

مقایسه رژیم محدود از انرژی پرپروتئین با رژیم استاندارد در درمان زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

فرناز شیشه گر^۱، فهیمه رضانی تهرانی^۲، پروین میرمیران^۳، سپیده حاجیان^۴، احمد رضا باغستانی^۵

^۱ دانشجوی دکتری بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ استاد مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۳ دانشیار، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۴ استادیار، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۵ استادیار آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: بعضی از محققان رژیم‌های غذایی پرپروتئین را در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک پیشنهاد کرده‌اند، اما تعداد کمی از مداخلات تغذیه‌ای به مقایسه تاثیر رژیم پرپروتئین و استاندارد در زنان مبتلا پرداخته‌اند. لذا این مقاله مروری با هدف مقایسه تاثیر رژیم غذایی پرپروتئین با رژیم غذایی استاندارد در پیامدهای انتروپومتیک، متابولیک و باروری در زنان مبتلا به این سندرم انجام شد. روش بررسی: جستجو برای مرور سیستماتیک مقالات انگلیسی زبانی که در آنها کارازمایی‌های بالینی به مقایسه دو رژیم پر پروتئین و استاندارد در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته باشد، در پایگاه‌های اطلاعاتی *pub med* و *scopus science direct* از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ صورت گرفت.

یافته‌ها: در اغلب مطالعات تفاوتی بین دو رژیم غذایی در پیامدهای انتروپومتیک وجود نداشت و در تمام مطالعاتی که با هدف کاهش وزن طراحی شده بودند، کاهش وزن مستقل از ترکیب رژیم غذایی باعث کاهش تستسترون، تستسترون آزاد و نمایه اندروژن آزاد و افزایش SHBG شد. رژیم‌های غذایی استاندارد منجر به کاهش HDL شده و رژیم پرپروتئین با کاهش کلسترول تام و کاهش نسبت کلسترول به HDL همراه بود. کاهش وزن، مستقل از ترکیب رژیم غذایی و سایر رژیم‌ها، باعث کاهش انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین و پروفایل لیپید شد.

نتیجه گیری: رژیم پرپروتئین منجر به بهبود جزئی و ناهماهنگ در متغیرهای متابولیک شده و کاهش وزن مستقل از رژیم غذایی منجر به فواید بالینی در زنان مبتلا می‌شود.

واژگان کلیدی: رژیم پرپروتئین، رژیم استاندارد، سندرم تخمدان پلی کیستیک، پیامدهای انتروپومتیک، متابولیک، باروری.

مقدمه

اختلال در ایران براساس معیار NIH، ۷/۱ درصد و براساس معیار رتردام ۱۴/۶ در صد گزارش شده است (۱). شیوع این اختلال در زنان چاق و بالای وزن نرمال، بیشتر است (۲). این اختلال با طیف وسیعی از اختلالات مانند اختلال قاعدگی، نازایی، هیپراندروژنیسم، اختلال متابولیک (مقاومت به انسولین، و افزایش خطر دیابت نوع دو و بیماری قلبی عروقی) و کاهش کیفیت زندگی همراه است (۳-۶).

سندرم تخمدان پلی کیستیک شایع‌ترین اختلال اندوکرین در زنان سنین باروری با شیوع ۱۰-۷ درصد است و شیوع این

آدرس نویسنده مسئول: تهران، خیابان ولنجک، خیابان اعرابی، پژوهشکده غدد و متابولیسم، دکتر فهیمه رضانی تهرانی (email: ramezani@endocrine.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۱۱/۲۷
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۴/۱/۱۵

نکرده‌اند. به طوری که اثر گرمایی غذا و REE در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با زنان غیر مبتلا که از نظر وزن تطبیق یافته بودند، متفاوت نبود (۳۹). همین طور محدودیت انرژی ۶۰۰۰-۵۰۰۰ کیلوژول (۱۴۲۸-۱۱۹۰ کیلو کالری) در روز در مدت ۷-۲ ماه با کاهش وزن یکسان در زنان مبتلا و غیر مبتلا توأم بود (۳۶).

تفاوت در نتایج می‌تواند به دلیل طراحی متفاوت مطالعات، تعداد نمونه، مدت، جمعیت مورد مطالعه و ترکیبات متفاوت درشت مغذی‌ها باشد. از طرف دیگر، هنوز ترکیب رژیم مناسب برای سندرم تخمدان پلی کیستیک پیشنهاد نشده و در اغلب مطالعات بر محدودیت انرژی تأکید شده است. مسلماً چنین رژیمی باید نه تنها در کوتاه مدت منجر به کنترل وزن و بهبود عملکرد تخمدان بشود، بلکه خطرات دراز مدت دیابت نوع ۲، بیماری‌های کرونری قلب و سرطان را کاهش دهد. از طرف دیگر، علیرغم آن که کاهش وزن اولین خط درمان در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک است، اما مطالعات در مورد اثرات ترکیبات مختلف غذایی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک محدود بوده و تنها تعداد محدودی از مداخلات تغذیه‌ای به مقایسه اثرات رژیم پر پروتئین با رژیم پر کربوهیدرات پرداخته‌اند که نتایج این مطالعات نیز با یکدیگر همخوانی ندارد (۴۰). از آنجایی که مطالعات اندکی در مورد اثرات رژیم پرپروتئین در کاهش وزن و اثرات و عواقب متابولیک و باروری آن موجود بوده و تا به حال مطالعه‌ای که به بررسی اثرات متابولیک و باروری رژیم پر پروتئین (HP (high protein) با رژیم استاندارد (SP (Standard protein) در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک بپردازد، وجود نداشته است. لذا این مقاله مروری به مقایسه اثرات رژیم پرپروتئین محدود از انرژی با رژیم استاندارد در متغیرهای انتروپومتریک، متابولیک، هورمونی و باروری پرداخت.

مواد و روشها

جستجو برای مرور سیستمیک مقالات انگلیسی که در آنها به بررسی و مقایسه رژیم پر پروتئین با رژیم استاندارد و تأثیر این رژیم‌ها در متغیرهای انتروپومتریک، متابولیک، هورمونی و باروری در پایگاه‌های اطلاعاتی Pub med, science direct و scopus از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴ پرداخته بود، انجام گرفت. علاوه بر مقالاتی که از طریق جستجو یافت شد، مقالات مرتبط از طریق کتابنامه نیز مورد جستجو قرار گرفت. کلمات

مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک شایع بوده (۷) و به عنوان یک عامل خطر مستقل در دیس لیپیدمی، اختلال تحمل گلوکز و سندرم متابولیک شناخته شده است (۸).

رژیم‌هایی با محدودیت انرژی در افراد چاق و بالای وزن نرمال باعث کاهش وزن و بهبود خطر عوارض کاردیومتابولیک می‌شوند (۹). رژیم‌های معمول برای کاهش وزن شامل رژیمی با ترکیب ۱۰ تا ۲۰٪ پروتئین، ۴۵ تا ۶۵٪ کربوهیدرات و کمتر از ۳۵٪ چربی است (۱۰). در طی کاهش وزن، توده بدون چربی (Fat Free Mass) ۱/۲ کیلوگرم در هر ۶ کیلوگرم کاهش می‌یابد. توده بدون چربی و به خصوص توده اسکلتی نقش مهمی در میزان انرژی مصرفی در حال استراحت (۱۱) و متابولیسم پروتئین دارد (۱۲). در جمعیت عادی شواهد زیادی وجود دارد که رژیم با محدودیت انرژی و پر پروتئین، در مقایسه با رژیم معمول (با محتوی ۱۲٪ تا ۱۸٪ پروتئین) (۱۳) باعث کاهش از دست دادن توده بدون چربی (۱۶-۱۴) و انرژی استراحت (REE) می‌شود. به علاوه، افزایش احساس سیری در رژیم‌های پرپروتئین و بهبود عوامل خطر بیماری قلبی و عروقی، هموستاز گلوکز (۱۷، ۱۸) و پروفایل لیپیدها (۲۴-۱۹) گزارش شده است. سایر مطالعات نشان دهنده آن است که ترکیب رژیم غذایی بر میزان انسولین و ارزیابی مدل هموستاز تأثیری ندارد (۲۵).

در تعدادی از مطالعات، استفاده از رژیم‌های پر پروتئین با محدود کردن کربوهیدرات دریافتی (با ترکیب ۳۱-۲۸ درصد پروتئین، ۴۴-۴۲ درصد کربوهیدرات و ۲۸ درصد چربی) در مقایسه با رژیم کم پروتئین (۱۸-۱۶ درصد پروتئین، ۶۱-۵۵ درصد کربوهیدرات و ۲۶-۲۰ درصد چربی)، باعث کاهش بیشتر وزن، توده چربی و چربی شکم شده بود (۱۸، ۱۹، ۲۶). در مقابل، در تعدادی از مطالعات تفاوتی از این نظر گزارش نشده است (۱۶). گزارشات متعددی وجود دارد که رژیم محدود از انرژی پرپروتئین باعث افزایش احساس سیری (۱۷، ۳۰-۲۷) و افزایش ترموژنز و جلوگیری از کاهش انرژی استراحت (REE) (۳۳-۳۱) و جلوگیری از دست دادن توده عضلانی می‌شود (۱۴). اگرچه توده بدون چربی (FFM) محل اصلی برای مصرف گلوکز است (۳۴)، اما ارتباط مستقیمی بین مقدار عضلات اسکلتی و تحمل گلوکز یا حساسیت به انسولین گزارش نشده است (۳۵). همین طور نتایج بعضی از مطالعات بیانگر آن است که زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مشکلاتی در کاهش وزن (۳۷، ۳۶) و کاهش میزان متابولیسم پایه دارند (۳۸)، اما تمام مطالعات آن را تأیید

رژیم در زنان مبتلا و غیرمبتلا صورت گرفته بود و یا هدف از مطالعه مقایسه بین رژیم‌های مختلف با ترکیبات مختلف درشت مغذی بود) مورد بررسی قرار نگرفت. به دلیل هتروژنیستی مطالعات شامل مدت و طراحی متنوع مطالعات، امکان متاآنالیز وجود نداشت.

نتایج انتروپومتریک

تمام مطالعات نتایج انتروپومتریک را مورد بررسی قرار دادند. رژیم‌های پرپروتئین و پرکربوهیدرات با محدودیت انرژی تفاوتی معنی‌داری در کاهش وزن نداشتند. تنها در یک مطالعه که با محدودیت انرژی دریافتی همراه نبود، کاهش وزن و کاهش توده چربی بیشتری در گروه پر پروتئین در مقایسه با رژیم استاندارد مشاهده گردید (۴۰). در سایر مطالعات، نتایج انتروپومتریک بین رژیم‌های غذایی مختلف تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (۲۳، ۴۴-۴۱). در تمام مطالعاتی که با هدف کاهش وزن طراحی شده بودند، کاهش وزن، توده چربی، توده بدون چربی و چربی شکمی، مستقل از ترکیب رژیم غذایی بود (۲۳، ۴۱، ۴۲) و کاهش دور کمر در یک مطالعه در رژیم پرپروتئین بیشتر از رژیم پر کربوهیدرات بود (۴۰).

نتایج تولید مثلی

پنج مطالعه تاثیر بر متغیرهای هورمونی را گزارش کردند (۲۳، ۴۰، ۴۱، ۴۳، ۴۴). در این مطالعات، هورمون‌های جنسی مردانه در دو رژیم استاندارد و پر پروتئین تفاوتی را نشان نداد. تستوسترون، تستوسترون آزاد و نمایه آندروژن آزاد در طی فاز کاهش وزن مستقل از ترکیب رژیم غذایی کاهش یافت (۲۳، ۴۱، ۴۴). در فاز نگهداری وزن در رژیم استاندارد افزایش نمایه آندروژن آزاد گزارش شد (۲۳). کاهش وزن مستقل از ترکیب رژیم غذایی منجر به افزایش SHBG و کاهش نمایه آندروژن آزاد شد (۲۳، ۴۱، ۴۴). در یک مطالعه، تخمک گذاری در ۷۸ درصد افراد و ۴۴ درصد بهبود سیکل قاعدگی مستقل از ترکیب رژیم غذایی گزارش شد. کاهش وزن باعث تغییر میزان پرمویی نگردید (۲۳، ۴۱). همین طور کاهش وزن تاثیری بر هورمون‌های LH-FSH پروژسترون نداشت (۲۳، ۴۱، ۴۴). بنابراین، کاهش وزن بر تنظیم هیپوتالاموسی و هیپوفیزی و ترشح هورمون‌ها نقشی ندارد و کاهش وزن به صورت مستقل از ترکیب رژیم غذایی در کاهش میزان آندروژن و افزایش SHBG موثر است (۴۴، ۵).

نتایج متابولیک

تمام مطالعات نتایج متابولیک را مورد ارزیابی قرار دادند. در اغلب مطالعات کاهش وزن در رژیم‌های استاندارد و معمول با کاهش HDL همراه بود. در حالی که رژیم‌های پرپروتئین با

کلیدی شامل رژیم پرپروتئین، رژیم استاندارد، سندرم تخمدان پلی کیستیک، پیامدهای باروری، متابولیک و انتروپومتریک بودند.

در این مرور، از مطالعات کارازمایی بالینی که به مقایسه دو نوع رژیم پر پروتئین و استاندارد در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک پرداخته بودند، استفاده شد. ابتدا تمام مطالعات مرتبط بر اساس معیارهای انتخاب شده مورد بررسی قرار گرفتند و چکیده مقالات بررسی گردید سپس مقاله کامل تهیه شد

معیارهای انتخاب شامل زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در سنین بالای ۱۸ سال و مقایسه رژیم‌های محدود از انرژی پرپروتئین و استاندارد در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با مدت مداخله تغذیه‌ای بیش از یک ماه بود. در این موارد اختلاف میزان پروتئین تخصیص داده شده در دو رژیم پر پروتئین و استاندارد بیشتر از ۱۰ درصد بود و کمتر از ۳۰ درصد انرژی به چربی اختصاص داده شد.

تغییرات وزن، نمایه توده بدن، دورکمر، توده چربی، توده بدون چربی، نتایج باروری، سیکل قاعدگی، تغییرات در هورمون‌های جنسی مردانه (تستوسترون تام، آندروژن آزاد، تستوسترون آزاد)، گلوبین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG)، پرمویی (بر اساس معیار فریمن گالوی)، نتایج متابولیک (گلوکز، مقاومت به انسولین، پروفایل لیپید) مورد بررسی قرار گرفت.

معیارهای خروج عبارت بودند از: ۱- زنان مبتلا به PCOS که از داروهای ضد چاقی نظیر اورلیستات استفاده کرده بودند، ۲- ترکیب رژیم غذایی از نظر نوع درشت مغذی‌ها معلوم نشده بودند، ۳- ابتلا به دیابت، ۴- ورزش بیشتر از ۳ بار در هفته، ۵- مصرف داروهایی که به نوعی بر هورمون‌های جنسی و متابولیسم کربوهیدرات یا میزان اشتها تاثیر داشتند، ۶- مطالعاتی که بصورت مقایسه‌ای به مقایسه رژیم پر پروتئین و استاندارد پرداخته بودند.

یافته‌ها

جستجو شامل ۱۵۴۳ مقاله بود که ۲۳ مقاله معیارهای لازم را برای بررسی داشتند و از این تعداد مطالعه، ۱۷ مطالعه به دلایل مختلف (عدم دسترسی به مقاله کامل و یا اینکه اطلاعات تغذیه‌ای در مورد ترکیب رژیم غذایی و کاهش کالری دریافتی در مقاله ذکر نشده بود، و یا مقایسه تاثیر

کیلو کالری و در گروه قند ساده ۵۵۰ کیلو کالری بود، اگرچه تفاوت کالری دریافتی به میزان ۲۴۰ کیلو کالری در بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما در طول ۲ ماه مداخله منجر به اختلافی معادل ۱۴۴۰۰ کیلوکالری شد که منجر به کاهش وزنی معادل ۱/۹ کیلوگرم شد و این اختلاف کاهش وزن در بین دو رژیم خیلی نزدیک به تفاوت ۲/۳ کیلو گرم گزارش شده در بین دو رژیم غذایی است و کاهش وزن بیشتر و پیامدهای متابولیک در گروه پروتئین، می‌تواند به دلیل کاهش انرژی در یافتی در این گروه باشد.

رژیم محدود از انرژی پر پروتئین، با کاهش وزن و افزایش ترموزنیز بعد از غذا و REE و کاهش از دست دادن توده بدون چربی توام بود (۳۳، ۳۱)، چنانچه در متآنالیزی که توسط کریگر صورت گرفت، میزان نگهداری توده بدون چربی در دوره محدودیت انرژی با افزایش چارک‌های دریافتی پروتئین توام بود (۱۴) و در رژیم‌های غذایی با محتوی ۳۵-۴۱/۴ درصد کربوهیدرات در مقایسه با رژیم‌های غذایی که بیش از ۴۱ در صد کربوهیدرات داشتند کاهش بیشتر وزن (۱/۷۴ کیلو گرم) و توده چربی (۲/۰۵ کیلوگرم) گزارش شد. البته این مطالعه در افراد چاق غیر مبتلا به PCOS صورت گرفت و ممکن است این نتایج در افراد مبتلا به PCOS صادق نباشد. باید این نکته را نیز در نظر داشت که مطالعه کریگر قادر به مقایسه دو نوع رژیم پر پروتئین و استاندارد نبود. چنانچه دریافت پروتئین با مقادیر متوسط در جمعیت مورد مطالعه در ۲۴ ماه با کاهش وزن بیشتری در مقایسه با رژیم استاندارد توام نبود (۵۰). همین طور باید این نکته را در نظر داشت که در رژیم‌های غذایی پرپروتئین عواملی نظیر مقدار پروتئین دریافتی در هر وعده غذا (۵۱) و توزیع روزانه پروتئین و نوع پروتئین دریافتی (۵۲، ۳۳) در کاهش وزن و نگهداری توده بدون چربی نقش دارند و مطالعات بیشتر در مورد نقش هریک از این عوامل در کاهش توده بدون چربی لازم است. همین طور رژیم‌های کاهش وزن در افراد مسن در مقایسه با افراد جوان با کاهش بیشتر توده بدون چربی توام است (۵۴، ۵۳). در متآنالیزی دیگر که به مقایسه دو نوع رژیم پر پروتئین و استاندارد پرداخته، تفاوت کاهش وزن معادل ۰/۷۹ کیلو گرم در رژیم پر پروتئین گزارش شد، اما دلیل کاهش وزن بیشتر در رژیم پر پروتئین در مقایسه با رژیم استاندارد در جمعیت مورد مناقشه است و می‌تواند به دلیل حفظ توده بدون چربی و REE باشد. از آنجا که ۶۰ تا ۷۰ درصد مصرف انرژی روزانه مربوط به توده بدون چربی بوده،

کاهش نسبت کلسترول به HDL توام بود، اما نوع ترکیب غذایی تأثیری بر گلوکز ناشتا، مقاومت به انسولین و انسولین ناشتا نداشت (۲۳، ۴۰، ۴۱، ۴۳). در سایر مطالعات، تفاوتی بین رژیم‌های مختلف در نتایج متابولیک گزارش نشد و کاهش وزن مستقل از ترکیب رژیم غذایی بر کاهش مقاومت به انسولین، انسولین ناشتا، لیپید، کلسترول توتال و LDL تأثیر داشت. فقط در یک مطالعه (۴۴) رژیم پر پروتئین تغییر یافته (با بار گلیسمی متوسط و پایین) در مقایسه با رژیم استاندارد با کاهش مقاومت به انسولین همراه بود.

بحث

این مقاله مروری به مقایسه اثرات دو نوع رژیم پرپروتئین و استاندارد بر متغیرهای انرژی، باروری و متابولیک پرداخته است. در اغلب مطالعات ترکیب رژیم غذایی پر پروتئین و استاندارد تفاوت چندانی در پیامدهای باروری، انرژی و متابولیک نداشت و کاهش وزن مستقل از ترکیب رژیم غذایی منجر به فواید بالینی برای مبتلایان به این سندرم شد. در اغلب مطالعات، تفاوتی در پیامدهای انرژی و متابولیک در بین دو رژیم غذایی (پر پروتئین و پروتئین استاندارد) وجود نداشت و در دو مطالعه، کاهش وزن بیشتر در رژیم پر پروتئین در مقایسه با رژیم استاندارد گزارش شد (۴۰، ۴۳). مطالعات نشان داده‌اند که رژیم‌های غذایی دارای بار گلیسمیک پایین (با کاهش نمایه گلیسمیک و یا کربوهیدرات) با کاهش وزن بیشتر توام بوده‌اند. کاهش وزن در رژیم‌هایی با بار گلیسمیک پایین می‌تواند به دلیل کاهش اشتها و دریافت انرژی پایین باشد که به دلیل کاهش کربوهیدرات دریافتی یا افزایش دریافت پروتئین یا ناشی از اثرات دیورتیک رژیم کم کربوهیدرات باشد (۴۹-۴۶).

احتمالاً کاهش وزن بیشتر در رژیم پر پروتئین در مطالعه سورنسن می‌تواند به دلیل بار گلیسمی پایین‌تر در رژیم پر پروتئین (کمتر از ۴۰ در صد انرژی دریافتی از کربوهیدرات) باشد. همین طور در این مطالعه، گروه رژیم پر پروتئین، تشویق به دریافت غلات کامل شده و از مصرف نان سفید منع شدند، اما در رژیم استاندارد توصیه ای مبنی بر مصرف انواع خاص نان نشد. به علاوه، دریافت کربوهیدرات به میزان ۴۰ درصد یا کمتر منجر به کاهش بار گلیسمیک رژیم غذایی می‌شود. بنابراین کاهش وزن در این مطالعه می‌تواند مرتبط با کاهش بار گلیسمیک باشد. به علاوه، ریزش زیاد در این مطالعه (۵۳ درصد) منجر به سوگیری نتایج شد. در مطالعه کاسیم (۴۳)، کاهش دریافت کالری در گروه پروتئین ۷۹۰

اثرات محرک کربوهیدرات در تولید انسولین می‌باشد. در مقابل، بعضی از مطالعات کاهش وزن در جمعیت نشان دهنده آن بود که رژیم پرپروتئین با افزایش تستوسترون و کاهش موفقیت در نگهداری وزن توأم بوده است (۶۴). اما در زنان مبتلا به PCOS اکثریت مطالعات نشان دهنده آن هستند که کاهش وزن به صورت مستقل از ترکیب غذایی منجر به کاهش تستوسترون، افزایش SHBG و کاهش نمایه اندروژن آزاد می‌شود (۶۲، ۴۴، ۲۳). رژیم پر پروتئین و کم کربوهیدرات در مقایسه با رژیم استاندارد منجر به بهبود متغیرهای متابولیک شد. این تغییرات از کاهش کلسترول در گروه پرپروتئین و یا کاهش نسبت کلسترول به HDL و یا عدم تغییر HDL بود و این نتایج همسو با مداخلات تغذیه‌ای کاهش وزن در جمعیت عمومی بود که رژیم پرپروتئین و کم کربوهیدرات منجر به بهبود پروفیل لیپیدها شده است (۶۶، ۶۵). در مقابل، شواهدی وجود دارد که رژیم کم کربوهیدرات در مقایسه با رژیم معمول با افزایش لیپیدها در طولانی مدت توأم بوده است (۶۷). به علاوه، رژیم پرپروتئین و کم کربوهیدرات در کوتاه مدت باعث کاهش گلوکز خون شده و مصرف طولانی مدت چنین رژیمی باعث افزایش گلوکز کبدی و کاهش مصرف گلوکز محیطی می‌شود که مشابه با وضعیتی است که مقاومت به انسولین وجود دارد (۶۹، ۶۸). شواهد محدودی برای فواید رژیم پر پروتئین در کاهش مقاومت به انسولین وجود دارد و شواهدی نیز وجود دارد که این رژیم می‌تواند باعث بدتر شدن مقاومت به انسولین و نقص متابولیسم گلوکز شود (۷۰). همین طور تعدادی از مطالعات در زنان چاق و دارای اضافه وزن در نشان دادن فواید طولانی مدت رژیم پر پروتئین در کاهش وزن و یا حساسیت به انسولین شکست خورده‌اند (۷۲، ۷۱، ۴۱، ۲۶، ۱۶). از طرف دیگر، در رژیم‌های پر پروتئین تفاوت‌های جزئی در بهبود متغیرهای متابولیک گزارش شد که اهمیت بالینی این اثرات را مورد تردید قرار می‌دهد. به علاوه، نباید این نکته را در نظر داشت که بهبود متغیرهای متابولیک می‌تواند به دلیل کاهش وزن و مستقل از ترکیب رژیم غذایی باشد. به طور کلی، رژیم پر پروتئین با کاهش وزن منجر به نگهداری بافت بدون چربی و بهبود حساسیت انسولین شده است (۷۳)، اما در زنان مبتلا به PCOS رژیم پر پروتئین در مقایسه با رژیم استاندارد منجر به بهبود حساسیت به انسولین نشد (۴۳، ۴۱، ۲۳) و تفاوتی مابین دو رژیم پر پروتئین و پروتئین استاندارد در کاهش وزن و سطوح انسولین در مدت ۱۲ ماه پی گیری وجود نداشت (۷۱).

بنابراین نگهداری بیشتر بافت بدون چربی با افزایش مصرف انرژی و کاهش وزن بیشتر توأم خواهد بود (۵۶، ۵۵، ۳۳) از طرف دیگر کاهش کمتر REE در رژیم‌های کاهش وزن پر پروتئین فقط در ۴ مداخله تغذیه‌ای کوتاه مدت (۶ هفته‌ای) گزارش شده و از این رو باید نتایج با احتیاط تفسیر گردد. در مقابل، کاهش وزن مشابه در رژیم‌های کاهش دهنده وزن با ترکیب پرپروتئین و رژیم استاندارد نیز گزارش شده است (۵۷).

رژیم پر پروتئین در مقایسه با رژیم استاندارد دارای انرژی گرمایی بیشتری بوده که با از دست دادن وزن بیشتر توأم است و اگرچه کاهش وزن ناشی از آن در رژیم پر پروتئین در مقایسه با رژیم استاندارد جزئی می‌باشد، اما باید در نظر داشت که این اختلاف می‌تواند ناشی از تفاوت در انرژی دریافتی گزارش شده توسط یادداشت غذایی نیز باشد (۵۸، ۳۳).

از طرف دیگر، از آنجا که در رژیم پرپروتئین امکان انتخاب‌های غذایی محدودی وجود دارد افراد مورد پژوهش ممکن است یادآمد و ثبت دقیق‌تر مواد غذایی مصرفی را داشته باشند (۵۹) و در رژیم با محدودیت انرژی با پروتئین استاندارد افراد مورد پژوهش ممکن است دریافت‌های غذایی بیشتر از سرورینگ‌های توصیه شده داشته باشند که احیاناً آن را در یادداشت غذایی ثبت نکرده باشند. همین طور در مصرف پروتئین در مقایسه با کربوهیدرات یا چربی احساس سیری بیشتری وجود دارد که ممکن است دریافت‌های غذایی افراد را تحت تاثیر قرار دهد (۳۳، ۶۰). در افراد غیر مبتلا به PCOS افزایش مقادیر پروتئین غذایی باعث نگهداری بافت بدون چربی و کاهش چربی شکم در افراد مقاوم به انسولین شده است (۲۶، ۱۶، ۵۰). در مقابل، کاهش وزن یکسان در رژیم‌های محدود از انرژی پر پروتئین در مقایسه با پروتئین استاندارد در مطالعات کارآزمایی بالینی در زنان مبتلا به PCOS نیز گزارش شده است (۴۴، ۴۲، ۴۱، ۲۳).

در فواز نگهداری وزن، افزایش نمایه اندروژن آزاد در رژیم استاندارد در مقایسه با رژیم پرپروتئین گزارش شد (۲۳). چنانچه بار گلیسمی در مقایسه با بار پروتئین، باعث تحریک بیشتر دهیدرواپی‌اندروسترون در زنان مبتلا به PCOS شده بود (۶۱) و در زنان مبتلا به PCOS رژیم کم کربوهیدرات و پر چرب در مقایسه با رژیم پر کربوهیدرات و فیبر بالا منجر به مهار بیشتر تولید تستوسترون شد (۴۴، ۲۳). همین‌طور در مردان مبتلا به آکنه، رژیم کاهش وزن با بار گلیسمی پایین در مقایسه با رژیم با بار گلیسمی بالا با کاهش بیشتر نمایه اندروژن آزاد و افزایش SHBG همراه بود (۶۳) که به دلیل

باید دریافت انرژی پایین تری داشته باشند (۸۶). بنابراین رژیم‌های کم کالری غنی از میوه‌ها و سبزیجات که با خطر پایین تر ابتلا به سندرم متابولیک است (۸۷) می‌تواند در بهبود نشانه‌های متابولیک و باروری این زنان موثر باشد. یکی دیگر از نقص‌های عمده در مداخلات تغذیه ای ریزش زیاد نمونه‌ها بود که این ریزش در بین رژیم‌های پر پروتئین و استاندارد تفاوتی را نشان نمی‌دهد.

نتیجه گیری

رژیم پر پروتئین منجر به بهبود جزئی و ناهماهنگ در متغیرهای متابولیک است و با توجه به اینکه مطالعات اندکی در مورد نقش ترکیبات رژیم غذایی بر متغیرهای متابولیک وجود دارد باید تحقیقات بیشتری در مورد تاثیر ترکیب رژیم غذایی بر متغیرهای متابولیک و اهمیت بالینی این تغییرات در زنان مبتلا به PCOS صورت گیرد. به علاوه، با توجه به تفاوت‌های جزئی و ناهماهنگ ترکیب رژیم غذایی بر متغیرهای انتروپومتریک و متابولیک باید مطالعات آینده بر افزایش نگهداری وزن در طولانی مدت، میزان پذیرش و اصلاح شیوه زندگی این زنان متمرکز شود. کاهش وزن مستقل از رژیم غذایی منجر به بهبود اکثر متغیرهای انتروپومتریک، باروری و متابولیک شده و مداخلات اصلاح شیوه زندگی باید بر افزایش پذیرش مداخلات تغذیه ای به منظور دستیابی به وزن ایده‌ال در درازمدت متمرکز گردد.

تشکر و قدردانی

از مسئولین پژوهشکده غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که زمینه این مطالعه را فراهم ساختند، تشکر می‌شود.

یکی از نقایص مداخلات تغذیه‌ای، عدم گزارش عوارض جانبی ترکیبات رژیم غذایی مختلف است. چنانچه مصرف رژیم پر پروتئین در دراز مدت می‌تواند عوارض سوئی در دانسیته استخوان و عملکرد کلیه داشته باشد (۷۵، ۷۴، ۴۷). همین طور در رژیم‌های بسیار کم کربوهیدرات، عدم کفایت دریافت ریز مغذی‌ها، فولات و دریافت فیبر و افزایش کانسر کولورکتال و یبوست گزارش شده است (۷۶). به علاوه، شواهدی برای ارتباط افزایش ذخائر آهن و خطر دیابت نوع دو وجود دارد که سلامت رژیم‌های پر پروتئین در طولانی مدت را مورد تردید قرار می‌دهد (۷۷، ۷۸). چنانچه در زنان ارتباط بین مصرف گوشت قرمز و گوشت‌های فراوری شده و پروتئین حیوانی با شیوع بیشتر دیابت نوع دوم نیز گزارش شده است. شواهد نشان می‌دهد که در افراد مقاوم به انسولین، رژیم‌هایی با محتوای پروتئین حیوانی بالا می‌تواند منجر به کاهش حساسیت به انسولین شود (۷۸، ۷۹) و بالاخره مصرف گوشت قرمز بعد از تطبیق نمایه توده بدن مرتبط با هیپرگلیسمی و هیپر انسولینمی بوده است (۸۰). شواهد نشان دهنده آن است که دریافت بالای میوه، سبزیجات و غلات سبوس‌دار با محافظت در مقابل بیماری قلبی عروقی، دیابت و سرطان توام بوده است. همینطور بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که مصرف پروتئین بالا با افزایش خطر ابتلا به کانسر توام بوده است (۸۱). به همان گونه، خطر ابتلا به کانسر اندومتر به صورت معکوسی مرتبط با دریافت غذاهای گیاهی و غلات کامل و محصولات سویا بوده است و دریافت بالاتر چربی و غذاهای حیوانی با افزایش خطر ابتلا به کانسر توام بوده است (۸۲-۸۴).

در مجموع، از آنجا که زنان مبتلا به PCOS مشکلاتی در تنظیم اشتها دارند (۸۶، ۸۵، ۴). بنابراین برای نگهداری وزن

REFERENCES

1. Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohodi M, Hosseinpahan F, Azizi F. The prevalence of poly cystic ovarysyndrom in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011;9:39
2. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006;166:2081-86.
3. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011.;17:741-60.
4. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C et al.. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3337-44.
5. Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2011;26:2442-51.

6. Deeks AA, Gibson-Helm ME, Paul E, Teede HJ. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? *Hum Reprod* 2011;26:1399-407.
7. Ramezani Tehrani F, Minooe S, Azizi F. Comparison of various adiposity indexes in women with polycystic ovary syndrome and normo-ovulatory non-hirsute women: a population-based study. *Eur J Endocrinol* 2014; 171:199-207.
8. Hosseini F, Barzin M, Erfani H, Serahati S, Ramezani Tehrani F, Azizi F. Lipid accumulation product and insulin resistance in Iranian PCOS prevalence study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:52-57.
9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009, 91:456-88.
10. Barber TM, Mc Carthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006;65:137-45.
11. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
12. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617-23.
13. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:460-64.
14. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:260-74.
15. Leidy HJ, Carnell NS, Mattes RD, Campbell WW. Higher protein intake preserves lean mass and satiety with weight loss in pre-obese and obese women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:421-9.
16. Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:31-39.
17. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C, et al. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *J Nutr* 2003;133:411-17.
18. Baba NH, Sawaya S, Torbay N, Habbal Z, Azar S, Hashim SA. High protein vs high carbohydrate hypoenergetic diet for the treatment of obese hyperinsulinemic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:1202-206.
19. Noakes M, Keogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1298-306.
20. Wolfe BM, Giovannetti PM. Short-term effects of substituting protein for carbohydrate in the diets of moderately hypercholesterolemic human subjects. *Metabolism* 1991;40:338-43.
21. Clifton PM, Bastiaans K, Keogh JB. High protein diets decrease total and abdominal fat and improve CVD risk profile in overweight and obese men and women with elevated triacylglycerol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:548-54.
22. Mirmiran P, Azadbakht L, Mehrabani H, Azizi F. Association between macronutrients intake and cardiovascular risk factors in adults: Tehran Lipid and Glucose study (TLGS). *The Journal of Qazvin University of Medical Science* 2006;10:1.
23. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-19.
24. Azizi F, Bahadoran Z, Hosseini Esfahani, Bastan S, Keizad A, Mirmiran P. The association between content and type of dietary protein with metabolic syndrome risk factors in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences* 2012; 14:116-20. [In Persian]
25. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Krassas G. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels. *Fertil Steril* 2008; 89:899-906.

26. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight Loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:425-30.
27. Latner JD, Schwartz M. The effects of a high-carbohydrate, high-protein or balanced lunch upon later food intake and hunger ratings. *Appetite* 1999; 33:119-28.
28. Johnston CS, Tjonn SL, Swan PD. High-protein, low-fat diets are effective for weight loss and favorably alter biomarkers in healthy adults. *J Nutr* 2004;134:586-91.
29. Crovetti R, Porrini M, Santangelo A, Testolin G. The influence of thermic effect of food on satiety. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:482-88.
30. Poppitt SD, McCormack D, Buffenstein R. Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiol Behav* 1998;64:279-85.
31. Lejeune MP, Westerterp KR, Adam TC, Luscombe-Marsh ND, Westerterp-Plantenga MS. Ghrelin and glucagon-like peptide 1 concentrations, 24-h satiety, and energy and substrate metabolism during a high-protein diet and measured in a respiration chamber. *Am J Clin Nutr* 2006;83:89-94.
32. Tappy L. Thermic effect of food and sympathetic nervous system activity in humans. *Reprod Nutr Dev* 1996;36:391-97.
33. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. 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;96:1281-98.
34. Defronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985;76:149-55.
35. Kuk JL, Kilpatrick K, Davidson LE, Hudson R, Ross R. Whole-body skeletal muscle mass is not related to glucose tolerance or insulin sensitivity in overweight and obese men and women. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:769-74.
36. Jakubowicz, D.J, Nestler JE. 17 alpha-Hydroxyprogesterone responses to leuprolide and serum androgens in obese women with and without polycystic ovary syndrome offer dietary weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:556-60.
37. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 2767-74.
38. Georgopoulos NA, Saltamavros AD, Vervita V, Karkoulas K, Adonakis G, Decavalas G, et al. Basal metabolic rate is decreased in women with polycystic ovary syndrome and biochemical hyperandrogenemia and is associated with insulin resistance. *Fertil Steril* 2009;92:250-55.
39. Segal KR, Dunaif A. Resting metabolic rate and postprandial thermogenesis in polycystic ovarian syndrome. *Int J Obes* 1990;14:559-67.
40. Sorenson L, Hakier K, Stigsby B, Astrup A. Effects of increased dietary protein- to- carbohydrate ratio in women with poly cystic ovary syndrome. *Am J Clin Nut* 2012;95:39-48.
41. Stamets K, Taylor DS, Kunselman A, Demers LM, Pelkman CL, Legro RS. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:630-37.
42. Galletly C, Moran L, Noakes M, Clifton P, Tomlinson L, Norman R. Psychological benefits of a high-protein, low-carbohydrate diet in obese women with polycystic ovary syndrome— a pilot study. *Appetite* 2007; 49:590-93.
43. Kasim-Karakas SE, Almario RU, Cunningham W. Effects of protein versus simple sugar intake on weight loss in polycystic ovary syndrome (according to the National Institutes of Health criteria). *Fertil Steril* 2009;92:262-70.
44. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study. *J Am Coll Nutr* 2012;31:117-25.
45. Guzick DC, Wing R, Smith D, Berga SL, winters SJ. Endocrine sequences of weight loss in obese hyperandrogenic anovulatory women. *Fertile Steril* 1994;61:598-604.
46. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AF, et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med* 2010;363:2102-13.

47. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, Frearson M, Thondan M, et al. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet* 2013;113:520-45.
48. Mirmiran P, Saidpour A, Hosseinpourniazi S, Azizi F. Glycemic index and glycemic load in relation with metabolic syndrome and its components. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences 2009; 11:615-25. [In Persian]
49. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140:769-77.
50. Due A, Toubro S, Skov AR, Astrup A. Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1283-90.
51. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J* 2005;19:422-24.
52. Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, Tang JE, Glover EI, Wilkinson SB, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr* 2009;89:161-68.
53. Breen L, Phillips SM. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutr Metab (Lond)* 2011;8:68.
54. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Health Aging* 2005;9:408-19.
55. Stiegler P, Cunliffe A. The role of diet and exercise for the maintenance of fat-free mass and resting metabolic rate during weight loss. *Sports Med* 2006;36:239-62.
56. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006;84:475-82.
57. Luscombe ND, Clifton PM, Noakes M, Parker B, Wittert G. Effects of energy-restricted diets containing increased protein on weight loss, resting energy expenditure and the thermic effect of feeding in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:652-57.
58. Malik VS, Hu FB. Popular weight-loss diets: from evidence to practice. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:34-41.
59. Brehm BJ, Spang SE, Lattin BL, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. The role of energy expenditure in the differential weight loss in obese women on low-fat and low-carbohydrate diets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1475-82.
60. Westerterp KR, Goris AH. Validity of the assessment of dietary intake: problems of misreporting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:489-93.
61. Kasim-Karakas SE, Cunningham WM, Tsodikov A. Relation of nutrients and hormones in polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Nutr* 2007;85:688-94.
62. Katcher HI, Kunselman AR, Dmitrovic R, Demers LM, Gnatuk CL, Kris-Etherton PM, et al. Comparison of hormonal and metabolic markers after a high-fat, Western meal versus a low-fat, high-fiber meal in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009;91:1175-82.
63. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Makelainen H, Varigos G. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:247-56.
64. Wang P, Holst C, Astrup A, Bouwman FG, van Otterdijk S, Wodzig WK, et al. Blood profiling of proteins and steroids during weight maintenance with manipulation of dietary protein level and glycaemic index. *Br J Nutr* 2012;107:106-19.
65. Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3.
66. Bouché C, Rizkalla SW, Luo J, Vidal H, Veronese A, Pacher N, et al. Five-week, low-glycemic index diet decreases total fat mass and improves plasma lipid profile in moderately overweight nondiabetic men. *Diabetes Care* 2002;25:822-28.
67. Kwiterovich PO, Jr, Vining EPG, Pyzik P, Skolasky R, Jr, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003;290:912-20.
68. Marckmann P. Dietary treatment of thrombotic disorders related to the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;83:S121-26.

69. Colagiuri S, Brand Miller J. The 'carnivore connection' – evolutionary aspects of insulin resistance. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:S30–35.
70. Rossetti L, Rothman D, DeFronzo R, Shulman G. Effect of dietary protein on in vivo insulin and liver glycogen repletion. *Am J Physiol* 1989; 257: E212–19.
71. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Int Med* 2004; 140:778–85.
72. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348: 2082–90.
73. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074–81.
74. Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr* 2005;24:S526-36.
75. Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. Dietary protein intake and renal function. *Nutr Metab Lon* 2005;2:25.
76. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 2001;9:S1-40.
77. Lee DH, Folsom AR, Jacobs DR Jr. Dietary iron intake and type 2 diabetes incidence in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Diabetologia* 2004; 47:185–94.
78. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: the Women's Health Study. *Diabetes Care* 2004;27: 2108–15.
79. Schulze MB, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Processed meat intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-aged women. *Diabetologia* 2003;46: 1465–73.
80. Panagiotakos DB, Tzima N, Pitsavos C, Chrysohoou C, Papakonstantinou E, Zampelas A, et al. The relationship between dietary habits, blood glucose and insulin levels among people without cardiovascular disease and type 2 diabetes; the ATTICA study. *Rev Diabet Stud* 2005; 2: 208–15.
81. World Cancer Research Fund. *Food, Nutrition and cancer: a global perspective*. Washington, DC: American Institute of Cancer Research; 1997.
82. Petridou E, Kedikoglou S, Koukoulomatis P, Dessypris N, Tricholpoulous D. Diet in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Greece. *Nutr Cancer* 2002; 44: 16–22.
83. Littman AJ, Beresford SA, White E. The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 691–702.
84. McCann SE, Freudenheim JL, Marshall JR, Brasure JR. Diet in the epidemiology of endometrial cancer in Western New York (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 965–74.
85. Hirschberg AL, Naessén S, Stridsberg M, Byström B, Holtet J. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 79–87.
86. Wright CE, Zborowski JV, Talbott EO, McHugh-Pemu K, Youk A. Dietary intake, physical activity, and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1026–32.
87. Baxter AJ, Coyne T, McClintock C. Dietary patterns and metabolic syndrome – a review of epidemiologic evidence. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15: 134–42.