

Lavkulhydratdiæt til patienter med type 2-diabetes

Eva-Marie Gram-Kampmann, Michael Hecht Olsen & Henning Beck-Nielsen

STATUSARTIKEL

Endokrinologisk
Afdeling M, Odense
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178:V08150695

På verdensplan og i de skandinaviske lande stiger incidensen af type 2-diabetes (T2D) på grund af den øgede forekomst af fedme og ekstrem fedme. Betacelledysfunktion og insulinresistens i fedt- og levervæv er hjørnestenene i patologien, hvor insulinresistens forværres med stigende overvægt. Traditionelt behandles der initialt med diæt og motion, senere med perorale antidiabetika og/eller glukagonlignende peptid 1-analoger. Insulinbehandling vil 10-15 år efter diagnosetidspunktet ofte være nødvendig [1].

Kostvaneændringer, som fremmer vægttab, og reduceret kalorieindtag er essentielle ved både nedsat glukosetolerans og T2D, men der er ikke enighed om, hvordan kosten skal sammensættes [2]. I de fleste lande inklusive Danmark anbefales en diæt med 50-60 energiprocent (E%) komplekse kulhydrater og ≤ 30 E% fedt [2], men lavkulhydratdiæt (LCD) bliver brugt tiltagende hyppigt. I American Diabetes Association har man valgt at anbefale kulhydratmonitorering for at forbedre den glykæmiske kontrol og LCD i op til to år som en metode til at opnå vægttab [3]. I de skandinaviske lande er LCD ikke implementeret i de officielle kostvejledninger, hvorfor det kan være svært for sundhedspersonalet at forudsige effekten af LCD og at vejlede patienter, som ønsker at følge LCD i håb om at opnå forbedret glykæmisk kontrol.

Formålet med denne artikel er at give et overblik over den mulige effekt på metabolisme, koncentrationen af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), lipidprofil, vægt og kardiovaskulære risikomarkører af LCD med reduceret kulhydrat og øget andel af fedt i op til et år sammenlignet med traditionel lavfedtdiæt. Artiklen er baseret på udvalgt tilgængelig litteratur fra PubMed. Kun studier med LCD med øget fedtandel hos patienter med T2D er inkluderet. På grund af manglende langtidsstudier er påvirkningen af kardiovaskulære risikofaktorer valgt som endepunkt i stedet for sendiabetiske komplikationer.

LAVKULHYDRATDIÆT GENERELT

Der findes ingen klare retningslinjer for sammensætningen af LCD. I publicerede studier ses variationer på 4-45 E% kulhydrat, og i nogle studier angives mængden af kulhydrat i gram pr. dag. Heterogenitet i fordelingen af kulhydrat, protein og fedt, varighed af studierne samt kalorieindtag for deltagerne bevirker, at det

FAKTABOKS

- ▶ Lavkulhydratdiæter har vist gavnlig effekt på glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes i studier af op til et års varighed.
- ▶ Behandlere bør være opmærksomme på, at justering af antidiabetisk medicin kan blive nødvendig.
- ▶ Der er ingen forskelle i vægtændringer mellem gruppen, der følger lavkulhydratdiæt, og kontrolgruppen, som følger højkulhydratdiæt.
- ▶ Lavkulhydratdiæter kan have en positiv indvirkning på inflammatoriske markører, der er forbundet med aterosklerose.
- ▶ Patienterne, som følger lavkulhydratdiæt, skal kontrolleres og behandles i overensstemmelse med gældende guidelines, dog bør de ikke anvende natriumglukosekotransportør 2-hæmmere.

er svært at opstille en komplet oversigt og drage endelige konklusioner om, hvordan patienter med T2D reagerer metabolisk på reduktion af kulhydrat og tilsvarende øgning af andelen af fedt i kosten [2]. I mange af studierne er typen af kulhydrat eller mængden af fibre heller ikke dokumenteret. Ketoseinducerende (ketogen) LCD indeholder oftest < 50 g kulhydrat pr. dag [4], hvilket svarer til < 10 E% ved et dagligt indtag på 2.000 kalorier. Hos raske personer er ketogen-LCD en effektiv måde at tabe vægt på, da ketoner hæmmer appetitten [5], og en øget mængde af fedt forsinker gastrisk tømning [6]. Desuden ses der gavnlige effekter på koncentrationen af triglycerider (TG) og højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol [7], og det er mere sandsynligt, at personer, der er randomiseret til LCD-gruppen, fuldfører studierne end personer, der er randomiseret til en sammenlignelig gruppe, der følger en lavfedtdiæt [8]. Ved brug af LCD har man erfaret, at det er svært at opretholde en øgning af proteiner i længden, hvorfor kulhydrater ofte bliver erstattet af forskellige typer diætært fedt [9].

EFFEKT PÅ HYPERGLYKÆMI

Ved T2D er glukosemetabolismen ændret. Hepatisk insulinresistens fører til øget hepatisk glukoseproduktion, hvilket kan bidrage til hyperglykæmi og nedbrydelse af muskelmasse, da aminosyrer bruges som

substrat i glukoneogenesen [10]. Endvidere er muskler og fedtvæv insulinresistente, hvilket også bidrager til hyperglykæmi. Musklernes insulinresistens skyldes i vid udstrækning akkumulering af TG-koncentrationen [11]. Et fald i TG-syntesen hos patienter med T2D er derfor ønskværdig. Desuden er glykæmisk kontrol en essentiel parameter ved T2D, da god kontrol udsætter debut af diabetiske følgesygdomme, især mikrovaskulære [12]. I overensstemmelse hermed ses der ingen effekt af intensiv livsstilsintervention (motion og en kaloriereduceret diæt med 65 E% kulhydrat, 30 E% protein og 15 E% fedt) på makrovaskulære komplikationer hos overvægtige patienter med T2D, til trods for forbedret HbA_{1c}-koncentration [13]. Der findes ikke tilsvarende studier med LCD.

Ved LCD med mindre tilgængeligt kulhydrat ændres metabolismen til at forbrænde aminosyrer og fedt. Øget fedtforbrænding kan føre til ketondannelse, og ketonstoffer omsættes som energisubstrat i stedet for glukose. I fravær af hyperglykæmi falder koncentrationen af HbA_{1c}. Denne proces medfører som regel ikke øget risiko for ketoacidose, da ketondannelsen ikke accelereres af relativ insulinmangel, men blot er et biprodukt af nedbrydningen af korte fedtsyrer. Dog er der rapporteret om tilfælde af ketoacidose hos personer uden diabetes [14, 15] og hos diabetikere, der var i behandling med natriumglukosektransportør (SGLT)2-hæmmere på lavkulhydrat-/højproteinindiet [16].

Når en patient med T2D følger LCD, medfører dette i studier med en varighed op til et år større forbedring af den glykæmiske kontrol end hos kontrolgrupperne, vurderet ved koncentrationen af HbA_{1c} [2, 7, 8, 17-21]. I kontrolgrupperne, som indtog en traditionel lavfedtdiæt, reduceredes HbA_{1c}-koncentrationen også [22]. Under LCD bør oral antidiabetisk medicin og/eller insulindosis reduceres for at undgå hypoglykæmi, hvilket både behandlere og patienter bør være opmærksomme på. Jo lavere indtag af kulhydrat, jo bedre glykæmisk kontrol [22].

EFFEKT PÅ LIPOPROTEINER OG TRIGLYCERIDER

Dyslipidæmi med et øget niveau af aterogene lipoproteiner er karakteristisk for insulinresistens og T2D. Hepatisk insulinresistens fører til en øget produktion af kolesterol og TG, og perifer insulinresistens fører til kontinuerlig frisættelse af frie fedtsyrer fra fedtvæv. Dette forårsager en høj produktion af meget lavdensitetslipoprotein (VLDL) [23], hvilket igen fører til høje niveauer af VLDL, lavdensitetslipoprotein (LDL), TG og nedsat HDL-niveau. Denne aterogene dyslipidæmi forårsager sammen med hyperglykæmi og øget forekomst af oxidative processer (lav grad af inflammation) en høj risiko for aterosklerose hos patienter med T2D [10, 17].

I diætmodeller falder syntesen af kolesterol i leve-

ren med ketondannelse og faldende insulin-niveauer [17]. Dog varierer resultaterne i de forskellige studier i forhold til lipidprofil. I nogle studier angives forøgede HDL-niveauer sammenlignet med niveauerne hos kontrolgruppen [2, 9, 20]. I andre studier har man fundet signifikant fald i TG-koncentration uden forværring af de øvrige lipidprofilkomponenter [18]. *Bazzano et al* fandt signifikante forskelle i koncentrationen af HDL og TG i LCD-gruppen efter 12 måneder [24], hvilket *Nordmann et al* bekræftede, men det skal dog ses i lyset af, at LDL-koncentrationen steg [8]. I en metaanalyse med stor heterogenitet i kulhydratindtag og længde af studierne fandt man, at TG-koncentrationen faldt ved LCD hos patienter med T2D, og at faldet blev tydeligere, jo færre kulhydrater patienterne indtog [22].

De forskellige resultater gør det svært at drage endelige konklusioner, og det må anbefales, at kontrollen af lipidprofil fortsætter, som før patienten reducerede kulhydratindtaget.

En konfounder i lipidprofilændringer er, at studiedeltagerne ofte taber i vægt, hvilket normalt gavner lipidprofilen, og resultaterne i kortere studier afspejler altså ikke *steady state*-værdier. I meget få studier måler man partikelstørrelse, hvorfor det er usikkert, om de små, kompakte LDL-c-partikler øges, imens total-LDL forbliver uændret, hvilket ville give en mere aterogen lipidprofil, uden at det ville kunne ses i standardblodprøver. Desuden kan påbegyndelse af behandling med statin i projektperioden påvirke resultaterne signifikant, og i mange studier er det fysiske aktivitetsniveau og/eller alkoholindtaget ikke angivet.

EFFEKT PÅ VÆGT

Alle diæter med nedsat kalorieindtag påvirker vægten i nedadgående retning, hvis blot patienten kan fastholde diæten. De fleste hypokaloriske diæter mislykkes i det lange løb på grund af øget sult. Med lavere indtag af kulhydrat ses et hurtigt vægttab i starten af projektperioden [4]. En del af dette vægttab forårsages af vandkrævende oxidation af oplagret glykogen, og hvis der indtræder ketose, eliminerer ketonstoffer væske via



nyrerne [17]. Hvis ketosen fortsætter, nedsættes sulten, hvilket gør det lettere at fastholde det nedsatte energiindtag [5, 25]. Hos LCD-grupperne, som indtager en større andel af fedt i kosten, har man i flere artikler beskrevet en ikkeopfordret reducere af energiindtaget, selvom patienterne gerne må spise ad libitum [21]. Det ser ud til, at LCD-grupperne taber hurtigst i vægt [25], men efter længere tid – op til et år – er der ingen signifikante forskelle i vægttabet mellem LCD-grupperne og kontrolgrupperne, hvis det planlagte energiindtag er sammenligneligt [2, 7-9, 17]. I et randomiseret studie med ekstremt lavt kulhydratindtag har man dog påvist et signifikant større vægttab og tab af fedtmasse i LCD-gruppen end i kontrolgruppen trods sammenlignelig fysisk aktivitet i grupperne [24].

I forhold til fedtfordeling angiver man i nogle studier reduceret abdominalomfang [4, 9], hvilket er ønskværdigt set i lyset af den skadelige effekt af visceralt fedt. Generelt ses en positiv vægtreducerende effekt af LCD, men man skal tage højde for de forskellige fordelinger af kulhydrater, protein og fedt i de undersøgelser, som studierne er baseret på.

EFFEKT PÅ KARDIOVASKULÆR RISIKO OG INFLAMMATION

Ofte er procentdelen af mættet fedt i LCD højere end i de traditionelle kostenbefalinger, hvilket generelt forbindes med øget forekomst af kardiovaskulære sygdomme. Hos patienter med T2D er der forhøjede niveauer af proinflammatoriske markører, såsom C-reaktivt protein (CRP), interleukin-1-beta, tumornekrosefaktor-alfa m.fl. [26]. Forhøjede niveauer indikerer en igangværende let inflammation og forøget risiko for aterosklerose. Man har kun i få studier af LCD hos patienter med T2D rapporteret om måling af inflammatoriske markører eller andre ikke-traditionelle faktorer, der er associeret med øget kardiovaskulær risiko. *Guldbrand et al* konkluderede, at der ikke var øget kardiovaskulær risiko vurderet ved koncentrationen af lipoproteiner og TG samt vægt og abdominalomfang [9]. I dette studie havde man ikke frarådet deltagerne i LCD-gruppen at indtage mættet fedt. *Bazzano et al* fandt et signifikant større fald i CRP i LCD-gruppen end i kontrolgruppen, men ingen signifikant forskel i systolisk/diastolisk blodtryk [24].

Davis et al målte de ovenfor beskrevne inflammationsmarkører i et randomiseret studie og fandt signifikant forbedrede niveauer i både LCD-gruppen og kontrolgruppen efter seks måneder, hvilket sandsynligvis var forårsaget af vægttab i begge grupper [27]. I *Jonasson et al*'s studie undersøgte man markører for igangværende inflammation og fandt en signifikant positiv indvirkning af LCD, hvorimod niveauerne blev forværret i kontrolgruppen, der fulgte en lavfedtdiæt [28]. Forfatterne konkluderede derfor, at LCD har en gavnlig

effekt på let inflammation, hvilket er ønskværdigt hos patienter med T2D.

KONKLUSION

LCD med øget fedtandel som metode til vægttab og bedre glykæmisk kontrol forsøges med tiltagende hyppighed hos patienter med T2D, men LCD er ikke implementeret i de nationale kostvejledninger, hvorfor det kan være svært for behandlere at støtte patienterne. De studierne, som indtil videre er publiceret, er heterogene. Målt på risikofaktorer som koncentrationen af HbA_{1c}, kardiovaskulære risikomarkører og markører for let inflammation ses der dog en gavnlig effekt af LCD i studier af op til et års varighed. Patienter, som ændrer kulhydratindtag radikalt, skal opfordres til at være opmærksomme på lave blodsukkerkoncentrationer, og det kan blive nødvendigt at justere antidiabetisk medicin og/eller insulin. Ketondannelse ses som bivirkning ved meget lavt indtag af kulhydrat, og hos patienter, der oplever dette, frarådes brug af SGLT2-hæmmere derfor. Der synes ikke at være forskel i vægttab mellem studiegrupper, som følger LCD, og kontrolgrupperne efter et år.

Da der i den tilgængelige litteratur ses varierende effekt på lipidprofil ved LCD, skal lipidprofilen kontrolleres og i øvrigt behandles i henhold til guidelines.

Generelt må man konkludere, at LCD-behandling hos patienter med T2D stadig er eksperimentel, og flere undersøgelser er nødvendige.

SUMMARY

Eva-Marie Gram-Kampmann, Michael Hecht Olsen & Henning Beck-Nielsen:

Low-carbohydrate diet for patients with Type 2 diabetes
Ugeskr Læger 2016;178:Vo8150695

Recently, low-carbohydrate diets have increased in popularity as a method to achieve glycaemic control and weight loss in Type 2 diabetes patients. However, there is a lack of consistency and long-term results in existing studies on patients with Type 2 diabetes. In this review, we address current knowledge of low-carbohydrate diets and how they affect glycaemic control, diabetic dyslipidaemia, weight and markers of cardiovascular risk, and our aim is to aid medical practitioners in guiding patients with Type 2 diabetes who wish to try a low-carbohydrate diet in order to take control of their disease.

KORRESPONDANCE: Eva-Marie Gram-Kampmann.
E-mail: eva.gram-kampmann@outlook.com

ANTAGET: 10. november 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. januar 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2002;347:1342-9.
2. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:505-16.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabet Care* 2012;35(suppl 1):S11-S63.
4. Dyson PA. A review of low and reduced carbohydrate diets and weight loss in type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:530-8.
5. Gibson AA, Seimon RV, Lee CM et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? *Obes Rev* 2015;16:64-76.
6. Gentilcore D, Chaikomin R, Jones KL et al. Effects of fat on gastric emptying of and the glycemic, insulin, and incretin responses to a carbohydrate meal in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006;91:2062-7.
7. Castaneda-Gonzalez LM, Bacardi Gascon M, Jimenez Cruz A. Effects of low carbohydrate diets on weight and glycemic control among type 2 diabetes individuals: a systemic review of RCT greater than 12 weeks. *Nutr Hosp* 2011;26:1270-6.
8. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Internal Med* 2006;166:285-93.
9. Guldbrand H, Dizdar B, Bunjaku B et al. In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia* 2012;55:2118-27.
10. Chandler MJ, Hildebrandt LA. Should patients with diabetes follow a low-carb diet? *JAAPA* 2007;20:36-41.
11. Boren J, Taskinen MR, Olofsson SO et al. Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship. *J Internal Med* 2013;274:25-40.
12. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
13. Look ARG, Wing RR, Bolin P et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2013;369:145-54.
14. Shah P, Isley WL. Ketoacidosis during a low-carbohydrate diet. *New Engl J Med* 2006;354:97-8.
15. von Geijer L, Ekelund M. Ketoacidosis associated with low-carbohydrate diet in a non-diabetic lactating woman: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:224.
16. Hayami T, Kato Y, Kamiya H et al. Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet. *J Diabetes Investig* 2015;6:587-90.
17. Czyzewska-Majchrzak L, Grzelak T, Kramkowska M et al. The use of low-carbohydrate diet in type 2 diabetes - benefits and risks. *Ann Agric Environ Med* 2014;21:320-6.
18. Yamada Y, Uchida J, Izumi H et al. A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Intern Med* 2014;53:13-9.
19. Guldbrand H, Lindstrom T, Dizdar B et al. Randomization to a low-carbohydrate diet advice improves health related quality of life compared with a low-fat diet at similar weight-loss in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Res Clin Pract* 2014;106:221-7.
20. Elhayany A, Lustman A, Abel R et al. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabet Obes Metabol* 2010;12:204-9.
21. Krebs JD, Bell D, Hall R et al. Improvements in glucose metabolism and insulin sensitivity with a low-carbohydrate diet in obese patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2013;32:11-7.
22. Kirk JK, Graves DE, Craven TE et al. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2008;108:91-100.
23. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR et al. Diabetic dyslipidaemia. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:238-46.
24. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:309-18.
25. Feinman RD, Volek JS. Carbohydrate restriction as the default treatment for type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2008;42:256-63.
26. Pham MN, Hawa MI, Pflieger C et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia* 2011;54:1630-8.
27. Davis NJ, Crandall JP, Gajavelli S et al. Differential effects of low-carbohydrate and low-fat diets on inflammation and endothelial function in diabetes. *J Diabet Complicat* 2011;25:371-6.
28. Jonasson L, Guldbrand H, Lundberg AK et al. Advice to follow a low-carbohydrate diet has a favourable impact on low-grade inflammation in type 2 diabetes compared with advice to follow a low-fat diet. *Ann Med* 2014;46:182-7.