

*Черняк А.Я., Петров И.М., Медведева И.В.*

## **Возможности медикаментозной коррекции постпрандиальных нарушений у больных с метаболическим синдромом**

ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

*Chernyak A.Y., Petrov I.M., Medvedeva I.V.*

### **Postprandial disorders medical correction abilities in patients with metabolic syndrome**

#### **Резюме**

Цель: оценить возможности коррекции постпрандиальных нарушений метаболических параметров у больных с метаболическим синдромом назначением омега-3 ПНЖК и акарбозы. Материалы и методы: обследовано 115 больных с метаболическим синдромом относящихся к организованной популяции работников газоперерабатывающей отрасли (г. Сургут ОАО «Газпром Переработка»), у 55 из которых, метаболический синдром ассоциировался с нарушенной толерантностью к глюкозе. Основные результаты: Постпрандиальные изменения у пациентов с МС на фоне назначения 1 г омега-3 ПНЖК в сутки на протяжении 12 недель характеризуются более низкой концентрацией атерогенных фракций липидов (ХС, ЛПНП, ТГ), уменьшением коэффициента атерогенности, концентрации инсулина и значимо более высоким приростом диаметра плечевой артерии. Постпрандиальные изменения метаболических параметров у пациентов с МС в ассоциации с нарушениями углеводного обмена, на фоне назначения акарбозы 300 мг/сут на протяжении 12 недель характеризуются менее выраженным ростом инсулинорезистентности и концентрации маркеров системного воспаления (СРБ и ИЛ-6), на фоне менее выраженного снижения поток-зависимой вазодилатации и отсутствием различий в динамике роста атерогенности липидного профиля. Заключение: Научно обоснована эффективность назначения омега-3 ПНЖК у больных с метаболическим синдромом для коррекции липидного профиля и эндотелиальной дисфункции и акарбозы 300 мг/сут пациентам с МС и НТГ для снижения инсулинорезистентности, концентрации маркеров системного воспаления и повышения вазодилатирующей функции эндотелия в постпрандиальный период, в комплексе с немедикаментозным вмешательством на протяжении 12 недель.

**Ключевые слова:** ПНЖК, акарбоза, маркеры воспаления, эндотелий, постпрандиальный период

#### **Summary**

Aim: to estimate postprandial disorders medical correction abilities in patients with metabolic syndrome with  $\omega$ -3 fatty acids and acarbose. Materials and methods. 115 patients with metabolic syndrome, organized population of gas processing workers, have been investigated (Surgut city LLC "Gazprom Pererabotka"). 55 of them had MS associated with impaired glucose tolerance. Results: Postprandial variations in patients with MS who received 1g. of  $\omega$ -3 fatty acids per day during 12 weeks, are characterized with less concentration of atherogenic lipid fractions (TC, LDL, TG), atherogeneity coefficient reduction, insulin plasma level and significant increase of brachial arteria diameter. Postprandial variations in patients with MS in associated with glucose metabolism impairment who received 300 mg of acarbose per day during 12 weeks are characterized with less insulin resistance and system inflammation markers (C-RP, IL-6) increase accompanied with less flow – dependent vasodilatation and no differences in lipid profile atherogeneity growth. Conclusion. We proved  $\omega$ -3 fatty acids efficacy in patients with metabolic syndrome for lipid profile correction and endothelial dysfunction, and 300 mg per day of acarbose in patients with MS and GTI for insulin resistance, system inflammation markers reduction, and vasodilatation endothelium function increase in postprandial period together with medical treatment during 12 weeks.

**Key words:**  $\omega$ -3 PUFA, inflammation markers, acarbose, postprandial period

## Введение

По современным представлениям после каждого приема пищи в организме человека формируются сдвиги характеризуются гипергликемией, накоплением свободных радикалов с активацией окислительного стресса, ростом содержания маркеров воспаления, гипертриглицеридемией, гиперкоагуляцией и повышением активности симпатоадреналовой системы [1, 2]. На фоне этого, особое место отводится постпрандиальным изменениям активности эндотелия, что способствовало появлению термина «постпрандиальный дисметаболизм», характеризующего совокупность вышеуказанных нарушений и рассматриваемых в качестве независимых предикторов сердечно-сосудистых событий [3, 4, 5].

Одним из основных лекарственных средств, способным нивелировать постпрандиальную гликемию у пациентов с нарушениями углеводного обмена является акарбоза, препятствуя всасыванию углеводов в просвете тонкого кишечника [6]. Кроме этого, показано, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), снижают уровень триглицеридов (ТТ) после еды от 16% до 40%, а также уменьшает степень выраженности макрососудистых и микрососудистых нарушений у больных сахарным диабетом [7, 8].

В аспекте того, что высокий уровень индекса массы тела (ИМТ) является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а вмешательства по изменению образа жизни для снижения веса эффективны только в краткосрочной перспективе, тогда как большинство препаратов для похудения малоэффективны, или имеют низкий профиль безопасности, поиск медикаментозных средств коррекции ассоциированных с ожирением метаболических сдвигов является весьма перспективным направлением [9, 10, 11].

Таким образом, значительный интерес представляют исследования направленные на изучение возможностей коррекции постпрандиального уровня маркеров системного воспаления и параметров дисфункции эндотелия у больных с метаболическим синдромом (МС), как одних из основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

## Материалы и методы

Отбор пациентов проводился по результатам профилактических осмотров (ООО «Газпром Переработка»), всего обследовано 115 больных с МС, из которых у 60 пациентов нарушений углеводного обмена не отмечалось (1 группа), а у 55 человек МС ассоциировался с нарушенной толерантностью к глюкозе (2 группа). Возраст пациентов 1-й группы составил  $45,4 \pm 7,5$  лет, количество мужчин 65,7% и женщин – 34,3%, средний возраст пациентов 2-й группы -  $45,6 \pm 5,8$  лет, доля мужчин – 63,2% и женщин – 36,8%.

Критерии включения: 1-я группа - окружность талии у мужчин более 94 см, у женщин более 80 см в сочетании с двумя из нижеисследующих параметров: артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт.ст.; повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л; содержание липопротеидов высокой

плотности  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин; повышение уровня липопротеидов низкой плотности  $> 3,0$  ммоль/л; 2-я группа: - дополнительное наличие концентрации глюкозы плазмы натощак  $\square 6,1$  ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы  $\geq 7,8$  ммоль/л, но  $\square 11,1$  ммоль/л. Критерии исключения из исследования: возраст старше 60 лет, ишемическая болезнь сердца, симптоматические варианты артериальной гипертензии, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания почек, тяжелая соматическая патология, отказ от участия в исследовании.

На данном этапе проведены специальные методы исследования, которые включали оценку постпрандиальной динамики концентрации провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-6), содержания инсулина и динамики поток-зависимой вазодилатации.

Далее после рандомизации методом случайной выборки, больные 1-й и 2-й группы были разделены на подгруппы: 1А группа (n=30) получала стандартные рекомендации по основным принципам немедикаментозного лечения абдоминального ожирения (АО) и находилась на сбалансированной, умеренно гипокалорийной диете, редуцированной по жировому компоненту и рафинированным углеводам, с повышением уровня физической активности. Пациентам 1Б группы (n=30) помимо вышеописанных рекомендаций в составе рациона назначался препарат на 90% состоящий из смеси тилловых эфиром омега-3 ПНЖК – (по 1000 мг). Пациенты 2А группы (n=28). Получали рекомендации аналогичные для группы 1А, тогда как пациенты 2Б группы (n=27), кроме вышеописанных рекомендаций по изменению образа жизни получали акарбозу («Глюкобай», фирма «Вауер») в суточной дозе 300 мг, по 100 мг 3 раза в день с основными приемами пищи. Длительность вмешательства у пациентов всех групп составила 12 недель, протокол исследования представлен на рисунке 1.

Сравнительный анализ представленных групп по антропометрическим параметрам и некоторым биохимическим константам представлен в таблице 1. Представленные данные свидетельствуют о сопоставимости сравниваемых групп по антропометрическим параметрам отражающим содержание висцеральной жировой ткани в организме. На фоне этого, у пациентов всех исследуемых групп средние значения концентраций гликозилированного гемоглобина находились в пределах ниже 7%, что свидетельствует об отсутствии эпизодов гипергликемии в последнее время, однако в группе больных МС с НТГ данный параметр значимо превышал параметры контрольной группы ( $p < 0,05$ ). При наличии МС в сочетании с НТГ концентрация инсулина в 1,4 раза выше, чем у пациентов 1-ой группы ( $p < 0,05$ ). Кроме этого, в группах больных МС в сочетании с НТГ концентрация С-пептида в 2 раза выше, чем у больных МС без НУО.

Определение ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, и инсулина в плазме крови проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа (Multiscan) наборами реактивов Bender MedSystems и DRG. Оценка поток-зависимой вазодилатации

Профилактические осмотры на предприятиях газоперерабатывающей отрасли (г. Сургут) 2009-2011 гг. n=960

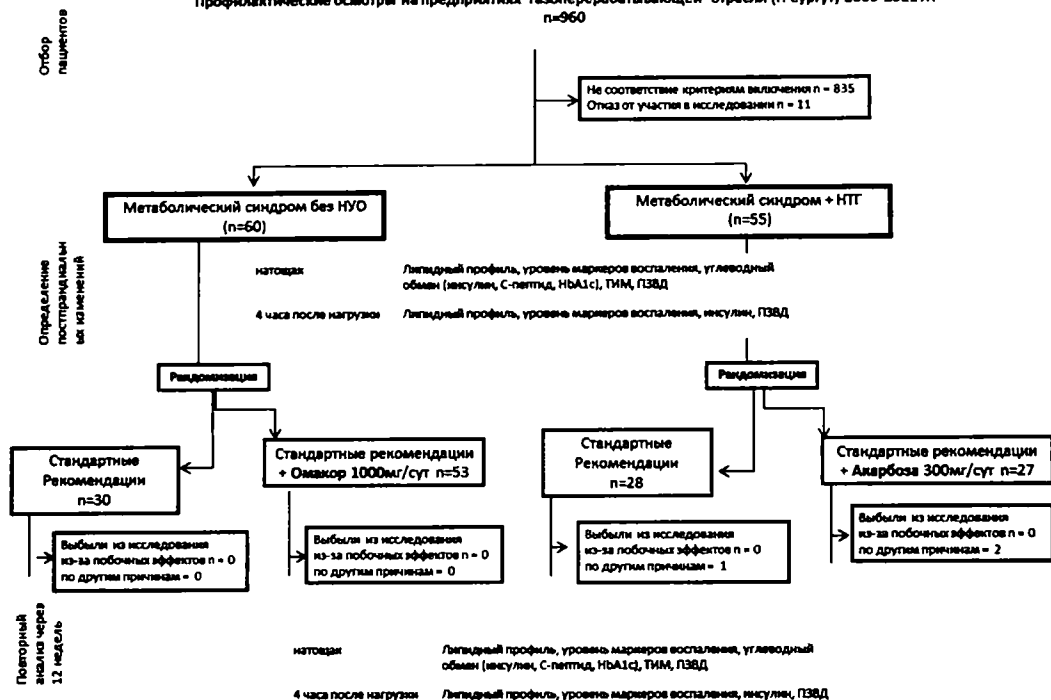


Рисунок 1. Протокол исследования.

ции (ПЗВД) при проведении ультразвукового исследования плечевой артерии, проводилось на аппарате Acuson "Sequoia -512" (USA) с помощью линейного датчика с частотой 7 МГц. За нормальную ПЗВД принимали показатели прироста дилатации артерии на 10 %. Анализ поспрандиальных изменений проводился с использованием однократного пищевого теста, апробированного в Division of Endocrinology Diabetes Bone Diseases The Mount Sinai Medical Center New York [12]. Пищевой тест осуществлялся однократно натощак в 7 часов (вместо завтрака до и через 4 часа после нагрузки производился забор крови для анализа поспрандиальных изменений исследуемых параметров и регистрация динамики ПЗВД. В день проведения пищевой нагрузки отменялся утренний прием коронароактивных препаратов и гипотензивных средств. Энергетическая ценность нагрузки составляла в среднем 610 ккал, макронутриентный состав: 21 г белка, 40 г углеводов, 40 г жира, доля белков - 13,96%, доля жиров - 59,07% и углеводов - 26,97%.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации, от каждого участника получено информированное согласие на использование материалов в научных исследованиях.

Анализ материалов исследования проводился с помощью пакета программ Statistica, версия 6. Непрерывные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения (M±s). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовался непараметрический критерий Mann-

Whitney. При оценке различий распределения ранговых переменных использовался критерий  $\chi^2$ . Сравнение зависимых групп определялось с использованием непараметрического критерия Wilcoxon для парных величин.

## Результаты и обсуждение

Изменения исследуемых параметров в поспрандиальном периоде представлены в таблице 2. Установлено, что в процентном соотношении к исходным значениям у пациентов 1А группы содержание ХС увеличилось на 8,96%, ЛПВП на 7,79%, ТГ на 22,4%, КА на 10,1, инсулина на 34,13%, СРБ на 23,81% ФНО- $\alpha$  на 12,5%, нг/мл и ИЛ-6 на 6,47%. Параллельно с этим отмечено, что через 4 часа после проведения однократной пищевой нагрузки у больных с МС получавших омега-3 ПНЖК (1Б группа) регистрировалось возрастание среднего уровня ХС на 4,45%, содержание ЛПВП снизилось на 1,53%, средняя концентрация ЛПНП увеличилась на 7,59%, ТГ на 20,13%, КА возрос на 7,7% и ИЛ-6 уменьшился на 4,21%, тогда как средние значения содержания инсулина возросли на 26,83% и СРБ на 27,78%.

При сравнительном анализе поспрандиальных изменений метаболических параметров после 12 недель назначения акарбозы установлено, что значимых различий между группами пациентов с МС в сочетании с НТГ получавших немедикаментозное лечение, относительно группы пациентов с дополнительным использованием акарбозы по динамике параметров липидного обмена не регистрировалось. Концентрация ХС в группе 2 А воз-

**Таблица 1. Характеристика антропометрических параметров и некоторых биохимических констант у пациентов исследуемых групп. (M±SD)**

Показатель	МС без нарушений углеводного обмена (n=60)	МС + нарушение толерантности к глюкозе (n=55)
Рост, м	1,7±0,08	1,71±0,1
Масса тела, кг	89,5±14,5	91,7±11,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,5±3,8	31,7±3,2
ОТ, м	0,99±0,06	0,97±0,08
ОБ, м	1,08±0,1	1,1±0,1
ИТБ, Ед	0,87±0,09	0,91±0,1
САД, мм.рт.ст.	128,9±10,6*	129,7±10,4
ДАД мм.рт.ст	79,7±7,5	82,9±6,9
ЧСС уд./мин.	73±5,9	74,1±11,3
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,84	5,69±0,76*
Гликозилированный гемоглобин, %	5,42±0,32	6,02±0,32*
Инсулин, мкмоль/мл	11,2±5,32*	15,9±3,5*
С-пептид, нг/мл	1,98±1,15*	4,1±0,42*
Индекс НОМА, у.е.	2,6±0,93*	4,02±1,01*
С-реактивный белок, г/л	2,02±0,87	1,73±0,54
ФНО-α, нг/мл	4,02±0,82	4,99±0,52*
Интерлейкин-6, нг/мл	1,72±0,72*	2,69±0,83*
Прирост диаметра плечевой артерии, %	8,41±1,78*	6,34±1,8*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой без нарушений углеводного обмена, двусторонний непараметрический U критерий Mann-Whitney.

**Таблица 2. Характеристика изменений метаболических параметров и способности плечевой артерии к дилатации у больных с МС в постпрандиальный период, в зависимости от схемы терапии. (M±SD)**

Показатель	Стандартные рекомендации 1 группа (n=30)		Стандартные рекомендации + Омакор 2 группа (n=30)		Стандартные рекомендации 1 группа (n=27)		Стандартные рекомендации + Акарбоза 2 группа (n=25)	
	исходно	через 4 часа после пищевой нагрузки	исходно	через 4 часа после пищевой нагрузки	исходно	через 4 часа после пищевой нагрузки	исходно	через 4 часа после пищевой нагрузки
ХС, ммоль/л	6,25±1,34	6,81±0,42*	6,07±1,13	6,34±0,65**	6,1±1,34	6,5±0,98	5,93±1,18	6,19±0,94
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,43	1,27±0,32	1,31±0,62	1,29±0,76	1,21±0,49	1,2±0,36	1,22±0,54	1,23±0,47
ТГ, ммоль/л	1,92±0,43	2,35±0,43	1,49±0,49	1,79±0,65*,**	1,6±0,46	2,07±0,87*	1,43±0,46	1,77±0,67*
КА, у.е.	3,96±0,76	4,36±0,91*	3,63±0,9	3,91±0,84*	4,04±0,85	4,42±0,97*	3,86±0,79	4,03±0,75
Глюкоза, ммоль/л	-	-	-	-	5,4±0,89	7,8±1,23*	5,55±0,94	6,87±1,06*,**
Инсулин, мкмоль/мл	10,98±2,76	13,99±3,65*	8,76±4,05	11,11±3,21*,**	13,1±3,65	16,3±4,14*	10,4±2,87	11,9±3,15*,**
СРБ, г/л	2,1±0,86	2,6±0,54*	1,8±0,54	2,3±0,76*	1,53±0,68	2,09±0,82*	1,31±0,34	1,57±0,38*,**
ФНО-α, нг/мл	3,45±0,9	3,8±1,1*	3,54±0,98	3,76±1,0*	4,42±1,03	5,32±1,34*	4,32±1,1	5,18±1,45*
ИЛ-6, пг/мл	1,7±0,85	1,81±0,87	2,14±1,03	2,05±0,87	2,52±0,96	3,57±1,03*	2,31±0,53	2,89±0,89*,**
Прирост диаметра плечевой артерии, %	8,42±1,34	5,4±1,1*	10,7±1,91	8,43±1,91*,**	7,2±1,67	4,96±1,2*	8,1±1,93	6,57±1,37*,**

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными критерий Wilcoxon,

\*\* -  $p < 0,05$  по сравнению с группой получающей стандартные рекомендации, критерий Mann-Whitney.

росла на 6,5%, ЛПВП снизился на 0,8%, содержание ТГ увеличилось на 29,4% и КА на 9,3%. В группе получавшей акарбозу рост аналогичных параметров составил 4,4%, 0,8%, 25,2% и 4,5% соответственно. На фоне этого, концентрация глюкозы и инсулина у пациентов группы 2А возросла на 44,4% и 24,4%, тогда как во 2Б группе рост данных параметров составил 24,1% и 14,4%.

Параллельно с этим отмечено, что через 4 часа после проведения однократной пищевой нагрузки у больных с МС в сочетании с НТГ получавших акарбозу регистрировалось возрастание среднего уровня СРБ на 19,9% и ИЛ-6 на 25,1%, тогда как у пациентов первой группы рост данных параметров составил 36,6% и 41,7% соответственно ( $p < 0,05$ ). По содержанию ФНО- $\alpha$  различий получено не было, содержание данного цитокина увеличилось примерно на 20%. При определении динамики постпрандиальных изменений прироста диаметра плечевой артерии, установлено, что у пациентов 2А группы прирост диаметра плечевой артерии снизился на 31,1%, тогда как у пациентов 2Б группы только на 18,9%.

При определении динамики постпрандиальных изменений ПЗВД, установлено, что у пациентов 1А группы прирост диаметра плечевой артерии (ПА) снизился на 35,87%, тогда как у пациентов 1Б группы только на 21,21%. В группе 2А динамика аналогичных параметров составила 31,11%, тогда как у пациентов 2Б группы - 18,9%.

Сравнивая динамику липидного профиля и усиление инсулинорезистентности в постпрандиальный период у пациентов с метаболическим синдромом на фоне стандартных рекомендаций, обнаружено, что максимально выраженные изменения, регистрируются в группе больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. Многие авторы именно с усилением инсулинорезистентности связывают выраженные нарушения постпрандиально-го метаболизма липидов у пациентов с абдоминальным ожирением [1-3], а гиперинсулинемия рассматривается как основной фактор, детерминирующий липемический ответ на пищевую нагрузку [13].

По данным литературы, рост концентрации маркеров воспаления у обследованных нами пациентов, также связан с изменениями параметров углеводного обмена, именно постпрандиальные колебания концентрации глюкозы напрямую коррелируют с последующим увеличением содержания активных форм кислорода и свободных радикалов. Формирующийся после приема пищи оксидативный стресс является триггером атерогенных изменений, в том числе увеличения концентрации окисленных ЛПНП, активации тонуса симпатической нервной системы, сужения сосудов и повышения тромбогенности [4]. Об активации воспаления свидетельствует обнаруживаемое в постпрандиальный период повышение концентрации С-реактивного белка, цитокинов и эндотелина-1 [5].

На основе огромного практического опыта представленного в результатах многоцентровых исследований, можно с уверенностью констатировать, что большинство людей не склонны к радикальным переменам

в образе жизни и выполнению рекомендаций по ограничению суточной калорийности питания и оптимизации физических нагрузок. Данная тенденция создает предпосылки к необходимости использования медикаментозных средств потенциально влияющих на постпрандиальный «дисметаболизм» у большинства пациентов.

Исследование GISSI показало, что включение в рацион  $\omega$ -3 ПНЖК уменьшает воспаление, что проявляется в снижении уровней циркулирующих провоспалительных цитокинов: ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-6 [14], кроме этого добавки с  $\omega$ -3ПНЖК могут благоприятно влиять на воспаление, липидный профиль плазмы, уровень артериального давления и функционирование митохондрий в кардиомиоцитах [15, 16]. Результаты использования высоких доз ПНЖК (3,4 г / сут) свидетельствуют о возможности улучшения функции эндотелия, возможно, результате изменения синтеза оксида азота, а также уменьшает агрегацию тромбоцитов [17].

На фоне этого, в последнее время появляются данные о положительном влиянии акарбозы на постпрандиальное снижение функции эндотелия у больных с впервые выявленным СД 2 типа (увеличение абсолютных значений диаметра артерии в пределах 2-5%), что касается ранних нарушений углеводного обмена, исследование проведенное у больных с НТГ в сочетании с верифицированной ишемической болезнью сердца также показало благоприятный эффект акарбозы на состояние эндотелиальной функции [18, 19] и скорость прогрессирования утолщения комплекса «интима-медиа».

Полученные нами данные позволяют резюмировать, что курсовое использование омега-3 ПНЖК и акарбозы в большинстве случаев, сопровождается хорошей переносимостью препарата и в комплексе с немедикаментозным вмешательством не только приводит к уменьшению выраженности постпрандиальной гипергликемии, но и сопровождается целым комплексом изменений. Редукция подвергается постпрандиальный рост атерогенности липидного профиля и повышение концентрации провоспалительных цитокинов, на фоне прироста способности эндотелия сосудов к дилатации.

## Заключение

Таким образом, постпрандиальные изменения метаболических параметров на фоне назначения 1 г ПНЖК в сутки на протяжении 12 недель характеризуются более низкой концентрацией атерогенных фракций липидов (ХС, ЛПНП, ТГ), более низким уровнем коэффициента атерогенности, концентрации инсулина и значимо более высоким приростом диаметра плечевой в реактивной пробе с гиперемией. На фоне этого, постпрандиальные изменения метаболических параметров на фоне назначения акарбозы 300 мг/сут на протяжении 12 недель характеризуются менее выраженным ростом инсулинорезистентности и концентрации маркеров системного воспаления (СРБ и ИЛ-6), на фоне значимо менее выраженного снижения ПЗВД и отсутствием различий в динамике роста атерогенности липидного профиля.

Ограничения работы:

Ограничения связаны, в первую очередь, с небольшим числом пациентов, отсутствием плацебо, одноцентровым характером исследования и неслучайным набором пациентов (организованный коллектив). С целью преодоления использована рандомизация больных методом случайных чисел и непараметрические методы статистического анализа с исключением попарных сравнений. ■

**Черняк Анастасия Яковлевна** - к.м.н., директор Сургутского филиала «Югория Мед», **Петров Иван Михайлович** - к.м.н., доцент кафедры госпитальной

терапии ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, **Медведева Ирина Васильевна** - член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Тюмень; Автор ответственный за переписку: **Петров Иван Михайлович**, 625000, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская 54, тел: 89048878155, e-mail: petrovio@ykb@mail.ru.

Работа выполнена при финансовой поддержке медицинской части ОАО «Газпром Переработка» г. Сургут

## Литература:

1. Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4(6):89-96.
2. Черняк А.Я., Петров И.М., Медведева И.В. Влияние акарбозы на постпрандиальный дисметаболизм: результаты открытого рандомизированного исследования. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(3):217-226.
3. Blum S., Aviram M., Ben-Amotz A. Effect of a Mediterranean meal on post-prandial carotenoids, paraoxonase activity and C-reactive protein levels. Ann Nutr Metab. 2006;50:20-24.
4. O'Keefe J.H., Gheewala N.M. Dietary Strategies for Improving Post-Prandial Glucose, Lipids, Inflammation, and Cardiovascular Health. J Am Coll Cardio. 2008;51:249-255.
5. LeBlanc C.J., Horohov D.W., Bauer J.E., Hosgood G., Mauldin G.E. Effects of dietary supplementation with fish oil on in vivo production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. Am J Vet Res. 2008;69:486-493.
6. Чазова И.Е., Мыгчка В.Б., Беленков Ю.Н. Основные результаты программы АПРЕЛЬ. Cons med. 2005;2:18-21.
7. Ouchi N., Shibata R., Walsh K. Targeting adiponectin for cardioprotection. Expert Opin Ther Targets. 2006;10:573-581.
8. Skulas-Ray A. C., Kris-Etherton P.M., et al. Dose-response effects of omega-3 fatty acids on triglycerides, inflammation, and endothelial function in healthy persons with moderate hypertriglyceridemia. Am J Clin Nutr. 2011;93:243-252.
9. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group. Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC) the Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe (DECOD) the Emerging Risk Factor Collaboration (ERFC) the Prospective Studies Collaboration (PSC) The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. PLoS One. 2013;8:65174.
10. Lu Y., Hajifathalian K., Ezzati M., Woodward M., Rimm E.B., Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. Lancet. 2014 15;383:970-83.
11. Петров И.М., С.Е. Ярцев, И.Ф. Шоломов. Влияние образовательных программ на факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в неорганизованной популяции. Уральский медицинский журнал. 2012;12(104):130-135.
12. Stirban A., Nandrea S., et al. n-3 fatty acids on macro- and micro-vascular function in subjects with type 2 diabetes mellitus. Am J Clin Nutr. 2010; 91:808-813.
13. Zick R., Schnitger F. Сахарный диабет: Акарбоза. Руководство для клиницистов. Bayer. Leverkusen, Germany. 2003:80.
14. Lemaitre RN, King IB, Raghunathan TE, Pearce RM, Weinmann S, Knopp RH, et al. Cell membrane trans-fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. Circulation. 2002;105:697-701.
15. Pepe S, McLennan PL. (n-3) Long chain PUFA dose-dependently increase oxygen utilization efficiency and inhibit arrhythmias after saturated fat feeding in rats. J Nutr. 2007;137:2377-2383
16. Петрова Ю.А., Жмуров В.А., Ковальчук Д.Е., Толстоухова Н.В. Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на липидный профиль пациентов с нефротической и смешанной формой хронического гломерулонефрита. Медицинская наука и образование Урала. 2007;2:35-38.
17. Montagnani M, Golovchenko I, Kim I, Koh GY, Goalstone ML, Mundhekar AN, Johansen M, Kucik DF, Quon MJ, Draznin B 2002 Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. J Biol Chem. 2002;27:1794-1799.
18. Koyasu M., Ishii H., Watarai M. et al. Impact of acarbose on carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance or mild type 2 diabetes mellitus: A one-year, prospective, randomized, open-label, parallel-group study in Japanese adults with established coronary artery disease. ClinTher. 2010;32(9):P1610-7.
19. Harano Y., Miyawaki T., Nabiki J. Development of cookie test for the simultaneous determination of glucose intolerance, hyperinsulinemia, insulin resistance and postprandial dyslipidemia. Endocr J. 2006;53(2):173-80.