотя бы одного модифицируемого фактора риска СД2. Определение оптимальных стратегий может помочь клиницистам в выборе рекомендаций по

питанию для молодых людей с повышенным риском СД2.

Систематические обзоры диетических вмешательств для лечения ожирения

Когда целью является снижение риска развития СД2 у молодого человека, диетические вмешательства часто направлены на создание дефицита энергии для снижения веса, который является ведущим фактором СД2. Систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) лечения ожирения у детей и подростков подтверждают, что вмешательство в образ жизни, включающие диетический компонент, эффективны (т.е. приводят к потере веса) до 12 месяцев от начала воздействия [9–11]. В 2013 г. систематический обзор, проведенный Но и соавт., продемонстрировал снижение индекса массы тела (ИМТ) на 1,25 кг/м² (95 % ДИ –2,18...–0,32) при изменении образа жизни по сравнению с отсутствием такового в группе контроля, а также сообщил о том, что по сравнению с рутинной практикой вмешательство в образ жизни приводит к значительному улучшению уровня инсулина натощак, резистентности к инсулину, липидного спектра крови и артериального давления [9]. Наиболее часто используемыми подходами к изменению питания в этом систематическом обзоре являлись «пищевой светофор» и ограничение калорийности.

В то время как систематические обзоры подчеркивают важность диетотерапии для лечения ожирения, они не исследуют потенциальные преимущества какой-либо конкретной модели питания и/или распределения основных макроэлементов в отношении снижения веса и улучшения других факторов риска развития СД2.

Распределение основных компонентов питания и снижение массы тела

Большой интерес в последние годы вызывает вопрос о том, суще-

ствует ли оптимальное распределение основных компонентов питания для снижения массы тела, особенно у взрослых. В 2014 г. в систематическом обзоре с мета-анализом было впервые рассмотрено, насколько различия в распределении содержания основных компонентов питания по-разному влияют на изменение массы тела и кардиометаболические факторы риска у детей и подростков, имеющих избыточный вес или страдающих ожирением [12]. В целом обзор показал положительную динамику массы тела у детей и подростков, проходящих лечение ожирения, независимо от распределения основных макроэлементов при снижении калорийности рациона.

Распределение основных компонентов питания и улучшение факторов риска СД 2 типа

Несмотря на отсутствие влияния на потерю веса, результаты систематического обзора 2014 г. предполагают, тем не менее, возможность того, что некоторые распределения макроэлементов могут воздействовать на определенные факторы риска СД2 [12].

Очень низкоуглеводное питание против «традиционной» диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов

В программах лечения детского и подросткового ожирения, в том числе при методе «пищевого светофора» [13–15] и стандартном подходе с ограничением точной калорийности [16–18], обычно используется диета с низким содержанием жира (как правило, предполагающая потребление около 45–65 % от точной калорийности за счет углеводов, мене 35 % за счет жира и около 15 % за счет белка, см. табл. 1). Крупные исследования по профилактике СД2 у взрослых показывают, что низкожировое высокоуглеводное питание является эффективным в предотвращении СД2, приводя данные об уменьшении заболеваемости

СД2 на 58 % после примерно трех лет вмешательства и последующего наблюдения [19–23]. С другой стороны, такой диетический подход с ограничением жира и высоким содержанием углеводов, как предполагается, может содействовать гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии, которые могут привести к более быстрому прогрессированию СД2 у предрасположенных лиц [24]. Было высказано предположение, что альтернативные пищевые модели и распределения основных компонентов питания могут способствовать профилактике СД2 за счет снижения постпрандиального уровня глюкозы и инсулина, улучшая метаболизм глюкозы и липидов, а также за счет сохранения функции бета-клеток [24, 25].

Популярной альтернативой низкожировой диеты является питание с очень низким содержанием углеводов (как правило, целью является потребление менее 50 г углеводов в день, см. табл. 1) с высоким или свободным потреблением жира и/или белка (например, диета Аткинса). В систематическом обзоре 2014 г., рассматривавшем влияние различных распределений макроэлементов в диете со сниженной калорийностью при лечении детского и подросткового ожирения [12], три из включенных в обзор исследований (табл. 2) сообщили об улучшении уровней инсулина и/или резистентности к инсулину в группе очень низкоуглеводного питания по сравнению с группой низкожировой диеты сразу после периода активного лечения [27, 28] или при последующем наблюдении [29]. Исследования, продемонстрировавшие преимущества очень низкоуглеводной диеты, как правило, имели лучший показатель методологического качества, больший размер выборки и относились к недавно проведенным исследованиям по сравнению с исследованиями, которые не обнаружили никаких различий между группами питания. Хотя

Таблица 1. Классификация диет на основе содержания углеводов (с изм. Либмана, 2014 [26])

Классификация диет по содержанию углеводов	Количество углеводов	Пример модели питания
Традиционная (высокоуглеводная) диета	45–65 % от общей калорийности	Низкожировая диета, модель «пищевого светофора», диета со стандартным содержанием белка, диета с низким ГИ
Диеты с умеренным снижением количества углеводов	26–44 % от общей калорийности	Периодическое голодание, высокобелковая диета
Низкоуглеводные диеты	51–130 г в день (или около 16–26 % при суточной калорийности 2000 ккал рациона)	Низкоуглеводная диета, Палео-диета
Очень низкоуглеводные диеты [27–29]	Обычно 20–50 г в день или 5–15 % от суточной калорийности	Очень низкоуглеводная диета, очень низкокалорийная диета, диета Аткинса

результаты не согласуются между собой, данные свидетельствуют о том, что могут быть определенные преимущества при использовании очень низкоуглеводной диеты как части подхода к лечению ожирения за счет улучшения гиперинсулинемии по сравнению с традиционным сокращением содержания жира в рационе детей и подростков с ожирением, по крайней мере в краткосрочной перспективе.

Высокобелковое питание против «традиционной» диеты со стандартным содержанием белка (с низким содержанием жира)

Другой популярной альтернативой традиционному низкожировому подходу является диета с умеренным содержанием углеводов и повышенным содержанием белка (как правило, предполагает потребление около 26–44 % от суточной калорийности за счет углеводов, менее 35 % за счет жира и 20–40 % за счет белка). Предполагается, что высокобелковые диеты при-

водят к большей потере веса, вызывая устойчивое чувство сытости, несмотря на отрицательный энергетический баланс, и поддерживая расход энергии, несмотря на снижение массы тела за счет уменьшения потерь нежировой массы [30].

В систематическом обзоре 2014 г., рассматривавшем влияние различных соотношений макронутриентов в диете со сниженной калорийностью при лечении детского и подросткового ожирения [12], шесть исследований сравнивали питание с высоким содержанием белка и «традиционную», стандартную по содержанию белка диету. В большинстве исследований было отмечено улучшение в результате вмешательства массы тела, уровня глюкозы натощак, инсулина натощак, чувствительности к инсулину, уровня липидов крови и артериального давления, но ни в одном исследовании не было обнаружено каких-либо преимуществ одной из двух диет [12]. После этого обзора было опубликовано еще два исследования

с аналогичными результатами [31, 32].

У взрослых в 2012 г. в систематическом обзоре 24 исследований было показано, что питание с повышенным содержанием белка по сравнению с изокалорийной стандартной по количеству белка диетой может привести к большему снижению массы тела (–0,79 кг; 95 % ДИ –1,50...–0,08 кг), жировой массы (–0,87 кг; 95 % ДИ –1,26...–0,48 кг) и уровня триглицеридов (–0,23 ммоль/л; 95 % ДИ –0,33...–0,12 ммоль/л) при меньшей потере нежировой массы и сохранении расхода энергии [33]. Однако изменения уровня глюкозы плазмы натощак, инсулина натощак, артериального давления, уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и Хс-ЛПВП были сходными для обоих диетических подходов [33]. Вместе эти результаты показывают, что увеличение доли белка при сниженной суточной калорийности без одновременно жесткого ограничения пот-

Таблица 2. Результаты исследований, изучавших влияние различных моделей питания на факторы риска СД2 в молодом возрасте

Модель питания	Исследования	Результаты по массе тела	Другие результаты
Очень низкоуглеводная против низкожировой диеты	Gow и соавт., 2014 [12] ¹	Возможные краткосрочные преимущества очень низкоуглеводной диеты	Три исследования из обзора [27–29] сообщили о большем преимуществе очень низкоуглеводной диеты в уменьшении инсулинорезистентности
Высокобелковая против диеты со стандартным содержанием белка	Gow и соавт., 2014 [12] ¹ ; Garnett и соавт., 2014 [31] ² ; Truby и соавт., 2016 [32] ²	Не было обнаружено различий между группами	Не было обнаружено различий между группами
Диета с более низким против более высокого гликемического индекса	Parillo и соавт., 2012 [34] ² ; Iannuzzi и соавт., 2009 [35] ² ; Joslowski и соавт., 2015 [36] ² ; Damsgaard и соавт., 2013 [37] ²	Два исследования [34, 36] сообщили о значимом преимуществе более низкого гликемического индекса	Три исследования [34, 35, 37] сообщили о преимуществе более низкого гликемического индекса для уменьшения инсулинорезистентности
Очень низкокалорийная диета против низкожировой диеты	Figueroa-Colon и соавт., 1993 [38] ² ; Berkowitz и соавт., 2011 [39] ²	Большая краткосрочная потеря массы тела и сохранение мышечной массы при очень низкокалорийной диете [38, 39]	Отсутствие различий между группами вмешательств
Периодическое модифицированное голодание	Нет сведений	Нет сведений	Нет сведений

¹ Систематический обзор, включавший 7 исследований, сравнивавших очень низкоуглеводную диету с низкожировой и 6 исследований по сравнению диет с высоким и стандартным содержанием белка.

² Рандомизированные контролируемые исследования.

ребления углеводов не влияет на возможность низкокалорийной диеты предотвращать развитие СД2 при сравнении со стандартной низкожировой диетой.

Гликемический индекс питания

Гликемический индекс (ГИ) углеводов также является важным диетическим фактором. Диета с более низким ГИ, как правило, относится к сбалансированному питанию, которое включает в себя углеводную пищу, имеющую пониженную гликемическую нагрузку, т.е. продукты/блюда, которые вызывают более медленное повышение уровня глюкозы в крови и имеют более низкое общее содержание углеводов [40]. Интервенционные исследования у взрослых и детей показывают, что диеты, направленные на более низкий ГИ, являются безопасными и эффективными в отношении улучшения секреции инсулина, резистентности к инсулину, массы тела и состава тела [41–45]. В шестимесячном РКИ у детей с ожирением при сравнении гипокалорийных диет с более низким (ГИ: 60) и более высоким (ГИ: 90) гликемическим индексом было отмечено, что окружность талии, Z-показатель ИМТ и инсулинорезистентность были значительно ниже в группе питания с более низким ГИ по сравнению с группой с высоким ГИ [34]. В другом РКИ 26 детей были случайным образом распределены в группы гипокалорийного питания с более низким ГИ (ГИ: 60) либо с более высоким ГИ (ГИ: 90). После шести месяцев инсулинорезистентность значительно снизилась только в группе питания с более низким ГИ (гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR)); более высокий ГИ, базовый уровень: $3,2 \pm 1,6$, 6 месяцев: $3,2 \pm 1,8$, $p = 0,98$; более низкий ГИ, базовый уровень: $3,1 \pm 1,5$, 6 месяцев: $2,4 \pm 1,1$, $p = 0,04$) [35]. Еще в одном РКИ питание с повышенной гликемической нагрузкой было связано с меньшей

потерей массы тела, даже после поправки по полу и пубертатному статусу ($R^2 = 0,11$, $p = 0,007$) [36]. Тем не менее, ассоциация переставала быть значимой после поправки на общую калорийность рациона [36].

Исследование «Диета, ожирение и гены» (DiOGenes) является самым крупным из проведенных к настоящему времени исследований, включившее семьи из 8 стран Европы, которое изучало влияние изменения ГИ и белкового компонента питания на вес и кардиометаболические исходы у детей. Подходящие по критериям родители были рандомизированы в качестве семейной единицы в одну из пяти групп питания: без ограничения калорийности: с низким содержанием белка и низким ГИ, с низким содержанием белка и высоким ГИ, с высоким содержанием белка и низким ГИ, с высоким содержанием белка и высоким ГИ, и контрольное питание (в соответствии с национальными диетическими рекомендациями, среднее содержание белка и нет инструкции по ГИ) [46]. Между диетами с высоким и низким ГИ была запланирована разница в 15 единиц ГИ [46]. Результаты этого исследования показали, что ни ГИ, ни белок не имели изолированного влияния на состав тела у детей в результате питания без ограничения калорийности. Тем не менее комбинация низкого содержания белка с высоким ГИ увеличивала количество жира в организме, в то время как сочетание высокого содержания белка с низким ГИ препятствовало развитию ожирения [47].

Кардиометаболические факторы риска, включая уровень глюкозы натощак, инсулина натощак и индекса НОМА-IR, были оценены у 253 из 817 детей в исследовании DiOGenes. В этой подвыборке у детей, придерживавшихся питания с высоким содержанием белка, было отмечено значимое уменьшение окружности талии и снижение холестерина ЛПНП в сыворотке по сравнению с низкобелковой диетой [37].

Никакого влияния ГИ не было отмечено в этой подвыборке. Тем не менее у детей, которые имели высокую подверженность к вмешательству, окружность талии ($p = 0,004$), диастолическое артериальное давление ($p = 0,007$), среднее артериальное давление ($p = 0,005$), уровень инсулина натощак ($p = 0,013$) и индекс НОМА-IR ($p = 0,016$) были снижены при высоком содержании белка в питании по сравнению с низкобелковой диетой, а уровень инсулина в сыворотке и резистентность к инсулину были меньше при более низком ГИ по сравнению с питанием с более высоким ГИ ($p = 0,04$) [37]. Следует отметить, что дети в исследовании DiOGenes были детьми родителей, которые страдают избыточным весом или ожирением, а также в него были включены дети с нормальной массой тела, которые не были обязательно подвержены повышенному риску развития СД2. Детям не давали рекомендаций по снижению массы тела, но они были обучены возможностям питания в отношении регуляции аппетита [47].

Очень низкокалорийная диета

Очень низкокалорийная диета (ОНКД) представляет собой нестандартный диетический подход, который приобрел популярность благодаря своей ассоциации с быстрой потерей веса. Это очень строгая диета, нацеленная на потребление менее 800 ккал/сут. ОНКД в значительной степени основана на потреблении белка, содержит незаметные жирные кислоты, витамины и минералы при очень низком количестве углеводов (как правило, менее 50 г) и направлена на развитие кетоза [48]. Такое питание предполагает уменьшение размера порций и, следовательно, потребления энергии. Поскольку такому питанию трудно следовать, ОНКД обычно назначается краткосрочно для быстрой потери веса и состоит из заменяющих пищу продуктов

(например, коктейлей, батончиков, супов или десертов) для достижения адекватного питательного состава рациона.

Исследования у подростков с ожирением продемонстрировали, что ОНКД может безопасно вызвать быструю потерю веса в краткосрочной перспективе (от 6 до 15 кг в срок от 3 до 12 недель), сохраняя при этом нежировую (мышечную) массу тела [38, 39, 49]. Исследования также продемонстрировали улучшение показателей артериального давления, уровней общего холестерина, Хс-ЛПВП, Хс-ЛПНП, триглицеридов, инсулина натощак, глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также чувствительности к инсулину [38, 39, 49]. Одно из этих исследований продемонстрировало, что краткосрочное (10 недель) ежедневное соблюдение ОНКД (600–800 ккал/сут) по сравнению с гипокалорийной низкожировой диетой приводило к значительно большему снижению избыточного веса и процентного содержания жира в организме при сохранении нежировой массы тела [38]. В другом исследовании, сравнивавшем ОНКД с низкокалорийной низкожировой диетой, потеря веса была больше в группе ОНКД через 4 месяца, но результат не удерживался через 12 месяцев [39]. Это исследование не продемонстрировало каких-либо различий в кардиометаболических последствиях, включая уровень инсулина, резистентность к инсулину и уровни глюкозы в любой момент времени [39]. Еще в одном исследовании ежедневная ОНКД в среднем в течение 60 дней была эффективна в отношении снижения ИМТ и улучшения HbA_{1c} у подростков с ожирением и СД2 [49].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ОНКД могут быть допустимы у подростков и приводят к быстрой потере веса, улучшению состава тела, а также улучшению профиля метаболических рисков, но возможность поддержания долгос-

рочного результата не ясна. Диета, хотя и строгая, может быть альтернативой медикаментозной терапии или хирургическому вмешательству при лечении подростков с выраженным ожирением. Тем не менее очень низкокалорийные диеты требуют интенсивного врачебного мониторинга, и неясно, дают ли они специфическую выгоду в отношении кардиометаболических последствий сверх преимуществ от потери веса.

Периодическое модифицированное голодание

Ежедневное умеренное ограничение калорийности может оказаться трудным для поддержания, и еще труднее придерживаться ОНКД. Поэтому альтернативой может стать прерывистое модифицированное голодание, известное как диета 5:2, привлекающее в последнее время интерес СМИ и получившее одобрение знаменитостей. Режим такой диеты, как правило, включает в себя от одного до четырех дней «голодания» (или ОНКД) в неделю, когда потребление энергии резко ограничено (как правило, менее 600 ккал), а также от трех до шести дней «питания» в неделю, когда пища потребляется либо по усмотрению пациента без ограничений, либо рацион основан на предписанных принципах здорового питания. Вполне возможно, что периодическое модифицированное голодание, состоящее из более коротких периодов ограничений поступления энергии в сочетании с более длительными периодами ее привычного потребления, может оказаться устойчивее и будет способствовать улучшению приверженности, чем постоянное ежедневное ограничение потребления энергии [50].

У взрослых существуют доказательства того, что периодическое голодание является эффективным в краткосрочной перспективе (от 8 недель до 6 месяцев) у людей с ожирением в отношении потери массы тела

(4–8 %) и жировой массы, а также улучшения чувствительности к инсулину и других факторов риска СД2 [50–60]. Некоторые исследования показывают, что периодическое голодание может быть более эффективным в индуцировании таких улучшений, а не ежедневное ограничение калорийности рациона, из-за общего сокращения потребления энергии [55, 59, 60]. Одно исследование, проведенное у молодых (пременопаузальных) взрослых женщин, выявило, что потеря веса была сходной, но уровень инсулина натощак и резистентность к инсулину были снижены в большей степени в группе периодического голодания по сравнению с группой ежедневного ограничения калорий [60]. Выказываются предположения, что преимущества стратегии периодического модифицированного голодания расширяются за счет снижения риска развития рака и увеличения продолжительности здоровой жизни у взрослых [61]. На сегодняшний день исследования по изучению эффективности периодического модифицированного голодания не проводились у молодых, и выводы из исследований у взрослых не могут быть непосредственно применимы к детской или подростковой популяции.

Обсуждение результатов

Этот обзор подчеркивает важность снижения массы тела у детей и подростков с ожирением, имеющих повышенный риск развития СД2, опираясь на результаты исследований у взрослых, которые показали, что снижение массы тела на 10 % приводит к уменьшению на 80 % заболеваемости СД2 [62]. Помимо потери веса, обсуждаются различные пищевые модели, которые меняют количество и качество углеводов в питании.

Уменьшение количества углеводов в рационе может стать важной стратегией для снижения риска развития СД2 в молодом возрасте за счет продемонстрированного влияния на уро-

Таблица 3. Преимущества и недостатки уменьшения содержания углеводов в питании

Преимущества	Недостатки
Улучшение уровня инсулина натощак, инсулинорезистентности и состояния гликемии вне зависимости от изменения веса	
Может быть достигнуто путем явного ограничения углеводов или изменения пищевой модели	Повышенная усталость может привести к уменьшению желания выполнять физические нагрузки
Способствует уменьшению печеночного жира	Может быть тяжело соблюдать на протяжении длительного времени из-за требуемого сокращения углеводов
Способствует уменьшению воспаления	Снижено поступление клетчатки и фитохимических веществ, если не происходит соответствующего увеличения потребления овощей
Наличие ряда диетических стратегий, предполагающих уменьшение содержания углеводов в рационе, позволяет персонализировать питание для пациента	Необходимо больше исследований для подтверждения возможности использования у молодых
Большее снижение массы тела в краткосрочной перспективе	

вень инсулина натощак, инсулинорезистентность и состояние гликемии независимо от изменения веса (табл. 3). Этого можно достичь за счет назначения диеты, в которой значительно снижено содержание углеводов, как, например, в очень низкоуглеводной или очень низкокалорийной диетах, или изменены виды потребляемой пищи или сама модель питания, как, например, в диете со сниженным ГИ или при периодическом голодании, которые в конечном счете уменьшают гликемическую нагрузку питания.

Недавний обзор исследований у взрослых также показывает важную роль уменьшения углеводов в рационе для лечения СД2 [63]. Фактически этот обзор настоятельно рекомендует пересмотр диетических рекомендаций, а также того, что диета с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов применяется для профилактики и лечения СД2, представив 12 пунктов веских доказательств на основании данных различных исследований, почему питание со сниженной долей углеводов будет более выгодным. Тем не менее имеющиеся в настоящее время руководства предписывают назначение низкожировой высокоуглеводной диеты, основываясь на результатах крупнейших исследований по профилактике СД2 у взрослых, которые продемонстрировали, что такое питание высокоэффективно в предотвращении развития СД2 по сравнению с отсутствием лечения [19–23]. Исследования такого же качества и величины еще не проводились в отношении диети-

ческих вмешательств, предполагающих снижение количества углеводов в питании, что затрудняет внесение таких низкоуглеводных диет в рекомендации.

Идея назначить человеку с инсулинорезистентностью или преддиабетом диету со сниженным количеством углеводов представляется интуитивно понятной. Предположительно питание с высоким содержанием углеводов у таких людей окажет дополнительное давление на уже напряженную систему, что будет приводить к повышению уровня глюкозы и инсулина в течение дня [26]. В конечном счете это может predispose к дальнейшим нарушениям липидного спектра крови и артериальной гипертензии, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний наряду с СД2.

Полученные в исследованиях у взрослых доказательства позволяют предположить, что чем больше ограничение углеводов, тем больше происходит улучшение факторов риска СД2 [64]. Как было описано выше, питание с повышенным содержанием белка и долей углеводов 35–50 % положительно не влияло на инсулинорезистентность и состояние гликемии у детей и подростков по сравнению со стандартной белковой диетой с содержанием углеводов в пределах от 50 до 60 %. Это говорит о том, что может потребоваться уменьшение содержания углеводов ниже 35 % от суточной калорийности для реализации положительного эффекта в отношении факторов риска.

Одним из предполагаемых механизмов эффекта низкоуглевод-

ной диеты на профилактику СД2 является влияние на содержание липидов в печени. Исследования у подростков показали, что независимо от общей и висцеральной жировой ткани, печеночный жир ассоциирован с нарушением регуляции глюкозы, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [65, 66]. Накопление жира в печени приводит к увеличению его транспорта ко всем тканям организма, включая поджелудочную железу, что сказывается на островковых клетках поджелудочной железы и в конечном счете подавляет функцию бета-клеток [67]. Снижение гликемической нагрузки пищи может способствовать уменьшению печеночного жира за счет снижения постпрандиальной гликемии и уровней инсулина, что приводит к меньшему поглощению глюкозы печенью и уменьшению накопления липидов в печени [24, 25, 68].

Другим механизмом может быть уменьшение воспаления, достигаемое за счет снижения потребления углеводов. В частности, в исследовании DiOGenes основным результатом у взрослых участников было значительное уменьшение воспалительного маркера высокой чувствительности С-реактивного белка только в группе диеты с более низким гликемическим индексом, независимо от содержания белка и изменения массы тела [69]. Предполагается, что этот результат связан со снижением уровня постпрандиальной гликемии, достигаемой за счет питания с более низким гликемическим индексом, поскольку, как известно, глюкоза стимулирует

экспрессию воспалительных генов с помощью эпигенетических механизмов [70–72].

Процесс образования кетонных тел, как при очень низкоуглеводной диете или очень низкокалорийной диете, может также влиять на изменения в инсулинорезистентности и/или состоянии гликемии. Предполагается, что кардиометаболические преимущества кетогенной диеты связаны с потерей веса. Тем не менее как во взрослых, так и в педиатрических исследованиях было продемонстрировано, что влияние на кардиометаболические исходы более выражено при кетогенной диете по сравнению с другими видами диет, даже при аналогичной потере массы тела [27–29, 73]. Механизмы недостаточно хорошо изучены, но было показано, что кетогенные диеты специфически изменяют экспрессию генов, которые могут непосредственно влиять на секрецию инсулина, чувствительность к инсулину, а также регулирование уровня глюкозы независимо от изменения массы тела [74–76]. Кетонные тела в моче были обнаружены у участников исследований, не нацеленных на кетоз и не предписывавших содержание углеводов в питании, соответствующее образованию кетонных тел, в том числе при модели периодического голодания [58, 60, 77]. Это говорит о том, что преимущества кетоза могут быть достигнуты даже при назначении более умеренного ограничения потребления углеводов.

Существуют негативные аспекты, связанные с уменьшением содержания углеводов в питании, которые следует учитывать при принятии решения о том, какой тип диеты следует назначить пациенту (табл. 3). Было показано, что назначение очень низкоуглеводной диеты приводит к усилению чувства усталости у взрослых мужчин [78]. Предполагается, что это может привести к снижению стремления к выполнению физических нагрузок, особенно у молодых людей с из-

быточным весом и ожирением. Этот аспект следует особо учитывать у людей, которые имеют или планируют высокий уровень физической активности как часть программы по снижению веса. Также это может стать проблемой на этапе поддержания результата снижения массы тела в связи с доказанной пользой регулярных физических нагрузок.

Некоторым людям может быть трудно длительно соблюдать очень низкокалорийную диету из-за требуемого ограничения углеводов в пище. В то время как ограничение и запрет определенных продуктов на ранней стадии может помочь в соблюдении диеты из-за ограниченного выбора пищи, этот же самый аспект ведет к переяданию, и в результате к неспособности продолжать следовать диете, что может вызывать повторный набор веса. Это подтверждается результатами систематического обзора, в котором было продемонстрировано, что у молодых людей в краткосрочной перспективе очень низкоуглеводная диета приводит к большей потере массы тела по сравнению с питанием с высоким содержанием углеводов, однако в долгосрочной перспективе значимых различий обнаружено не было, вероятно, из-за возможного перехода к более типичному потреблению углеводов [12].

Другая проблема ограничения потребления углеводов заключается в том, что без достаточного увеличения потребления овощей происходит уменьшение поступления клетчатки и фитохимических веществ. Снижение потребления клетчатки, в частности, может повысить риск желудочно-кишечных расстройств. Тем не менее пищи, содержащей эти нутриенты, такой как цельнозерновые продукты, бобовые, фрукты и овощи, как правило, не хватает в западной диете. Аналогичным образом потребление продуктов с меньшим гликемическим индексом не обязательно представляет со-

бой прием более здоровой пищи, поскольку считается, что мороженное, пирожные и картофельные чипсы имеют низкий ГИ. Кроме того, ГИ пищи может варьировать у разных людей и не может быть напрямую применим к детям и подросткам, имеющим высокий риск СД2 [79].

Дополнительной проблемой является трудность определения того, какие дети и подростки подвержены наибольшему риску развития СД2. Для целей данного обзора имеющими высокий риск признаны дети и подростки с ожирением. Тем не менее можно предположить, что молодые люди с инсулинорезистентностью и/или преддиабетом имеют более высокий риск, поскольку существует мнение о том, что в молодом возрасте переход от инсулинорезистентности к преддиабету и СД2 происходит довольно быстро [80]. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения скорости и характера такой прогрессии. Кроме того, несоответствия в полученных результатах могут быть обусловлены различиями в генетическом фоне отдельных лиц или групп во включенных в обзор исследованиях. Однако это не было изучено в настоящем обзоре.

Необходимы дополнительные интервенционные исследования более высокого качества у молодежи, чтобы определить связь между потреблением углеводов и снижением риска развития СД2. Однако если такая ассоциация будет очевидна, существует несколько стратегий питания, которые могли бы быть использованы для достижения питания со сниженным содержанием углеводов, в том числе очень низкоуглеводная диета, очень низкокалорийная диета, питание со сниженным гликемическим индексом и периодическое голодание. Этот массив вариантов питания позволит практикующим врачам предложить ряд диетических стратегий для молодых людей с повышенным риском развития СД2. Следовательно, питание можно

будет персонализировать в зависимости от предпочтений пациента и соответствия клинической ситуации.

Выводы

Проведено ограниченное число исследований питания у молодых людей, которые оценивали факторы риска СД2 и сравнивали соотношение основных компонентов питания и/или диетические модели. Тем не менее, исходя из имеющейся в настоящее время совокупности доказательств, следует, что питание с более низким содержанием углеводов вне зависимости от пищевой стратегии может быть особенно выгодно для улучшения факторов риска развития СД2 у детей и подростков.

Литература

1. Fazeli Farsani S., van der Aa M.P., van der Vorst M.M., et al. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: A systematic review and evaluation of methodological approaches // *Diabetologia* 2013, 56, 1471–1488.
2. Kitagawa T., Owada M., Urakami T., Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat // *Clin. Pediatr.* 1998, 37, 111–115.
3. Constantino M.I., Molyneux L., Limacher-Gisler F., et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: Type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes // *Diabetes Care* 2013, 36, 3863–3869.
4. Today Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type2 diabetes: The TODAY clinical trial // *Diabetes Care* 2013, 36, 1735–1741.
5. Today Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial // *Diabetes Care* 2013, 36, 1772–1774.
6. Search for Diabetes in Youth Study Group. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: A pilot study // *Diabetes Care* 2013, 36, 3903–3908.
7. Mayer-Davis E.J., Davis C., Saadine J., et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: A pilot study // *Diabet. Med.* 2012, 29, 1148–1152.
8. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — An IDF consensus report // *Pediatr. Diabetes* 2007, 8, 299–306.
9. Ho M., Garnett S.P., Baur L., et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: Systematic review with meta-analysis // *Pediatrics* 2012, 130, e1647–e1671.
10. Oude Luttikhuis H., Baur L., Jansen H., et al. Interventions for treating obesity in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009.
11. Collins C.E., Warren J., Neve M., et al. Measuring effectiveness of dietetic interventions in child obesity: A systematic review of randomized trials // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006, 160, 906–922.
12. Gow M.L., Ho M., Burrows T.L., et al. Impact of dietary macronutrient distribution on BMI and cardiometabolic outcomes in overweight and obese children and adolescents: A systematic review // *Nutr. Rev.* 2014, 72, 453–470.
13. Epstein L.H., Wing R.R., Koeske R., Valoski A. Effects of diet plus exercise on weight change in parents and children // *J. Consult. Clin. Psychol.* 1984, 52, 429–437.
14. Saelens B.E., Sallis J.F., Wilfley D.E., et al. Behavioral weight control for overweight adolescents initiated in primary care // *Obes. Res.* 2002, 10, 22–32.
15. Reinehr T., Schaefer A., Winkel K., et al. An effective lifestyle intervention in overweight children: Findings from a randomized controlled trial on “Obeldicks light” // *Clin. Nutr.* 2010, 29, 331–336.
16. Nemet D., Barzilay-Teeni N., Eliakim A. Treatment of childhood obesity in obese families // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008, 21, 461–467.
17. Ben Ounis, O., Elloumi M., Zouhal H., et al. Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory marker sand IGF-1/IGFBP-3 in obese children // *Ann. Nutr. Metab.* 2010, 56, 260–266.
18. Balagopal P., Bayne E., Sager B., et al. Effect of lifestyle changes on whole-body protein turnover in obese adolescents // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003, 27, 1250–1257.
19. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 393–403.
20. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1343–1350.
21. Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M., et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study // *Lancet* 2006, 368, 1673–1679.
22. Lindstrom J., Louheranta A., Mannelin M., Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity // *Diabetes Care* 2003, 26, 3230–3236.
23. Hamman R.F., Wing R.R., Edelstein S.L., et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes // *Diabetes Care* 2006, 29, 2102–2107.
24. Buyken A.E., Mitchell P., Ceriello A., Brand-Miller J. Optimal dietary approaches for prevention of type 2 diabetes: A life-course perspective // *Diabetologia* 2010, 53, 406–418.
25. Abete I., Astrup A., Martinez J.A., et al. Obesity and the metabolic syndrome: Role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance // *Nutr. Rev.* 2010, 68, 214–231.
26. Liebman M. When and why carbohydrate restriction can be a viable option // *Nutrition* 2014, 30, 748–754.
27. Krebs N.F., Gao D., Gralla J., et al. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents // *J. Pediatr.* 2010, 157, 252–258.
28. Kirk S., Brehm B., Saelens B.E., et al. Role of carbohydrate modification in weight management among obese children: A randomized clinical trial // *J. Pediatr.* 2012, 161, 320–327.
29. Demol S., Yackobovitch-Gavan M., Shalitin S., et al. Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high-carbohydrate low-fat diets in the treatment of obesity in adolescents // *Acta Paediatr.* 2009, 98, 346–351.
30. Westerterp-Plantenga M.S., Lemmens S.G., Westerterp K.R. Dietary protein — Its role in satiety, energetics, weight loss and health // *Br. J. Nutr.* 2012, 108, S105–S112.
31. Garnett S.P., Gow M.L., Ho M., et al. Improved insulin sensitivity and body composition, irrespective of macronutrient intake, after a 12 month intervention in adolescents with pre-diabetes, RESIST a randomised control trial // *BMC Pediatr.* 2014, 14, 289.
32. Truby H., Baxter K., Ware R.S., et al. A randomized controlled trial of two different macronutrient profiles on weight, body composition and metabolic parameters in obese adolescents seeking weight loss // *PLoS ONE* 2016, 11, e0151787.
33. Wycherley T.P., Moran L.J., Clifton P.M., et al. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 96, 1281–1298.
34. Parillo M., Licenziati M.R., Vacca M., et al. Metabolic changes after a hypocaloric, low-glycemic-index diet in obese children // *J. Endocrinol. Investig.* 2012, 35, 629–633.
35. IannuzziA., Licenziati M.R., Vacca M., et al. Comparison of two diets of varying glycemic index on carotid subclinical atherosclerosis in obese children // *Heart Vessels* 2009, 24, 419–424.
36. Joslowski G., Halim J., Goletzke J., et al. Dietary glycemic load, insulin load, and weight loss in obese, insulin resistant adolescents: RESIST study // *Clin. Nutr.* 2015, 34, 89–94.
37. Damsgaard C.T., Papadaki A., Jensen S.M., et al. Higher protein diets consumed ad libitum improve cardiovascular risk markers in children of overweight parents from eight European countries // *J. Nutr.* 2013, 143, 810–817.
38. Figueroa-Colon R., von Almen T.K., Franklin F.A., et al. Comparison of two hypocaloric diets in obese children // *Am. J. Dis. Child.* 1993, 147, 160–166.

39. Berkowitz R.I., Wadden T.A., Gehrman C.A., et al. Meal replacements in the treatment of adolescent obesity: A randomized controlled trial // *Obesity* 2011, 19, 1193–1199.
40. Brand-Miller J., McMillan-Price J., Steinbeck K., Caterson I. Dietary glycemic index: Health implications // *J. Am. Coll. Nutr.* 2009, 28, 446S–449S.
41. Davis J.N., Ventura E.E., Shaibi G.Q., et al. Reduction in added sugar intake and improvement in insulin secretion in overweight Latina Adolescents // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2007, 5, 183–193.
42. Brand-Miller J., Hayne S., Petocz P., Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Care* 2003, 26, 2261–2267.
43. Kong A.P., Chan R.S., Nelson E.A., Chan J.C. Role of low-glycemic index diet in management of childhood obesity // *Obes. Rev.* 2011, 12, 492–498.
44. Gellar L., Nansel T.R. High and low glycemic index mixed meals and blood glucose in youth with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance // *J. Pediatr.* 2009, 154, 455–458.
45. Abete I., Parra D., Martinez J.A. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response // *Clin. Nutr.* 2008, 27, 545–551.
46. Larsen T.M., Dalskov S.M., van Baak M., et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance // *NEJM* 2010, 363, 2102–2113.
47. Papadaki A., Linardakis M., Larsen T.M., et al. The effect of protein and glycemic index on children's body composition: The DiOGenes randomized study // *Pediatrics* 2010, 126, E1143–E1152.
48. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults, Adolescents and Children in Australia, 2013. Available online: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/n57> (accessed on 21 August 2015).
49. Willi S.M., Martin K., Datko F.M., Brant B.P. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet // *Diabetes Care* 2004, 27, 348–353.
50. Varady K.A., Bhutani S., Church E.C., Klempel M.C. Short-term modified alternate-day fasting: A novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 90, 1138–1143.
51. Bhutani S., Klempel M.C., Berger R.A., Varady K.A. Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate-day fasting involve adipose tissue modulations // *Obesity* 2010, 18, 2152–2159.
52. Bhutani S., Klempel M.C., Kroeger C.M., et al. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans // *Obesity* 2013, 21, 1370–1379.
53. Klempel M.C., Kroeger C.M., Varady K.A. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet // *Metabolism* 2013, 62, 137–143.
54. Kroeger C.M., Klempel M.C., Bhutani S., et al. Improvement in coronary heart disease risk factors during an intermittent fasting/calorie restriction regimen: Relations hip to adipokine modulations // *Nutr. Metab.* 2012, 9, 98.
55. Varady K.A., Bhutani S., Klempel M.C., Lamarche B. Improvements in LDL particle size and distribution by short-term alternate day modified fasting in obese adults // *Br. J. Nutr.* 2011, 105, 580–583.
56. Varady K.A., Hudak C.S., Hellerstein M.K. Modified alternate-day fasting and cardioprotection: Relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake // *Metabolism* 2009, 58, 803–811.
57. Ash S., Reeves M.M., Yeo S., et al. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: A randomised trial // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003, 27, 797–802.
58. Johnson J.B., Summer W., Cutler R.G., et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma // *Free Radic. Biol. Med.* 2007, 42, 665–674.
59. Harvie M., Wright C., Pegington M., et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women // *Br. J. Nutr.* 2013, 110, 1534–1547.
60. Harvie M.N., Pegington M., Mattson M.P., et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women // *Int. J. Obes.* 2011, 35, 714–727.
61. Brandhorst S., Choi I.Y., Wei M., et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and health span // *Cell Metab.* 2015, 22, 86–99.
62. Grams J., Garvey W.T. Weight loss and the prevention and treatment of type 2 diabetes using lifestyle therapy, pharmacotherapy, and bariatric surgery: Mechanisms of action // *Curr. Obes. Rep.* 2015, 4, 287–302.
63. Feinman R.D., Pogozelski W.K., Astrup A., et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base // *Nutrition* 2015, 31, 1–13.
64. Volek J.S., Feinman R.D. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction // *Nutr. Metab.* 2005, 2, 31.
65. Cali A.M., de Oliveira A.M., Kim H., et al. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: Is there a link? // *Hepatology* 2009, 49, 1896–1903.
66. D'Adamo E., Cali A.M., Weiss R., et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents // *Diabetes Care* 2010, 33, 1817–1822.
67. Al-Khalifa A., Mathew T.C., Al-Zaid N.S., et al. Therapeutic role of low-carbohydrate ketogenic diet in diabetes // *Nutrition* 2009, 25, 1177–1185.
68. Lang V., Bornet F.R., Vaugelade P., et al. Euglycemic hyperinsulinemic clamp to assess posthepatic glucose appearance after carbohydrate loading // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 69, 1183–1188.
69. Gogebakan O., Kohl A., Osterhoff M.A., et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: The diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: A randomized, controlled trial // *Circulation* 2011, 124, 2829–2838.
70. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation // *Diabetologia* 2010, 53, 10–20.
71. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C., et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail // *Diabetes* 2009, 58, 1229–1236.
72. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D., et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia // *J. Exp. Med.* 2008, 205, 2409–2417.
73. Volek J.S., Phinney S.D., Forsythe C.E., et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet // *Lipids* 2009, 44, 297–309. [CrossRef] [PubMed]
74. Okuda T., Morita N. A very low carbohydrate ketogenic diet increases hepatic glycosphingolipids related to regulation of insulin signaling // *J. Funct. Foods* 2016, 21, 70–74.
75. Badman M.K., Kennedy A.R., Adams A.C., et al. A very low carbohydrate ketogenic diet improves glucose tolerance in ob/ob mice independently of weight loss // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009, 297, E1197–E1204.
76. Clifton P., Carter S., Headland M., Keogh J. Low carbohydrate and ketogenic diets in type 2 diabetes // *Curr. Opin. Lipidol.* 2015, 26, 594–595.
77. Heilbronn L.K., Smith S.R., Martin C.K., et al. Alternate-day fasting in nonobese subjects: Effects on body weight, body composition, and energy metabolism // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 81, 69–73.
78. White A.M., Johnston C.S., Swan P.D., et al. Blood ketones are directly related to fatigue and perceived effort during exercise in overweight adults adhering to low-carbohydrate diets for weight loss: A pilot study // *J. Am. Diet. Assoc.* 2007, 107, 1792–1796.
79. Vega-Lopez S., Ausman L.M., Griffith J.L., Lichtenstein A.H. Interindividual variability and intra-individual reproducibility of glycemic index values for commercial white bread // *Diabetes Care* 2007, 30, 1412–1417.
80. Weiss R., Taksali S.E., Tamborlane W.V., et al. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth // *Diabetes Care* 2005, 28, 902–909.