

## 低醣飲食對第二型糖尿病病人的治療效果

黃威勝 陳晶瑩 蔡兆勳 李龍騰 黃國晉

關鍵詞：diabetes mellitus, low carbohydrate diet

(台灣家醫誌2014; 24: 116-123) DOI: 10.3966/168232812014092403002

### 前言

雖然對於第二型糖尿病的飲食控制在世界各學會多有規範<sup>[1-9]</sup>，傳統上大多都建議醣類佔50-60%的攝取量，脂肪佔30%以下，但醫學上其實尚未有充足的證據，包括：系統性回顧(systematic review)或統合分析(meta-analysis)，去支持這樣的建議<sup>[10]</sup>。

我們可以從ADA(American Diabetes Association)發表的聲明一窺端倪，ADA在2007年的Standards of medical care in diabetes不建議低醣飲食是因為沒有足夠的證據支持長期的效果以及心血管疾病危險性是否上升<sup>[11]</sup>，但在2008年ADA改了論述<sup>[12]</sup>，對於體重過重的糖尿病患者或非糖尿病患者，他們建議可使用1年的低脂肪飲食或是低醣飲食幫助減肥。這樣的飲食建議，至2011年已提升為2年<sup>[13]</sup>。

事實上，在2009年ADA出版糖尿病生活(Life with Diabetes)就已記載「醣類、蛋白質及脂質均含卡路里，但只

有醣類直接影響血糖」(Carbohydrate, protein, and fat contain calories. Only carbohydrates directly affect blood glucose levels)<sup>[14]</sup>。2013年ADA甚至去除了「一天需要130克的醣類」這段話<sup>[15]</sup>。而在2014年1月的ADA發表的Diabetes Care，提到低油飲食在過去研究包括統合分析和系統性回顧，並無法達到良好的血糖控制以及減少心血管疾病風險<sup>[16]</sup>。

在2015年美國糖尿病醫療照顧標準中也提到目前盛行的幾種飲食法包括1.地中海性飲食(mediterranean style) 2.素食(vegetarian and vegan) 3.低脂飲食(low fat) 4.低醣飲食(low carbohydrate) 5.得舒飲食(Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH)，文中提到需針對各個病人提供個人化的飲食治療，但並無共識哪種飲食最適合治療糖尿病病患<sup>[17]</sup>。

### 低醣飲食的定義

雖然低醣飲食並非主流，但越來越

多證據發現，這樣的治療危險性低並容易配合<sup>[11]</sup>。實際上許多研究對低醣飲食的定義並不一致，譬如最近一篇文獻回顧的定義<sup>[18]</sup>，將其分類為：(1)極低醣生酮飲食(very low-carbohydrate ketogenic diet, VLCKD)，醣類的攝取為每天20-50克，或小於10%每天總能量2,000卡的飲食；(2)低醣飲食：醣類的攝取為每天小於130克，或小於26%每天總能量；(3)適醣飲食：醣類的攝取為每天飲食的26-45%總能量；(4)高醣飲食：醣類的攝取為>45%每天飲食的總能量。

### 研究低醣飲食對第二型糖尿病病人的治療效果之文獻

最近2013年的一篇針對各隨機臨床試驗的系統性回顧<sup>[10]</sup>比較了不同種飲食對糖尿病的控制，結果發現低醣飲食、低升糖指數飲食、地中海飲食和高蛋白飲食對血糖的控制都比對照組好，低醣飲食和地中海飲食的體重減輕最明顯。所回顧的文獻<sup>[19-27]</sup>大多以肥胖者為對象<sup>[19-21,24-27]</sup>，其中有三篇包含30-40%的糖尿病病人<sup>[19,20,26]</sup>，四篇是肥胖的糖尿病病人<sup>[21,24,25,27]</sup>，只有兩篇不是針對肥胖者，包括一篇是飲食控制的糖尿病病人<sup>[22]</sup>及一篇是一般糖尿病病人<sup>[23]</sup>。在一針對嚴重肥胖病人之研究中（其中包括部分糖尿病病人），進行6個月的研究<sup>[19]</sup>，結果顯示低醣飲食對體重及血糖、三酸甘油酯有顯著改善；但在追蹤一年的研究<sup>[20]</sup>卻缺乏顯著的體重改善，推測其原因，可能低醣飲食較難維持、有較高的流失率，也可能因為對照組的飲食控制效果不錯。另一篇則是以低醣飲食和低脂飲食併用減重藥Orlistat相比<sup>[21]</sup>，一年的研究，兩者沒有顯著差別，而且本篇

的醣類攝取，在48週時還能維持62克/天（15%每天總能量），和其他低醣飲食的研究相比，算是有不錯的配合度。

在以飲食控制的糖尿病病人，經過半年的追蹤，使用約40%醣類和傳統糖尿病飲食比較，在血糖控制上並無明顯差別<sup>[22]</sup>。另外，在日本的兩年非隨機對照研究，使用約40%醣類，和傳統糖尿病飲食比較，發現有較好的血糖控制、體重、總膽固醇及低密度脂蛋白，並可減少血糖藥的種類跟劑量，特別是磺醣尿素(Sulfonylurea)<sup>[23]</sup>。2009年有一隨機臨床試驗針對105個過重的糖尿病病人，比較低醣飲食組（20-30克/天）與低脂飲食組對血糖及體重控制的影響，追蹤一年，結果發現兩組在糖化血色素的變化組間並無顯著差異，但低醣飲食組的高密度脂蛋白值有提高，並有統計顯著差異( $p=0.002$ )<sup>[24]</sup>。

在上述系統性回顧<sup>[18]</sup>之後的隨機對照研究，整理如下。

最近的2014年所作的日本隨機對照研究（總人數24人），針對糖尿病血糖控制糖化血色素在6.9到8.4者，分為低醣飲食和日本傳統糖尿病限制熱量飲食兩組（一組12人），低醣飲食組將醣類控制在70-130克/天，而不限制其他熱量攝取，另一組傳統糖尿病限制熱量飲食為根據理想體重計算熱量[一天所需熱量（大卡）=（身高（公尺）x身高（公尺）x22x25]，研究者比較六個月後各項生化指標。研究過程追蹤六個月，並沒有病人流失，結果顯示低醣飲食組半年後可降低糖化血色素約0.5%( $p=0.03$ )，限制熱量飲食組內糖化血色素無顯著變化( $p=0.45$ )，兩組間的降低糖化血色素效果達到顯著差異( $p=0.03$ )，另外低醣飲食組用藥情形相對傳統飲食組，糖尿病藥物

減藥情況較明顯，而腎功能、尿酸、肝功能及各項膽固醇指標變化，兩組間並無達到顯著差異<sup>[28]</sup>。

另一篇也是2014年的隨機臨床試驗共收了34位糖化血色素大於6.0（包括糖尿病前期）的肥胖病人(BMI>25)，其中18位接受傳統糖尿病限制熱量飲食（醣類佔總熱量的45-50%），另外16位接受極低醣生酮飲食（醣類20-50克/天），不限制熱量攝取，追蹤3個月，並測量糖化血色素及各項指標，結果顯示在極低醣生酮飲食組，糖化血色素平均減少0.6%，達顯著差異，而在傳統糖尿病限制熱量飲食組則無顯著差異，糖化血色素變化的組間差異也達到顯著( $p=0.04$ )，其他生化指標則無顯著差異。在使用藥物方面，低醣飲食組有較高減糖尿病藥物的比率（需要被治療的病人數(number needed to treat, NNT)）為3人<sup>[29]</sup>。

不同飲食對於腎功能影響的研究，2013年8月在Diabetes Care<sup>[30]</sup>發表的一篇針對三種不同飲食（低醣、地中海飲食、低脂飲食）的隨機對照研究中，研究對象為318位慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD) stage III以下之病人，在兩年中，發現不管是哪種飲食方法，除了達到減重效果以外，對慢性腎臟病CKD stage I,II,或III的病人，腎絲球濾過率(eGFR)都能夠提升。表示低醣飲食對腎功能的影響和地中海飲食及低脂飲食比較，並無顯著差異。

對於心血管疾病因子如血脂肪、CRP的影響，在2012年11月發表了一篇對過去低醣飲食的系統性回顧<sup>[31]</sup>，發現在體重，身體質量指數(BMI)、血壓、腹圍、三酸甘油酯、糖化血色素、胰島素、CRP的下降都有達到統計顯著，高密度脂蛋白的上升也達到統計顯著，而

低密度脂蛋白和肌酸酐並無明顯變化。對於一些其他的代謝性指標，顯示低醣飲食在介入三個月後可降低hs-CRP及增加total adiponectin<sup>[32]</sup>。

其他較長期的隨機對照研究，包括：比較高蛋白低醣飲食和高醣飲食對第二型過重或肥胖之糖尿病病人，追蹤一年在糖化血色素及脂質代謝上並無明顯優勢<sup>[33]</sup>，研究所採用的高蛋白低醣飲食為蛋白質30%、醣類40%；高醣飲食則為蛋白質15%、醣類55%，對象為肥胖或過重糖尿病患者。可能兩組人都有行為改變，或是自我報告飲食狀況及可選擇食物之限制，總人數93人較少但有符合研究設計的估算人數，但實際的醣類總量無法由研究中看出。另一篇兩年的研究<sup>[34]</sup>，對象也是肥胖或過重糖尿病患者，雖然採用更低的醣類(20%)，根據研究所給予的男女每日熱量（1,800及1,600大卡/天）推算為：男性每日90克醣類，女性每日80克醣類，雖然記錄飲食的配合度很好，但研究人數只有61人，在體重、糖化血色素、胰島素及高密度脂蛋白並無差別。

在另一個小型糖尿病及非糖尿病人各半的研究中（人數26人）<sup>[35]</sup>，醣類限制為每日40克，在三個月時體重及糖化血色素顯著降低，但研究後觀察兩年，飲食控制沒有繼續支持的狀態下，兩年後並沒有顯著的好處。

2015年這篇最近的系統性回顧<sup>[18]</sup>，綜合低醣飲食的文獻，提出了一些優點，包括：

- 1.限制醣類攝取對降低血糖有明顯效果，對血糖控制可達到不遜於傳統限制熱量飲食的效果。
- 2.低醣飲食的配合度並不亞於傳統的低脂飲食或熱量限制飲食，甚至更易配

合<sup>[36-38]</sup>。原因可能在於：計算熱量太麻煩、蛋白質及脂肪能夠增加飽足感及減少血糖波動，對於糖尿病患者來說更可以減少他們的藥物使用及胰島素注射。

- 3.食物中的醣類比起食物中的脂肪，更會影響血液中的飽和脂肪酸。血液中飽和脂肪酸的濃度與心血管疾病的危險性及胰島素阻抗性息息相關<sup>[39]</sup>。數篇研究顯示食物中的飽和脂肪酸與血液中的飽和脂肪酸濃度並無相關，反而與醣類較相關<sup>[40-42]</sup>。
- 4.低醣飲食對於減少血液中的三酸甘油酯及升高高密度脂蛋白，是最有效的方法。研究顯示低升糖指數(glycemic index, GI)的飲食可增加血液的高密度脂蛋白濃度，而這個效果在低醣飲食又更為明顯<sup>[22,43,44]</sup>。
- 5.第2型糖尿病病人在執行限醣飲食之後，可以減少藥物使用甚至不需要使用藥物。第1型糖尿病病人通常也可減少胰島素的施打劑量<sup>[37-51]</sup>。
- 6.低醣飲食比起其他飲食控制配上積極藥物血糖控制的危險性較低。著名的ACCORD試驗顯示積極藥物血糖控制比起較不積極藥物血糖控制，有較高心血管死亡率及較多低血糖發生率<sup>[52]</sup>。限醣飲食從根本著手，減少藥物的使用，不僅能減少藥物費用支出，更能讓病人較好控制血糖。

同樣是亞洲國家的日本，最近也吹起低醣飲食的熱潮，在京都高雄病院的江部康二醫師，本身在罹患糖尿病後，針對糖尿病的本質進行系統性的整理文獻，以及在自己的病院對糖尿病患者進行醣質限制飲食指導後，發現效果明顯<sup>[53,54]</sup>，於是向整個日本醫療體系及社會宣導醣質限制飲食的概念，越來越獲得認同，其著作也

成為日本暢銷書。日本各飲食業也紛紛跟進，開始設計低醣飲食。

## 結 語

綜上所述，可見低醣飲食在ADA的指引中有逐漸被接納，但尚缺乏長期（一年以上）有效的證據；研究多限於過重或肥胖的糖尿病患者，極少將一般體位或過瘦之糖尿病病人納入，不符合一般糖尿病照護原則；對於醣類攝取限制的量，要兼顧有效性及持久性，尚無定論，這也可能是缺乏長期有效證據的原因；治療中藥物的調整大多缺乏評估；低醣飲食可減少藥物或劑量、容易達成血糖控制，一般飲食經由增加藥物或劑量、達到血糖控制等等，所以缺乏長期有效的證據，不能排除是在雙方藥物增減的差異下，達到共同有效的結果。但更長遠來說，過多的藥物達到血糖控制，增加醫藥花費、提早二度藥物失效的機會(secondary failure)，而容易配合的低醣飲食建議減少飲食控制的困難度，增進糖尿病的良好控制率，是值得建議與研究的方式。

## 參考文獻

- 1.Nutrition Committee of the British Diabetic Association's Professional Advisory Committee: Dietary recommendations for people with diabetes:an update for the 1990s. Diabet Med 1992; 9: 189-202.
- 2.National Nutrition Committee CDA: Guidelines for the nutritional management of diabetes mellitus in the new millennium: a position statement by the Canadian Diabetes Association. Can J Diabetes Care 1999; 23:



- 56-69.
3. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): 1. Recommendations for the nutritional management of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1995; 8: 186-9.
4. American Diabetes Association: Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 202-12.
5. Singh RB, Rastogi SS, Rao PV, et al: Diet and lifestyle guidelines and desirable levels of risk factors for the prevention of diabetes and its vascular complications in Indians: a scientific statement of the International College of Nutrition. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 201-8.
6. Kitamura S: Diet therapy and food exchange lists for diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24(suppl): S233-40.
7. Silvis N: Nutrition recommendations for individuals with diabetes mellitus. *S Afr Med J* 1992; 81: 162-6.
8. Krauss RM, Eckel RH, Howard BV, et al: AHA Guidelines Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2284-99.
9. Expert Panel on Detection, Valuation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
10. 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.
11. Standards of Medical Care in Diabetes 2007. *Diabetic Care* 2007; 30(suppl): S4-38.
12. Standards of Medical Care in Diabetes 2008. *Diabetic Care* 2008; 31(suppl): S12-54.
13. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetic Care* 2011; 34(suppl): S11-51.
14. Life with Diabetes: A Series of Teaching Outlines Paperback– November 19, 2009 By The Michigan Diabetes Research and Training Center
15. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetic Care* 2013; 36(suppl): S12-56.
16. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetic Care* 2014; 37(suppl): S14-80.
17. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. *Diabetic Care* 2015; 38(suppl 1): S20-30.
18. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al: Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition* 2015; 31: 1-13.
19. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, et al: A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2074-81.
20. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, 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 Intern Med* 2004; 140: 778-85.
21. Westman EC, Yancy WS, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR: The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a

- lowglycemic index diet on glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 2008; 5: 36.
22. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, et al: The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 114-25.
23. Haimoto H, Iwata M, Wakai K, Umegaki H: Long-term effects of a diet loosely restricting carbohydrates on HbA1c levels, BMI and tapering of sulfonylureas in type 2 diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 350-6.
24. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, et al: Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1147-52.
25. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S: 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. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 204-9.
26. Yang WS Jr, Westman EC, McDuffie JR, et al: A randomized trial of a low carbohydrate diet vs orlistat plus a low-fat diet for weight loss. *Arch Intern Med* 2010; 170: 136-45.
27. Iqbal N, Vetter ML, Moore RH, et al: Effects of a low-intensity intervention that prescribed a low-carbohydrate vs. a low-fat diet in obese. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1733-8.
28. 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.
29. Laura R. Saslow, Sarah Kim, Jennifer J. Daubenmier, et al: A Randomized Pilot Trial of a Moderate Carbohydrate Diet Compared to a Very Low Carbohydrate Diet in Overweight or Obese Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus or Prediabetes. *PLoS One* 2014; 9(4): e91027.
30. Tirosh A, Golan R, Harman-Boehm I, et al: Renal function following three distinct weight loss dietary strategies during 2 years of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 2225-32.
31. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP: Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012; 13: 1048-66.
32. Ruth MR, Port AM, Shah M, et al: Consuming a hypocaloric high fat low carbohydrate diet for 12 weeks lowers C-reactive protein, and raises serum adiponectin and high density lipoprotein-cholesterol in obese subjects. *Metablosim* 2013; 62: 1779-87.
33. Larsen RN, Mann NJ, Maclean E, Shaw JE: The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12 month randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54: 731-40.
34. Guldbbrand 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.
35. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR: An assessment of low-carbohydrate or low-fat diets for weight loss at 2 year's follow-up. *Diabet Med* 2010; 27: 363-4.
  36. Gunnars K: Low-Carb Diets – Healthy, but Hard to Stick to? In: *Authority Nutrition*. 2013. Available at <http://AuthorityNutrition.com>. Accessed September 6, 2014.
  37. Belza A, Ritz C, Sorensen MQ, Holst JJ, Rehfeld JF, Astrup A: Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 980-9.
  38. Feinman RD, Vernon MC, Westman EC: Low carbohydrate diets in family practice: what can we learn from an internet-based support group. *Nutr J* 2006; 5: 26.
  39. Lin J, Wu PH, Tarr PT, et al: Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 alpha null mice. *Cell* 2004; 119: 121-35.
  40. Forsythe CE, Phinney SD, Feinman RD, et al: Limited effect of dietary saturated fat on plasma saturated fat in the context of a low carbohydrate diet. *Lipids* 2010; 45: 947-62.
  41. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, et al: Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 2008; 43: 65-77.
  42. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, et al: Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44: 297-309.
  43. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, et al: Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 2742-53.
  44. Feinman RD, Volek JS, Westman E: Dietary carbohydrate restriction in the treatment of diabetes and Metabolic syndrome. *Clin Nutr Insight* 2008; 34: 1-5.
  45. Nielsen JV, Gando C, Joensson E, Paulsson C: Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long-term improvement and adherence: a clinical audit. *Diabetol Metab Syndr* 2012; 4: 23.
  46. Bernstein RK: *Dr. Bernstein's Diabetes Solution: The Complete Guide to Achieving Normal Blood Sugars*. 4th ed. New York: Little, Brown and Co, 2011.
  47. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, et al: A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared with a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *PLoS One* 2014; 9: e91027.
  48. Yancy WS Jr, Foy M, Chalecki AM, Vernon MC, Westman EC: A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes. *Nutr Metab (Lond)* 2005; 2: 34.
  49. Nielsen JV, Joensson E: Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. Stable improvement of bodyweight and glycemic control during 22 mo follow-up. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 22.
  50. Nielsen JV, Jonsson E, Nilsson AK: Lasting improvement of hyperglycaemia and bodyweight: low-carbohydrate diet in type 2 diabetes—a brief report. *Ups J Med Sci* 2005; 110: 69-73.
  51. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP: Effect of a low-carbohydrate diet

- on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005; 142: 403-11.
52. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
53. 江部康二：糖尿病治療のための! 糖質制限食パーフェクトガイド。日本：東洋経済新報社，2013。
54. 江部康二：主食を抜けば糖尿病は良くなる! 新版：糖質制限食のすすめ。日本：東洋経済新報社，2014。