

Крамарова В.Н., Тиравська Ю.В.

Корекція тромбоцитарної ланки гемостазу в пацієнтів з метаболічним синдромом шляхом дієтичного харчування

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Kramarova V.N., Tyravska Yu.V.

Correction of the platelet link of hemostasis in patients with metabolic syndrome through dietary nutrition

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

yuliya_tyravska@ukr.net

Вступ

Метаболічний синдром (далі – МС) є однією з найбільш актуальних медичних проблем сучасності, оскільки він значно підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу (далі – ЦД2), а також має тісний зв'язок з порушеннями тромбоцитарного гемостазу. МС характеризується наявністю таких компонентів, як абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія, підвищений артеріальний тиск (далі – АТ) [1].

Нормалізація гемостатичних процесів є важливим складником у терапії пацієнтів із МС, оскільки порушення тромбоцитарної ланки гемостазу призводять до серцево-судинних ускладнень, як-от інсульт чи інфаркт міокарда. Тромбоцитарна ланка гемостазу є складною системою, яка забезпечує зупинку кровотечі, однак за надмірної активації тромбоцитів і їх агрегації зростає ризик утворення тромбів, що може стати причиною ішемічних подій. У пацієнтів з МС спостерігається підвищена агрегація тромбоцитів (АТр), що зумовлено інсулінорезистентністю, запальними процесами [2].

Одним з перспективних напрямів корекції тромбоцитарної ланки гемостазу є дієтичне харчування. Збалансоване харчування може значно впливати на зниження рівня АТр, АТ, поліпшення ліпідного профілю та нормалізацію рівня глюкози в крові, інсуліну, що сприяє покращенню функції ендотелію судин і зменшенню ризику розвитку серцево-судинних захворювань [3].

З-поміж найбільш вивчених є дієта, багата на мононенасичені та поліненасичені жирні кислоти з обмеження насичених жирів [4]. Показана ефективність дієт з обмеженням вуглеводів [5]. Проте даних про вплив низьковуглеводних дієт на гемостаз наразі недостатньо [6].

Мета дослідження – вивчити вплив дотримання низьковуглеводної дієти на тромбоцитарну ланку гемостазу в пацієнтів із МС (підвищеним АТ та індексом маси тіла (далі – ІМТ), інсулінорезистентністю),

а також оцінити перебіг захворювання на тлі дотримання цієї дієти.

Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 76 пацієнтів віком від 27 до 64 років (59,3 (29,8–62,2)), з МС (АГ, підвищеним ІМТ та гіперінсулінемією). Письмову інформовану згоду отримано від кожного учасника після схвалення біоетичною комісією.

Пацієнтів було розділено на дві групи: 26 пацієнтів (контрольна група 1) отримували стандартну антигіпертензивну терапію; 50 пацієнтам (основна група 2) була призначена низьковуглеводна дієта (обмеження вуглеводів до 250 г на добу) на 12 тижнів на додаток до стандартної терапії.

Проводилося вимірювання систолічного та діастолічного АТ, розраховували ІМТ, визначали глюкозу крові натще, базальний рівень інсуліну, АДФ-, ристоцетин-індуковану АТр перед початком дослідження та через 12 тижнів.

Пацієнти групи 1 (контрольна група) отримували стандартну антигіпертензивну терапію, рекомендовано дотримуватися здорового способу життя. 50 пацієнтам групи 2 (основна група) призначено додатково до стандартної антигіпертензивної терапії та дотримання здорового способу життя дієту з обмеженням вуглеводів до 250 г на добу впродовж 12 тижнів. Контроль вмісту вуглеводів у раціоні проводився за таблицями підрахунку вуглеводів. Компенсація кількості споживання калорій на добу проводилася завдяки більшому споживанню жирів і білків.

Стандартна антигіпертензивна терапія залежно від індивідуальних особливостей пацієнтів містила інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), іноді з діуретиком або ІАПФ з блокатором кальцієвих каналів (БКК) або БРА з БКК, бета-адреноблокатором, статином та антиагрегантом. Контроль ефективності терапії проводився шляхом вимірюванням денного офісного АТ.

До критерії виключення пацієнтів з дослідження зараховували застійну серцеву недостатність II–III стадії, вади серця, порушення ритму та провідності серця, хронічні захворювання в період загострення, ендокринні захворювання (крім ЦД 2), захворювання крові, активну інфекцію, значне порушення функції печінки, нирок, злоякісне новоутворення, хірургічне втручання протягом шести місяців, травму, інфаркт міокарда або інсульт.

ІМТ розраховувався за формулою: вага (кг) / зріст (м²). Харчовий статус пацієнтів визначали за критеріями ВООЗ: недостатня вага (менше 18,5 кг/м²), нормальна (18,5–24,9 кг/м²), надмірна вага (25,0–29,9 кг/м²), ожиріння I (30,0–34,9 кг/м²), II (35,0–39,9 кг/м²), III (понад 40,0 кг/м²). Вимірювання АТ проводили за стандартним протоколом. Для пацієнтів використовували відповідні розміри манжети АТ.

Зразки цільної крові набирали шляхом флєботомії в пробірку із цитратом натрію (38 г/л у співвідношенні 9:1 об./об.) і центрифугували. Базальний рівень інсуліну крові вимірювали за допомогою стандартного набору RIO-INS-PG-125I радіоімуннологічним методом. Рівень глюкози в крові визначали за допомогою глюкозооксидази. АТр досліджували спектрофотометричним методом Борна на агрегометрі Thrombite. Використовували такі індуктори агрегації, як династрієва сіль аденозин-5-дифосфату (далі – АДФ) у концентрації 2,0·10⁶ М (Sigma-Aldrich / Merck, Канада), ристоцетин у концентрації 0,8 мг/мл.

Обробка даних. Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичної програми SPSS (version 22.0, IBM Corp, USA). Розподіл даних перевіряли тестом Шапіро-Уїлка. Категоріальні змінні представлені як абсолютні числа (%), числові – медіана (IQR). Застосовували критерій Краскела-Уоліса або Хі² для порівняння непов'язаних вибірок і критерій Мана-Уїтні. Для порівняння двох пов'язаних вибірок застосовували критерій Вілкоксона. Значення P < 0,05

вважалося статистично значущим. Учасники були випадковим чином розподілені за простими процедурами рандомізації (комп'ютеризовані випадкові числа) до 1-ї чи 2-ї групи лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

Первинні характеристики пацієнтів наведено в таблиці 1. Досліджувані групи зіставні за віком, статтю, ІМТ, рівнем АТ, глюкози натще, базального інсуліну, АТр з АДФ, АТр з ристоцетином.

В обох групах після 12 тижнів лікування зафіксовано статистично значуще зниження АТ до рівня нормалізації (табл. 2).

У Табл. 3 представлені показники ІМТ, рівня глюкози натще та рівня базального інсуліну в групах дослідження до лікування та через 12 тижнів. На тлі лікування в групах не виявлено статистично значущих змін ІМТ та глюкози натще, водночас у групі 2 зафіксовано статистично значущого зниження рівня базального інсуліну.

У групі 2 після 12 тижнів спостереження зафіксовано статистично значуще зниження рівня базального інсуліну, що покращує стан ендотелію. Адже відомі властивості інсуліну активувати симпатичну нервову систему, підвищувати АТ, стимулювати атерогенез [7]. Установлені дані вказують, що дотримання дієти з обмеженням вуглеводів допомагає моделювати метаболізм у пацієнтів з підвищеним ІМТ. Виявлені результати співзвучні з висновками Ludwig et al. [8].

Установлено, що дотримання дієти з обмеженням вуглеводів до 250 г на добу протягом 12 тижнів змінило деякі показники гемостазу (табл. 4), зокрема статистично значущі зміни АТр-АДФ виявлено в обох групах, а статистично значуще покращення (нормалізацію) АТр-ристоцетин лише в групі 2.

Таблиця 1

Основні первинні характеристики пацієнтів у групах

Показник	Група 1 (n=26)	Група 2 (n=50)	P
Вік, роки	62,5 (54,3–65,1)	59,6 (53,9–62,8)	0,27
Чоловіки, n (%)	11 (44,0)	23 (46,0)	0,84
ІМТ, кг/м ²	29,3 (26,2–33,4)	29,8 (27,1–33,9)	0,61
САТ, мм рт. ст.	164,3 (161,4–167,2)	165,7 (160,4–169,1)	0,48
ДАТ, мм рт. ст.	97,4 (92,5–102,3)	99,2 (94,7–104,8)	0,42
Глюкоза натще, ммоль/л	5,6 (5,4–5,7)	5,7 (5,3–5,7)	0,36
Базальний інсулін, ммоль/л	266,2 (231,5–294,7)	281,1 (232,4–298,3)	0,13
АТр-АДФ, %	33,2 (29,2–37,1)	32,1 (28,4–36,1)	0,31
АТр-ристоцетин, %	32,3 (28,7–34,8)	31,1 (27,9–33,8)	0,22

Таблиця 2

Рівень АТ у групах первинний та після 12 тижнів лікування

Показник	Група 1 (n=26)			Група 2 (n=50)		
	Первинний	Після 12 тижнів лікування	P	Первинний	Після 12 тижнів лікування	P
САТ, мм рт.ст.	164,3 (161,4–167,2)	141,4 (138,1–143,8)	0,002	165,7 (160,4–169,1)	138,4 (136,1–141,2)	0,001
ДАТ, мм рт.ст.	97,4 (92,5–102,3)	85,9 (83,7–87,1)	0,004	99,2 (94,7–104,8)	83,4 (80,1–86,2)	0,005

Таблиця 3

Рівні ІМТ, глюкози натще, базального інсуліну в групах первинні та після 12 тижнів лікування

Показник	Група 1 (n=26)			Група 2 (n=50)		
	Первинний	Після 12 тижнів лікування	P	Первинний	Після 12 тижнів лікування	P
ІМТ, кг/м ²	29,3 (26,2–33,4)	28,3 (26,2–30,5)	0,47	29,8 (27,1–33,9)	26,9 (25,9–27,5)	0,16
Глюкоза натще, ммоль/л	5,6 (5,4–5,7)	5,2 (4,9–5,4)	0,38	5,7 (5,3–5,7)	4,3 (4,2–4,5)	0,09
Базальний інсулін, ммоль/л	266,2 (231,5–294,7)	242,4 (221,6–260,7)	0,14	281,1 (232,4–298,3)	194,7 (178,8–201,1)	0,02

Таблиця 4

Показники АТр первинні та після 12 тижнів лікування

Показник	Група 1 (n=26)			Група 2 (n=50)		
	Первинний	Після 12 тижнів лікування	P	Первинний	Після 12 тижнів лікування	P
АТр-АДФ, %	33,2 (29,2–37,1)	41,4 (39,6–43,8)	0,02	32,1 (28,4–36,1)	40,5 (37,2–43,8)	0,01
АТр-ристоцетин, %	32,3 (28,7–34,8)	33,5 (30,4–36,1)	0,36	31,1 (27,9–33,8)	37,4 (35,4–39,3)	0,01

Індуктори АТр (АДФ, колаген) інтенсивно впливають на тромбоцити через механізми зміни активності інтегрінів $\alpha_2\beta_2$, $\alpha_{2b}\beta_3$. Так, змінюються протромботичні властивості ендотелію. Оборотноість та синхронність активації інтегрінів тромбоцитів – механізм, що обмежує збільшення тромбів і забезпечує оптимальне приєднання факторів коагуляції [9], що є одним зі шляхів запобігання судинним ускладненням.

У пацієнтів групи 2 спостерігалось статистично значуще покращення АТр за допомогою АДФ і ристоцетину, тоді як у групі 1 зареєстрована лише позитивна динаміка АДФ-індукованої АТр. Отже, показано позитивний вплив додаткового лікування з обмеженням вуглеводів на АТр, що також вказує на стабілізацію судинного гомеостазу.

Перспективи подальших досліджень

Ураховуючи лише виявлені тенденції (без статистичної достовірності) змін низки досліджених

параметрів (ІМТ, рівень глюкози) доцільно збільшити вибірку, продовжити тривалість дослідження. Слід зазначити, що останнє може викликати труднощі в окремих пацієнтів з низьким комплаєнсом до рекомендованої терапії. Це наштовхує на роздуми щодо індивідуалізованого підходу до розробки дієтичного харчування для пацієнтів з урахуванням особистісних уподобань, особливостей змін показників та індивідуальної відповіді до запропонованої дієтичної терапії.

Висновки

Дієта з обмеженням вуглеводів упродовж 12 тижнів допомагає знизити АТ і базальний рівень інсуліну. Нормалізація АТр-АДФ, АТр-ристоцетин демонструє стабілізацію судинно-тромбоцитарного гомеостазу, що вказує на високу ефективність такої терапії. Пацієнтам з метаболічним синдромом варто рекомендувати дієту з обмеженням вуглеводів.

Література

1. Alemany M. The Metabolic Syndrome, a Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 13;25(4):2251. DOI: 10.3390/ijms25042251.
2. Prado Y, Aravena D, Llancahuen FM, Aravena C, Eltit F, Echeverría C, et al. Statins and Hemostasis: Therapeutic Potential Based on Clinical Evidence. *Adv Exp Med Biol.* 2023;1408:25–47. DOI: 10.1007/978-3-031-26163-3_2.
3. Arnoldussen IAC, Witkamp RF. Effects of Nutrients on Platelet Function: A Modifiable Link between Metabolic Syndrome and Neurodegeneration? *Biomolecules.* 2021 Oct 4;11(10):1455. DOI: 10.3390/biom11101455.
4. Doundoulakis I, Farmakis IT, Theodoridis X, Konstantelos A, Christoglou M, Kotzakioulafi E, et al. Effects of dietary interventions on cardiovascular outcomes: a network meta-analysis. *Nutr Rev.* 2024 May 10;82(6):715–725. DOI: 10.1093/nutrit/nuad080.
5. Yannakoulia M, Scarmeas N. Diets. *N Engl J Med.* 2024 Jun 13;390(22):2098–2106. DOI: 10.1056/NEJMra2211889.
6. Ahuja KD, Adams MJ, Robertson IK, Ball MJ. Acute effect of a high-carbohydrate low-fat meal on platelet aggregation. *Platelets.* 2009 Dec;20(8):606–9. DOI:10.3109/09537100903267517.
7. Juhász AE, Stubnya MP, Teutsch B, Gede N, Hegyi P, Nyirády P, et al. Ranking the dietary interventions by their effectiveness in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Reprod Health.* 2024 Feb 22;21(1):28. DOI: 10.1186/s12978-024-01758-5.
8. Ludwig DS, Apovian CM, Aronne LJ, Astrup A, Cantley LC, Ebbeling CB, et al. Competing paradigms of obesity pathogenesis: energy balance versus carbohydrate-insulin models. *Eur J Clin Nutr.* 2022 Sep;76(9):1209–1221. DOI: 10.1038/s41430-022-01179-2.
9. Cosemans JM, Iserbyt BF, Deckmyn H, Heemskerk JW. Multiple ways to switch platelet integrins on and off. *J Thromb Haemost.* 2008 Aug;6(8):1253–61. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03041.x.

Мета: вивчити вплив дотримання низьковуглеводної дієти на тромбоцитарну ланку гемостазу у пацієнтів із метаболічним синдромом (МС), а також оцінити перебіг захворювання на тлі дотримання цієї дієти.

Матеріали та методи. Обстежено 76 пацієнтів віком від 27 до 64 років з МС. Усі пацієнти дали письмову інформовану згоду щодо участі в дослідженні. Низьковуглеводна дієта (обмеження вуглеводів до 250 г на добу) призначена 50 пацієнтам на 12 тижнів як додаток до стандартної антигіпертензивної терапії (основна група). 25 пацієнтів (контрольна група) отримували стандартну антигіпертензивну терапію. Проводилося вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ) манжеткою відповідного розміру, розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за стандартною загальноприйнятою формулою, рівень глюкози натще визначали за допомогою глюкозооксидази, базальний рівень інсуліну в крові вимірювали за допомогою радіоімунологічного методу, агрегацію тромбоцитів (АТр) різними індукторами досліджували спектрофотометричним методом на агрегометрі з використанням індукторів агрегації (динатрієва сіль аденозин-5-дифосфату (АДФ) та ристоцетин). Контроль указаних показників проводили двічі (перед початком дослідження та через 12 тижнів). Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичної програми SPSS (version 22.0, IBM Corp, USA).

Результати. У пацієнтів основної групи (стандартна антигіпертензивна терапія та низьковуглеводна дієта) через 12 тижнів зафіксовано статистично значуще зниження рівнів САТ ($p=0,001$), ДАТ ($p=0,005$), базального інсуліну ($p=0,02$), покращення АДФ-індукованої ($p=0,01$) та ристоцетин-індукованої АТр ($p=0,01$), тоді як у пацієнтів контрольної групи зареєстровано лише зниження рівнів САТ ($p=0,002$), ДАТ ($p=0,004$), покращення АДФ-індукованої АТр ($p=0,02$).

Висновки. Гіповуглеводну дієту доцільно рекомендувати пацієнтам з МС.

Ключові слова: метаболічний синдром, гіповуглеводна дієта, індекс маси тіла, базальний інсулін, тромбоцитарна ланка гемостазу.

Purpose. To investigate the effect of following a low-carbohydrate diet on platelet link of hemostasis in patients with metabolic syndrome (MS), as well as to evaluate the effect of following this diet on the course of the disease.

Materials and methods. 76 patients aged 27 to 64 years with MS were examined. All patients gave written informed consent to participate in the study. A low-carbohydrate diet (restriction of carbohydrates to 250 g per day) was prescribed to 50 patients for 12 weeks in addition to standard antihypertensive therapy (main group). 25 patients (control group) received standard antihypertensive therapy. Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) were measured with a cuff of the appropriate size, body mass index (BMI) was calculated using a standard generally accepted formula, fasting glucose levels was determined using glucose oxidase, basal insulin levels in the blood was measured using a radioimmunoassay method, platelet aggregation (PA) with different inducers was examined spectrophotometrically on an aggregometer using aggregation inducers (adenosine-5-diphosphate disodium salt (ADP) and ristocetin). Abovementioned parameters were registered twice (before the start of the study and after 12 weeks). Statistical analysis was performed using the SPSS statistical program (version 22.0, IBM Corp, USA).

Results. In patients in the main group (standard antihypertensive therapy and low-carbohydrate diet), after 12 weeks, a statistically significant decrease in the levels of SBP ($p=0.001$), DBP ($p=0.005$), basal insulin ($p=0.02$), improvement in ADP-induced ($p=0.01$) and ristocetin-induced PA ($p=0.01$) were registered, while in patients in the control group, only a decrease in the levels of SBP ($p=0.002$), DBP ($p=0.004$), and improvement in ADP-induced PA ($p=0.02$) were noticed.

Conclusions. A carbohydrate-restricted diet is advisable to recommend to patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, carbohydrate-restricted diet, body mass index, basal insulin, platelet hemostasis.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: absent.

Відомості про авторів

Крамарова Вікторія Нілівна – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; бульвар Т. Шевченка, 13, Київ, Україна, 01004. victoriia.kramarova@gmail.com, ORCID ID 0000-0003-2978-3320.

Тиравська Юлія Василівна – PhD у медицині, асистент кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; бульвар Т. Шевченка, 13, Київ, Україна, 01004. yuliya_tyravska@ukr.net, ORCID ID 0000-0002-4403-5550.

Стаття надійшла до редакції 29.01.2025

Дата першого рішення 03.02.2025

Стаття подана до друку 25.02.2025