

临床研究

· 综述 ·

生酮饮食:一种降糖调脂的饮食新方案

韩文莉

南京市高淳人民医院内分泌科 211300

通信作者:韩文莉,Email:1164035160@qq.com

【摘要】 生酮饮食作为一种新的饮食方案,近年来被大家逐渐认识。基于很多人和动物的研究证明,这种高脂肪低碳水化合物的饮食方案具有显著的降糖、调脂、减轻体重、改善代谢等方面的作用。在许多慢性代谢性疾病如糖尿病、肥胖的治疗中,生酮饮食可以有效减少对药物治疗的依赖性,改善代谢指标和达到疾病预防的作用。这为代谢性疾病的发展提供了新的方向。

【关键词】 生酮饮食;糖尿病;肥胖

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.009

Ketogenic diet: a new diet that lowers blood glucose and regulates lipids Han Wenli. Department of Endocrinology, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, China

Corresponding author: Han Wenli, Email: 1164035160@qq.com

【Abstract】 As a new diet, ketogenic diet has been gradually recognized in recent years. Based on many human and animal researches, it has been proved that this high-fat and low-carbohydrate diet had significant effects on lowering glucose, regulating lipids, reducing body weight and improving metabolism. In the treatment of many chronic metabolic diseases such as diabetes and obesity, drug dependence can be effectively reduced, metabolic indicators can be improved and prevention of disease can be achieved by ketogenic diet. These results provide a new direction for the development of metabolic diseases.

【Key words】 Ketogenic diet; Diabetes mellitus; Obesity

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.009

饮食控制一直以来都是肥胖、糖尿病及代谢综合征患者治疗的重要组成部分,临床中一直坚持以低热量、低脂肪的饮食控制为主。但是近年来,提出了一种新的饮食方案,即生酮饮食,以碳水化合物低比例、脂肪高比例、蛋白质和其他营养素适当比例的配方饮食,模拟人体的饥饿状态,达到降糖、调脂的作用^[1]。大量研究证明,生酮饮食对于糖尿病、肥胖患者具有明显的降糖、减重、改善胰岛素抵抗的作用^[2]。现综述如下。

1 生酮的机制

酮体是脂肪酸在肝脏正常分解代谢中产生的中间产物,用于肝外的氧化供能,是肝输出能源的一种形式。正常情况下,血中仅有少量酮体,但在饥饿、糖尿病、高脂低糖饮食、脂肪动员加强时,酮体生成增加,如超过肝外组织的利用能力,可以引起酮症^[3]。在正常的饮食前提下,机体主要通过葡萄糖的有氧氧化来供应能量。当机体处于饥饿、糖供应不足、高脂低糖膳食时,机体内的各器官物质代谢发

生变化,血糖趋于下降,胰岛素分泌减少,胰高血糖素分泌增加,机体分解糖原转变为葡萄糖来供应能量^[3]。当饥饿持续一段时间后,肝糖原耗竭,糖异生及脂肪酸动员加强,生成大量乙酰辅酶A,肝脏将大量的乙酰辅酶A转化为酮体,运输到各个脏器供应能量^[3]。在长期饥饿、糖供应不足时,酮体代替葡萄糖成为脑组织及肌肉的主要能源,减少对葡萄糖的氧化利用。生酮饮食模拟人体的饥饿状态,将人体的主要功能物质由葡萄糖转变为脂肪,通过消耗酮体供应能量。

2 生酮饮食的作用

2.1 生酮饮食的动物研究 研究发现,分别给予2型糖尿病小鼠生酮饮食和普通饮食(低脂高碳水化合物饮食)喂养12周,发现生酮饮食组体重明显低于普通饮食组,血糖得到有效控制,并且未出现明显的不良事件^[4]。也有研究发现,给予胰岛功能正常的大鼠生酮饮食4周后,体重会明显减少,但是其内脏脂肪含量增加^[5]。另外也有一些研究发现,生

酮饮食短期会使小鼠体重明显减少,但是长期坚持,体重却没有明显减少,甚至会带来胰岛素抵抗以及肝脂肪变性的风险。最新一项研究表明,将生酮饮食与中等强度有氧运动相结合,能够避免这一不良反应,并且能够提高糖尿病小鼠胰岛素敏感性,有效控制血糖,降低糖化血红蛋白,为糖尿病的防治提供了一种新的策略。

2.2 生酮饮食的人群研究

2.2.1 生酮饮食在代谢综合征患者中的研究 研究表明,患有代谢综合征和 2 型糖尿病的肥胖患者在给予 56 周的生酮饮食后,其体重、脂肪含量在第 10 周时明显减少并且代谢参数显著改善,包括空腹血糖、HbA1c 和甘油三酯等,并且这些改善效果维持到第 56 周研究结束。研究还提出体重的减少和代谢参数的改善与胰岛素及降糖激素的减少有关^[6]。最近一项持续时间为 10 周的关于代谢综合征研究中,受试者被随机分为 3 组。生酮饮食组给予低碳水化合物(通常每天少于 50 g)、高脂肪以及适量蛋白的饮食,维持血酮浓度为 0.5 ~ 2.0 mmol/L。第 2 组给予标准的美国饮食。第 3 组给予标准的美国饮食并且坚持每周锻炼 3 ~ 5 d(每次约 30 min)。结果发现,生酮饮食组患者体重、空腹甘油三酯、体重指数、体脂百分比明显降低,HbA1c 控制在 $\leq 6.5\%$,静息代谢率提高,结果优于其他两组,差异有统计学意义,且试验过程中未出现明显不良反应^[6]。

2.2.2 生酮饮食在肥胖患者中的研究 统计 13 项随机对照试验表明,生酮饮食者比低脂肪饮食者更容易减重并能长期维持减重效果^[7]。大多数通过节食减重者,往往饥饿感会增加,新陈代谢率会下降,有恢复体重的倾向,但生酮饮食者会减少饥饿,这可能与脂肪的饱腹感有关,从而能更容易维持体重^[7]。据报道,有人通过生酮饮食已经减掉了数百磅,并通过长期进行这种饮食可以保持体重不反弹。除此之外,生酮饮食还降低了高脂血症、体重指数、血糖,以及各种慢性疾病的发病风险,长期坚持无明显不良反应。

大量的文献已经证明,生酮饮食对肥胖患者有很好的减重效果^[8]。减重机制目前尚不明确,可能是减少脂肪生成、增加脂肪分解,以及控制饥饿,因为蛋白质的饱腹感作用更高,以及控制食欲的几种激素水平的升高,并且酮体也具有抑制食欲的作用。另外也有人提出了其他的机制,包括增加能量代谢率、糖异生的热量消耗以及蛋白质的热效应。

有研究表明,生酮饮食并不需要终身坚持,一旦

达到目标体重,就可以在饮食中适当增加碳水化合物,减少脂肪比例,并可以长期维持体重。

2.2.3 生酮饮食在糖尿病患者中的研究 对 11 例病程 2 年以上的 1 型糖尿病患者(空腹 C 肽水平 < 0.05 nmol/L, β -羟丁酸 ≥ 0.4 mmol/L),给予生酮饮食(每天给予碳水化合物 < 55 g)且不服用除胰岛素以外的任何处方药,连续 7 d 盲测生酮饮食和正常饮食 1 型糖尿病患者的血糖。结果表明,生酮饮食可以改善血糖控制,减少血糖波动,研究中并未发现有肝、肾功能受损的证据^[9]。

另一项研究,筛选出 25 例超重 2 型糖尿病患者(体重指数 > 25 kg/m², HbA1c 6.5% ~ 9.0%),进行了为期 32 周的随机对照试验,试验组给予非常低碳水化合物的生酮饮食,保持碳水化合物摄入量为每天 20 ~ 50 g,对照组给予美国糖尿病协会推荐的“餐盘饮食”(所有的比例都基于 9 英寸的盘子:二分之一是不含淀粉的蔬菜,四分之一是碳水化合物,四分之一是瘦肉蛋白)。结果发现,两组患者都表现出了血糖下降及体重减轻,但是试验组优于对照组,且试验组甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇、总胆固醇、腹围和血压等也得到更好的改善,但是低密度脂蛋白-胆固醇水平可能会增加,膳食中将饱和脂肪代替饱和脂肪可以有效避免这一不利影响^[10]。

关于生酮饮食如何能够改善血糖控制,有人认为是由于限制碳水化合物的摄入量,避免了餐后血糖升高,并且进食蛋白质刺激胰岛素分泌的作用较小,能够维持血糖的稳定。大量试验证明,生酮饮食在糖尿病患者中能够明显改善血糖,维持正常的糖化血红蛋白,提高胰岛素敏感性,减少对胰岛素的需求,并具有显著的减重效果,能改善血脂,减少心血管并发症的发生^[11-12]。且这些研究报告并没有出现严重的不良事件,并且试验中的受试者依从性较好。2015 年,Stephen Phinney 创办了 Virta Health 远程医疗诊所,用来指导患者如何安全使用生酮饮食来治疗疾病。大量的研究证明,生酮饮食对糖尿病患者具有降糖、稳定血糖波动、减重等作用^[13]。今后生酮饮食在糖尿病患者自我管理中可能会被广泛应用。

3 生酮饮食的争议

3.1 不良反应 生酮饮食最常见的不良反应有头晕、疲劳、运动困难、睡眠不良和便秘,统称为 keto 流感,这些症状往往会在几天到几周内消失。一些研究发现,在啮齿类动物中,给予生酮饮食会导致非酒精性脂肪性肝病、胰岛素抵抗以及葡萄糖耐量下

降^[14]。在人类中,长期给予生酮饮食,有可能导致肾结石、骨质疏松、高脂血症和发育障碍的患病率增加。

对于 1 型糖尿病患者,生酮饮食会增加血脂异常和低血糖的风险,所以在进行生酮饮食的过程中需要专业的营养科医师参与,并且严格控制口服药物及胰岛素用量。未来需要设计出具体生酮饮食食谱,将上述风险降到最低。对于处于妊娠或哺乳期间的妇女,避免进行生酮饮食,因为此时人体需要较高的血糖供应,并且试验已经证明酮症会带来严重的不良反应。

3.2 酸碱失衡 在生酮饮食过程中,将胰岛功能正常的受试者血酮控制在 $< 8 \text{ mmol/L}$,将糖尿病患者血酮控制在 $0.5 \sim 2.0 \text{ mmol/L}$,则很少发生酮症酸中毒^[15]。即使在 2 型糖尿病患者中,生酮饮食也很少引起酸碱平衡紊乱。这是由于饮食诱导的酮症和糖尿病酮症酸中毒是两种不同的机制,机体对于饮食引起的酮血症有一个良好的耐受过程^[15]。

4 展望

目前的文献研究中,大量证据支持生酮饮食对肥胖、糖尿病患者有降低并维持血糖稳定、减轻体重、调节血脂、改善胰岛素敏感性的作用,并且对心脑血管疾病的预防也有潜在优势^[16]。但是这种新的饮食方案存在质疑的声音,例如低血糖、酸碱失衡等问题的发生^[17]。所以今后还需要更多的研究,尤其是长期的研究证据来支持此种饮食方案的有效性和可行性。除此之外依从性也是值得关注的问题,饮食结构的改变对长期以碳水化合物为主的人类来说确实是一个不小的挑战。如果生酮饮食能在大规模的临床试验中获得成功,且被人们接受并长期坚持,将是内分泌疾病治疗方面的一个大转变。

参 考 文 献

- [1] Clifton P, Carter S, Headland M, et al. Low carbohydrate and ketogenic diets in type 2 diabetes [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26 (6): 594-595. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000241.
- [2] Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, et al. Ketogenic diet in endocrine disorders: current perspectives [J]. *J Postgrad Med*, 2017, 63 (4): 242-251. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_16_17.
- [3] Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 95: 268-277. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020.
- [4] Abbasi J. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes [J]. *JAMA* 2018, 319 (3): 215-217. DOI: 10.1001/jama.2017.20639.
- [5] Zhang X, Qin J, Zhao Y, et al. Long-term ketogenic diet contributes to glycemic control but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice [J]. *Nutr Res*, 2016, 36 (4): 349-358. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.
- [6] Gibas MK, Gibas KJ. Induced and controlled dietary ketosis as a regulator of obesity and metabolic syndrome pathologies [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, (Suppl 1): S385-S390. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.03.022.
- [7] Fred B. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? [J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57 (4): 1301-1312. DOI: 10.1007/s00394-018-1636-y.
- [8] Muscogiuri G, Palomba S, Laganà AS, et al. Current insights into inositol isoforms, mediterranean and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(36): 5554-5557. DOI: 10.2174/1381612822666160720160634.
- [9] Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies [J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): pii: E517. DOI: 10.3390/nu9050517.
- [10] Magnusdottir OK, Gunnarsdottir I, Birgisdottir BE. Dietary guidelines in type 2 diabetes: the Nordic diet or the ketogenic diet [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2017, 24(5): 315-319. DOI: 10.1097/MED.0000000000000361.
- [11] Leow ZZ, Guelfi KJ, Davis EA, et al. The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia [J]. *Diabet Med*, 2018, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/dme.13663.
- [12] Saslow LR, Mason AE, Kim S, et al. An online intervention comparing a very low-carbohydrate ketogenic diet and lifestyle recommendations versus a plate method diet in overweight individuals with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *J Med Internet Res*, 2017, 19(2): e36. DOI: 10.2196/jmir.5806.
- [13] Goday A, Bellido D, Sajoux I, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutr Diabetes*, 2016, 6(9): e230. DOI: 10.1038/nutd.2016.36.
- [14] Zhang Q, Xu L, Xia J, et al. Treatment of diabetic mice with a combination of ketogenic diet and aerobic exercise via modulations of PPARs gene programs [J]. *PPAR Res*, 2018, 2018: 4827643. DOI: 10.1155/2018/4827643.
- [15] Gomez-Arbelaiz D, Crujeiras AB, Castro AI, et al. Acid-base safety during the course of a very low-calorie-ketogenic diet [J]. *Endocrine*, 2017, 58(1): 81-90. DOI: 10.1007/s12020-017-1405-3.
- [16] Lodi A, Karsten B, Bosco G, et al. The Effects of different high-protein low-carbohydrates proprietary foods on blood sugar in healthy subjects [J]. *J Med Food*, 2016, 19(11): 1085-1095. DOI: 10.1089/jmf.2016.0072.
- [17] Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, et al. More sugar? No, thank you! The elusive nature of low carbohydrate diets [J]. *Endocrine*, 2018, 61(3): 383-387. DOI: 10.1007/s12020-018-1580-x.

(收稿日期: 2018-11-20)

(本文编辑: 饶颖)