

医学  
拾萃

# IMPROVE REVIEW

免疫学诊断篇

Immunological Diagnosis

二〇一九年十月刊  
October, 2019

Article Reading Guidance  
文献导读

Article Abstract Collection  
文献摘要

Featured Article  
文献精读

Original Article Reading  
文献原文

医学  
拾萃

# CONTENTS

📖 Article Reading Guidance  
文献导读 | p01

---

📄 Article Abstract Collection  
文献摘要 | p07

---

🌟 Featured Article  
文献精读 | p27

---

📖 Original Article Reading  
文献原文 | p36

**主编** 邓冠华 博士  
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

**联合主编** 朱勇 博士  
Co-Editor-in-Chief Dr. Yong Zhu

**执行主编** 高树勇  
Executive Editor Shuyong Gao

**专刊编辑** 李小林 博士 孙其岭 博士 杨艳 博士  
Special Editor Dr. Jerry Li Dr. Qiling Sun Dr. Yan Yang

**田艳丽 博士 罗江兰**  
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

**审核编辑** 吴涛明  
Audit Editor Taoming Wu

**协作单位** 阳普学院  
Partnership Improve College

广东省医用材料血液相容性研究企业重点实验室  
Guangdong Enterprise Key Laboratory of  
Blood Compatibility of Medical Materials

美国吉迪思诊断有限公司  
GIMDx, Inc.

**联系方式** yxsc@improve-medical.com  
Contact Us

 **陽普醫療**  
IMPROVE IMPROVE MEDICAL



电子文献



# Article Reading Guidance

文献导读

本期导读聚焦于中国人群的 2 型糖尿病发病情况、诊断标准、血糖监测指标、糖尿病肾病的筛查和诊断。主要数据来自中国糖尿病学会发布的英文版《Standards of medical care for type 2 diabetes in China-2019》，从中可见，随着生活水平的提高和生活方式的改变，中国的 2 型糖尿病发病率正逐年增高，在糖尿病的诊断和治疗标准上也越来越向国际标准看齐，当然也存在着一定的独特性和差异性。

**作者介绍：**朱勇

第四军医大学医学学士、医学硕士、医学博士，有多年医学免疫学教学和科研经历，从事过疫苗制造和质量控制管理以及体外免疫学诊断试剂的研发工作。现任阳普医疗免疫学诊断产品线首席科学家。

**邮件：**zhuyong@improve-medical.com

## 中国 2 型糖尿病的现状和诊疗标准

2 型糖尿病本质上属于代谢性疾病，在以往很长的时间内，中国人的 2 型糖尿病发病率一直低于欧美国家人群。但最近几十年，中国的 2 型糖尿病发病率大幅增加，且呈现稳步上升的趋势。究其原因，很大可能与生活水平的提高和生活方式的改变导致 2 型糖尿病风险上升有关。

过去的 30 多年，国际上对糖尿病进行了系统的临床研究，最具代表性的是美国针对 1 型糖尿病开展的糖尿病控制和并发症试验 (DCCT) 和英国针对 2 型糖尿病开展的英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS)，这些临床试验持续时间长，研究人群数量大，在糖尿病的风险因素、诊断、血糖控制、教育和管理、并发症的预防和处置方面都获得了丰富而令人信服的证据。美国糖尿病学会 (ADA) 也据此发布《Standards of Medical Care in Diabetes》，并每年进行更新。

近年来，中国的医学工作者也对 2 型糖尿病的发病、诊断、并发症和医疗护理进行了一系列流行病学调查和临床研究，获得了不少的研究成果，并据此制定了中国 2 型糖尿病医疗护理标准，且不断完善。中国糖尿病学会发布的最新版本《Standards of medical care for type 2 diabetes in China-2019》(英文版) 详细阐述了 2 型糖尿病的流行病学、诊断和分类、

预防、教育和自我管理支持、血糖监测、治疗、并发症的诊断和治疗等内容。我们选取译编其中几个方面的内容进行分享。



### 2 型糖尿病的发病情况

在过去的 40 年中，中国的糖尿病发病率一直在大幅上升。例如在 1980 年，一项包括来自全国 14 个省市的 30 万人的流行病学调查显示，糖尿病的发病率仅为 0.67%。到了 90 年代，一项针对 19 个省市的 21 万人的流行病学调查显示，年龄在 25 ~ 64 岁之间的人群糖尿病发病率上升为 2.28%。2002 年的全国营养与健康调查显示，城市居民的糖尿病发病率为 4.5%，而 18 岁及 18 岁以上的农村居民则为 1.8%。2007 ~

2008年,中国糖尿病学会(CDS)在中国的14个省市进行了流行病学调查,显示中国20岁及20岁以上人群的糖尿病发病率达到了9.7%。2010年,中国疾病预防控制中心(CDC)和中国内分泌学会对18岁及18岁以上的中国人群进行了一项调查,结果显示糖尿病发病率为9.7%。2013年,中国慢性病和危险因素监测研究发现,18岁及18岁以上人群的糖尿病和先驱糖尿病的发病率分别达到了10.4%和16.6%。由此可见,从1980年到2013年,2型糖尿病的发病率增加了将近15倍。

### 糖尿病在中国的流行病学特征

1. 糖尿病患者了解自身病情的总体比例只有38.6%,这与患者的知识结构、糖尿病教育、医疗条件等都有关系;

2. 城市糖尿病发病率显著高于农村(12.0% vs. 8.9%),男性高于女性(11.1% vs. 9.6%),这可能反映出城市和农村饮食结构的差异以及体力劳动的多寡;

3. 在中国人群中确定了多个2型糖尿病易感基因位点,包括PAX4和NOS1AP等,具有这些易感基因位点的人患2型糖尿病(T2DM)的风险增加5%~25%。

### 糖尿病的诊断

与国际标准略有不同的是:中国的糖尿病诊断目前仅使用空腹血糖(FPG)标准、随机血糖和口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的餐后2小时血糖(2h-PG)标准,FPG和OGTT分别以7.0 mmol/L和11.1 mmol/L作为糖尿病诊断切点,与美国ADA的标准完全相同。但中国标准暂不推荐HbA1c水平测试用于糖尿病的诊断。2011年,WHO建议,具有严格质量控制保证并能溯源到国际标准化参考体系的HbA1c检测结果可用于糖尿病的诊断,国家和地区可考虑采用血红蛋白A1c(HbA1c)≥6.5%作为糖尿病诊断的切点。虽然我国的HbA1c检测标准化一直在稳步推进,上海市临检中心、卫生部临检中心和北京市临检中心等3家机构业已成为国际临床化学和医学实验室联盟(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC)认可的一级参考实验室,众多的三级甲等医院也具备了开展HbA1c标准化检测的硬件条件和软件条件,但我国的地区差异极大,一些基层医疗机构的临床实验室尚未能满足HbA1c检测标准化的条件,因此将HbA1c检测作为统一的糖尿病诊断标准,用于临床日常工作尚有一定距离。因此,《Standards of medical care for type 2 diabetes in China-2019》不建议在中国将HbA1c用于糖尿病的诊断,但是鼓励医疗机构持续研究应用HbA1c诊断糖尿病的可行性。一些研究表明,用于诊断中国成年人糖尿病的HbA1c最佳临界值为6.3%,比WHO推荐标准略低。

### 血糖监测

血糖监测是糖尿病管理的重要组成部分之一。科学而系统的血糖监测能够帮助医生确定葡萄糖代谢紊乱的程度,制定有效的降血糖计划,评估治疗效果并指导调整降血糖治疗方案。

《Standards of medical care for type 2 diabetes in China-2019》所推荐的血糖监测方法学不仅包括基于末梢血糖检测的血糖自我监测(SMBG)和床旁血糖测试、连续血糖监测(CGM),也包括了HbA1c,并且将糖化白蛋白(GA)检测写入了标准。

### 末梢血糖自我监测

SMBG是糖尿病管理和教育的组成部分,建议所有糖尿病患者进行SMBG。应根据患者的病情确定SMBG的频率,同时兼顾有效性和便利性。原则上包括以下内容:

1. 每日监测血糖4~7次,因血糖控制不佳或病情严重而住院的患者根据需要进行;
2. 根据需要监测血糖,以评估饮食和运动对生活方式干预患者血糖的影响;
3. 对于口服降糖药患者,每周测试FPG或2h-PG 2~4次;
4. 根据胰岛素治疗计划监测胰岛素治疗患者的血糖;
5. 应根据特殊人群的基本原则进行个体化血糖监测,包括围手术期患者、低血糖高危患者、老年患者、T1DM患者、妊娠期糖尿病(GDM)患者等。



### HbA1c

HbA1c是评估过去2~3个月血糖控制的“金标准”,也是调整治疗方案的依据。《Standards of medical care for type 2 diabetes in China-2019》推荐将HbA1c水平作为血糖控制的重要指标。HbA1c检测的正常参考范围为4%~6%,建议在治疗初始阶段每3个月检测一次,一旦HbA1c水平达到治疗目标,则改为每6个月检测一次。但是,贫血或血红蛋白病患者

检测到的 HbA1c 水平不可靠。要求临床所使用的 HbA1c 测试结果应可追溯到糖尿病控制和并发症试验 (DCCT) 参考测试结果

### 糖化白蛋白 (glycated albumin, GA)

推荐 GA 作为血糖监测指标是中国标准的特色之一。2009 年上海市糖尿病研究所根据全国 10 个中心的临床协作研究, 初步建立了中国人 GA 的正常参考值为 10.8% ~ 17.1%, 而同期北京地区的研究显示 GA 正常参考值为 11.9% ~ 16.9%。

标准认为, GA 反映了过去 2 ~ 3 周的平均血糖水平, 正常参考范围为 11% ~ 17%。此外, GA 可用于急性应激引起的应激性高血糖的鉴别诊断。然而, 在检测诸如肾病综合征和肝硬化等患者时, 由于这些患者存在白蛋白更新率受影响的情形, GA 值不可靠。



### 连续血糖监测

连续血糖监测 (CGM) 采用皮下葡萄糖传感器持续监测间质的葡萄糖水平, 能提供更全面的关于血糖水平和个体化糖尿病医疗护理信息。回顾性 CGM 主要适用于以下患者或情况:

1. T1DM 患者;
2. 需要强化胰岛素治疗的 T2DM 患者;
3. 在 SMBG 指导下进行降血糖治疗的 T2DM 患者, 但仍然遇到以下情形之一的: (1) 原因不明的严重或复发性低血糖症、无症状性低血糖症或夜间低血糖症; (2) 难治性高血糖症, 特别是禁食时; (3) 大的血糖波动; (4) 由于个体害怕低血糖症而维持的高血糖状态;
4. 妊娠期糖尿病 (GDM) 或妊娠糖尿病;
5. 需要进行糖尿病教育的患者。

### 慢性糖尿病并发症之糖尿病肾病

慢性肾病 (CKD) 被定义为肾结构和功能的慢性异常。糖尿病肾病 (DKD) 是指糖尿病特异性的 CKD。中国约有 20% ~ 40% 的糖尿病患者患有 DKD, DKD 是糖尿病患者发生 CKD 和终末期肾功能衰竭的主要原因。

### 建议

- (1) T2DM 患者每年至少评估一次尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) 和 eGFR;
- (2) 有效的降糖治疗和血压管理可延缓糖尿病肾病的发展和进展;
- (3) 对于高血压和 UACR > 300 mg/g 或 eGFR < 60 mL/(min.1.73 m<sup>2</sup>) 的糖尿病患者, ACEI 或 ARB 是首选治疗方法;
- (4) 对于高血压和 UACR 为 30 ~ 300 mg/g 的糖尿病患者, ACEI 或 ARB 是首选治疗方法;
- (5) 推荐糖尿病肾病蛋白摄入量应为 ~ 0.8 g/kg/day。对于透析患者可适当提高蛋白质摄入量;
- (6) 对于 eGFR < 30 mL/(min.1.73 m<sup>2</sup>) 的患者, 应给予肾脏替代治疗, 如肾透析等。

### 筛查

T2DM 患者一旦确诊, 应尽快进行包括尿常规、尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) 和血清肌酐 (eGFR) 的初步筛查, 此后每年至少检测一次。

### 诊断和分类

在没有肾损伤其他主要原因的情况下, 通过尿白蛋白排泄的增高和 eGFR 的下降来诊断 DKD。有下列症状的患者应考虑可能患有非糖尿病肾病, 并转诊给肾病专家: 尿沉渣异常 (血尿、蛋白尿和管状尿)、eGFR 快速下降、无视网膜病变 (尤其是 T1DM 患者)、短期内 UACR 迅速增加、肾病综合征。病理诊断是 DKD 的金标准。当难以确定原因时, 可进行肾活检病理检查, 但不推荐作为糖尿病患者的常规检查。

建议采用随机尿液样本评估 UACR。24 小时尿白蛋白的诊断价值等于 UACR。在没有尿路感染的情况下, 并且在 3 ~ 6 个月内进行 UACR 测量后, 如果 3 个测试中至少有 2 个是异常的, 则确认白蛋白尿。白蛋白尿定义为白蛋白/肌酐比值  $\geq 30$  mg/g, 微量白蛋白尿定义为白蛋白/肌酐比值为 30 ~ 300 mg/g, 大量白蛋白尿定义为白蛋白/肌酐比值 > 300 mg/g。应

使用 MDRD 或 CKD-EPI 公式 (<http://www.nkdep.nih.gov>) 计算 eGFR。

显而易见,我国对于 DKD 的诊断和分类标准与国际标准是一致的。



#### 参考文献

- Weiping J, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China-2019. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Mar 25:e3158.
- Kahn SE, et al. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1068-1083.
- Ajala O, et al. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2013 Mar;97(3):505-516.
- Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701.
- Nuttall FQ, et al. Effect of the LoBAG30 diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2008 Mar;99(3):511-519.
- Coulston AM, et al. Deleterious metabolic effects of high-carbohydrate, sucrose-containing diets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1987 Feb; 82(2): 213-220.
- Samkani A, et al. A carbohydrate-reduced high-protein diet acutely decreases postprandial and diurnal glucose excursions in type 2 diabetes patients. *Br J Nutr*. 2018 Apr;119(8):910-917.
- Samkani A, et al. The acute effects of dietary carbohydrate reduction on postprandial responses of non-esterified fatty acids and triglycerides: a randomized trial. *Lipids Health Dis*. 2018 Dec 27;17(1):295.
- Cusi K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov;19(11):1630-1634.
- Hashimoto E, et al. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;28 Suppl 4:64-70.
- Nielsen S, et al. Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Sep;24(9):1153-1157.
- Chabanova E, et al. <sup>1</sup>H MRS Assessment of Hepatic Fat Content: Comparison Between Normal- and Excess-weight Children and Adolescents. *Acad Radiol*. 2017 Aug;24(8): 982-987.
- Chabanova E, et al. MR spectroscopy of liver in overweight children and adolescents: investigation of <sup>1</sup>H T<sub>2</sub> relaxation times at 3T. *Eur J Radiol*. 2012 May;81(5):811-814.
- Fonvig CE, et al. Muscle fat content and abdominal adipose tissue distribution investigated by magnetic resonance spectroscopy and imaging in obese children and youths. *Pediatr Rep*. 2012 Jan 2;4(1):e11.
- Yang J, et al. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. *World J Gastroenterol*. 2012 Dec 28;18(48):7378-7383.
- Ho KS, et al. Stopping or reducing dietary fiber intake reduces constipation and its associated symptoms. *World J Gastroenterol*. 2012 Sep 7;18(33):4593-4596.
- Monnier L & Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. *Endocr Pract*. 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:42-46.
- Schwingshackl L, et al. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2011 Oct;58(4):290-296.
- Josse AR, et al. Almonds and postprandial glycemia--a dose-response study. *Metabolism*. 2007 Mar;56(3):400-404.
- Tay J, et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):2909-2918.
- Yamada Y, 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(1):13-19.
- van Zuuren EJ, et al. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr*. 2018 Aug 1;108(2):300-331.
- Snorgaard O, et al. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017 Feb 23;5(1):e000354.
- Meng Y, et al. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Sep;131:124-131.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-853.
- Gaede P, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383-393.

27. Pramfalk C, et al. Fasting Plasma Insulin Concentrations Are Associated With Changes in Hepatic Fatty Acid Synthesis and Partitioning Prior to Changes in Liver Fat Content in Healthy Adults. *Diabetes*. 2016 Jul;65(7):1858-1867.
28. Schwarz JM, et al. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jan;77(1):43-50.
29. Donnelly KL, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005 May;115(5):1343-1351.
30. Miles JM & Nelson RH. Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids. *Horm Metab Res*. 2007 Oct;39(10):726-729.
31. Szczepaniak LS, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb;288(2):E462-468.
32. van Werven JR, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved <sup>1</sup>H MR spectroscopy. *Radiology*. 2010 Jul;256(1):159-168.
33. Nasr P, et al. Using a 3% Proton Density Fat Fraction as a Cut-Off Value Increases Sensitivity of Detection of Hepatic Steatosis, Based on Results From Histopathology Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):53-55.e7.
34. Seppälä-Lindroos A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jul;87(7):3023-3028.
35. Begovatz P, et al. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia*. 2015 Jul;58(7):1646-1655.
36. Heni M, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Mar;26(3):200-205.
37. Feinman RD et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition*. 2015 Jan;31(1):1-13.
38. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr*. 2018 Jun;57(4):1301-1312.
39. Nezu U, et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2013 May 28;3(5). pii: e002934.
40. Tay J, et al. Long-Term Effects of a Very Low Carbohydrate Compared With a High Carbohydrate Diet on Renal Function in Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(47):e2181.
41. Tay J, et al. S Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Apr;20(4):858-871.





百发百中, 精准检测。



阳普医疗糖化血红蛋白HbA1c检测





# Article Abstract Collection

文献摘要

本期文献摘要版块收录的摘要主要是关于膳食疗法在糖尿病管理中的作用。根据其效果、饱腹感、患者的依从性等因素，推荐低碳水化合物、高蛋白质、含适当脂肪（推荐高比例的不饱和脂肪和低含量饱和脂肪）的饮食。这种膳食有助于降低血糖和HbA1c水平以及甘油三酯水平，并能预防糖尿病的进展和恶化，降低糖尿病并发症发生的风险。某些情况下，膳食疗法还能减少糖尿病患者的药物治疗强度。

## 参考文献摘要翻译

1. Weiping J, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China-2019. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019 Mar 25:e3158.

### 摘要

随着人口老龄化和生活方式的西化，中国糖尿病患病率从1980年的0.67%迅速增加到2013年的10.4%。自1991年成立以来，中国糖尿病学会（CDS）一直致力于提高国内糖尿病研究的学术交流和学术水平。从2003~2014年，已经出版了四版中国糖尿病护理指南。该指南在规范临床实践，改善中国糖尿病防治现状方面发挥了重要作用。自2016年9月起，CDS邀请了心血管疾病、精神疾病、营养学和中医的专家与CDS的内分泌学家合作，回顾过去4年中与糖尿病相关的新临床证据。经过一年多的精心修订，产生了目前的中国新版2型糖尿病预防和护理指南。主要内容包括：中国2型糖尿病的流行病学；糖尿病的诊断和分类；一级、二级和三级糖尿病预防；糖尿病教育和管理支持；血糖监测；2型糖尿病和高血糖症治疗的综合控制目标；医学营养疗法；2型糖尿病的运动疗法；戒烟；高血糖症的药物治疗；2型糖尿病的代谢性手术；2型糖尿病患者心脑血管疾病的预防和治疗；低血糖症；慢性糖尿病并发症；特殊类型的糖尿病；代谢综合征；糖尿病和中医。

关键词：指南；医疗；2型糖尿病



2. Kahn SE, et al. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014 Mar 22;383(9922):1068-1083.

### 摘要

葡萄糖代谢通常由包括胰岛 $\beta$ 细胞和胰岛素敏感组织的

反馈回路调节，其中组织对胰岛素的敏感性影响  $\beta$  细胞反应的量级。如果存在胰岛素抗性，则  $\beta$  细胞通过增加胰岛素输出维持正常的葡萄糖耐量。只有当  $\beta$  细胞在存在胰岛素抵抗情况下不能释放足够的胰岛素时，葡萄糖浓度才会升高。虽然  $\beta$  细胞功能障碍具有明确的遗传因素，但环境变化起着至关重要的作用。现代研究方法有助于确定己糖、氨基酸和脂肪酸在胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能障碍中的重要作用，以及微生物组变化的潜在作用。已经开发了几种新的治疗方法，但是需要更有效的治疗以减缓  $\beta$  细胞功能的逐渐丧失。临床试验的最新发现提供了关于预防和治疗 2 型糖尿病的方法以及这些干预的不良作用的重要信息。然而，需要对药物和减肥手术进行额外的长期研究，以确定预防和治疗 2 型糖尿病的新方法，从而减少这种疾病的有害影响。

3. Ajala O, et al. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2013 Mar;97(3):505-516.

#### 摘要

背景：有证据表明，降低血糖浓度，诱导体重减轻和改善血脂水平可降低 2 型糖尿病患者的心血管风险。

目的：我们评估了各种饮食对血糖控制、血脂和体重减轻的影响。

设计：我们对 2011 年 8 月前的 PubMed、Embase 和 Google Scholar 进行了搜索。我们将持续时间  $\geq 6$  个月的干预随机对照试验 (RCTs) 纳入研究，将其低碳水化合物食品、素食、纯素食、低血糖指数 (GI) 食品、高纤维食品、地中海食品、高蛋白食品与包括低脂肪食品、高 GI 食品、美国糖尿病协会食品、欧洲糖尿病研究协会食品、低蛋白食品等在内的对照饮食进行了比较。

结果：共纳入 20 项 RCT (在 3460 名随机分配的个体的最终分析中纳入了  $n = 3073$ )。与它们各自的对照饮食相比，低碳水化合物食品、低 GI 食品、地中海食品和高蛋白食品都使得血糖控制得到更大改善 [糖化血红蛋白分别减少了  $-0.12\%$  ( $p = 0.04$ )、 $-0.14\%$  ( $p = 0.008$ )、 $-0.47\%$  ( $p < 0.00001$ ) 和  $-0.28\%$  ( $p < 0.00001$ ) ]。其中地中海食品组观察到了最大效应。低碳水化合物食品和地中海食品导致更大的体重减轻 [分别为  $-0.69$  kg ( $p = 0.21$ ) 和  $-1.84$  kg ( $p < 0.00001$ ) ]，除

了高蛋白饮食外，所有食品组都观察到了 HDL 的增加。

结论：低碳水化合物食品、低 GI 食品、地中海食品和高蛋白食品可有效改善糖尿病患者心血管风险的各种标志物，应在糖尿病管理的总体战略中加以考虑。



4. Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-2701.

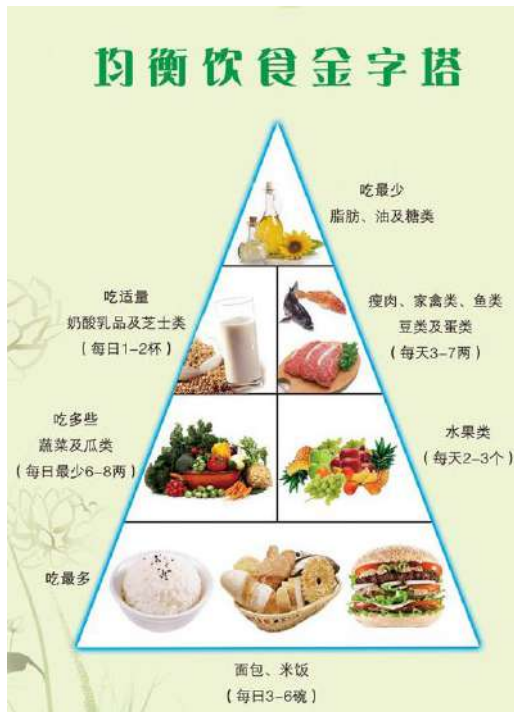
#### 摘要

美国糖尿病协会和欧洲糖尿病研究协会召集了一个小组，以更新 2012 年和 2015 年发布的关于成人 2 型糖尿病管理的先前立场声明。自 2014 年以来对文献的系统评价提出了新的建议。其中包括进一步关注生活方式管理和糖尿病自我管理教育和支持。对于肥胖患者，建议采取针对减肥的努力，包括生活方式干预、药物治疗和外科手术。关于药物管理，对于患有临床心血管疾病的患者，推荐使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂或胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂，其具有已证实的心血管益处。对于患有慢性肾病或临床心力衰竭和动脉粥样硬化性心血管疾病的患者，建议使用经证实有益的 SGLT2 抑制剂。通常推荐 GLP-1 受体激动剂作为第一种可注射药物。

5. Nuttall FQ, et al. Effect of the LoBAG30 diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Br J Nutr.* 2008 Mar;99(3):511-519.

## 摘要

在未经治疗的 2 型糖尿病患者中，我们之前确定含有 30%蛋白质、50%脂肪和 20%碳水化合物（30: 50: 20）的能够维持体重的非生酮饮食降低了总糖化血红蛋白（%tGHb）的百分比，与向美国公众推荐的饮食（蛋白质-脂肪-碳水化合物 15: 30: 55）相比，前者 5 周内使糖化血红蛋白降低了 2.2%。空腹和餐后葡萄糖均下降。本研究的目的是确定以减少脂肪为代价，将碳水化合物含量从 20%增加到 30%是否仍然会对%tGHb、空腹血糖和餐后葡萄糖浓度产生类似的影响。在 5 周的时间内研究了 8 名未经治疗的 2 型糖尿病患者。分析开始时的结果（标准饮食）和 5 周研究时的结果。体重是稳定的。空腹血糖浓度下降了 40%；24 h 葡萄糖面积反应下降了 45%。胰岛素没有改变。平均%tGHb 降低了 1.7%（从 10.8%降至 9.1%），并且在 5 周时仍然线性下降。总之，高蛋白+30%的碳水化合物饮食可能是一种在没有药物干预情形下，患者可以使用的改善 2 型糖尿病高血糖症的方法。这种饮食的长期影响和普遍适用性仍有待确定。



6. **Coulston AM, et al. Deleterious metabolic effects of high-carbohydrate, sucrose-containing diets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med. 1987 Feb; 82(2): 213-220.**

## 摘要

在非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM）患者中研究了膳食碳水化合物和脂肪摄入的变化对碳水化合物和脂质代谢的各个方面的影响。使用两种测试饮食，并且在两个 15 天的时间段内以随机顺序食用。一种饮食是脂肪含量低，碳水化合物含量高，与美国糖尿病协会（ADA）最近提出的建议密切相关，含有（占总卡路里的百分比）20%蛋白质、20%脂肪和 60%碳水化合物，含有总卡路里 10%的蔗糖。另一种饮食含有 20%的蛋白质、40%的脂肪和 40%的碳水化合物，含有蔗糖占总热量的 3%。尽管两种饮食组的血浆空腹血糖和胰岛素浓度相似，但低脂肪和高碳水化合物饮食组从上午 8 点到下午 4 点葡萄糖和胰岛素反应增加更高（ $p < 0.01$ ），24 小时尿糖排泄的平均值（ $\pm$  SEM）也显著更高（ $55 \pm 16$  vs.  $26 \pm 4$  g/24 小时， $p < 0.02$ ）。此外，当 NIDDM 患者吃低脂肪和高碳水化合物饮食时，空腹和餐后甘油三酯水平增加（分别是  $p < 0.001$  和  $p < 0.05$ ），高密度脂蛋白（HDL）胆固醇浓度降低（ $p < 0.02$ ）。最后，由于低密度脂蛋白（LDL）浓度不随饮食而变化，因此 HDL/LDL 胆固醇比率因低脂肪和高碳水化合物饮食而下降。这些结果表明，含有适量蔗糖的低脂肪和高碳水化合物饮食，其成分与 ADA 的建议相似，在 NIDDM 患者服用 15 天后会产生有害的代谢性影响。因此 NIDDM 患者避免使用含有适量蔗糖的低脂肪和高碳水化合物饮食似乎是明智的，除非可以证明这些不良反应是可以消逝的，并且长期摄入类似的饮食能产生有益的代谢性变化。

7. **Samkani A, et al. A carbohydrate-reduced high-protein diet acutely decreases postprandial and diurnal glucose excursions in type 2 diabetes patients. Br J Nutr. 2018 Apr;119(8):910-917.**

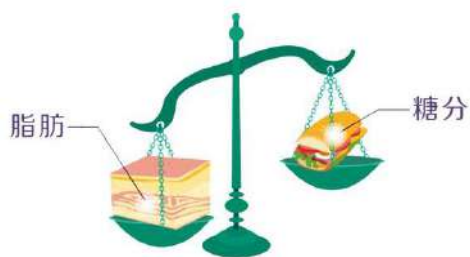
## 摘要

该研究的目的是评估用蛋白质和脂肪简单替代常规推荐饮食中的碳水化合物是否能使患有 2 型糖尿病（T2DM）的受试者餐后高血糖产生具有临床意义的降低。总共有 16 名 T2DM 接受二甲双胍治疗的患者，其中有 14 名男性，中位年龄 65（43 ~ 70）岁，HbA1c 为 6.5%（47 mmol/L）[5.5% ~ 8.3%（37 ~ 67 mmol/L）] 和 BMI 为 30（sd 4.4）kg/m<sup>2</sup>，参加了随机交叉研究。将减少碳水化合物的高蛋白（CRHP）饮食与同等能量的常规糖尿病（CD）饮食进行比较。CRHP/CD 饮食的

常量营养素含量分别由来自碳水化合物的 31%/54% 能量、来自蛋白质的 29%/16% 能量和来自脂肪的 40%/30% 能量组成。每种饮食以随机顺序连续食用 2 天。在早餐和午餐时评估餐后血糖、胰腺和肠道激素以及饱腹感。与 CD 饮食相比, CRHP 饮食使葡萄糖的餐后 AUC 降低了 14%, 胰岛素降低了 22%, 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽降低了 17% (所有  $p < 0.001$ )。相应地, 胰高血糖素 AUC 分别增加了 33% ( $p < 0.001$ ), 胆囊收缩素增加了 24% ( $p = 0.004$ ) 和饱腹感分数增加了 7% ( $p = 0.035$ )。与能量匹配的 CD 饮食相比, 饮食中碳水化合物的适度减少伴随着脂肪和蛋白质的增加, 大大降低了控制良好的 T2DM 患者的餐后血糖波动, 并增加其饱腹感。

试验注册: ClinicalTrials.gov NCT02472951。

关键词:  $\beta$ -GS  $\beta$  细胞葡萄糖敏感性; CCK 胆囊收缩素; CD 常规糖尿病; CRHP 减少碳水化合物的高蛋白; CSS 复合饱腹感评分; GIP 葡萄糖依赖性促胰岛素多肽; GLP-1 胰高血糖素样肽-1; ISR 胰岛素分泌率; PYY 肽 YY; T2DM 2 型糖尿病; TEE 总能量消耗; VAS 视觉模拟量表; 碳水化合物; 糖尿病; 餐后血糖。



8. Samkani A, et al. The acute effects of dietary carbohydrate reduction on postprandial responses of non-esterified fatty acids and triglycerides: a randomized trial. *Lipids Health Dis.* 2018 Dec 27;17(1):295.

#### 摘要

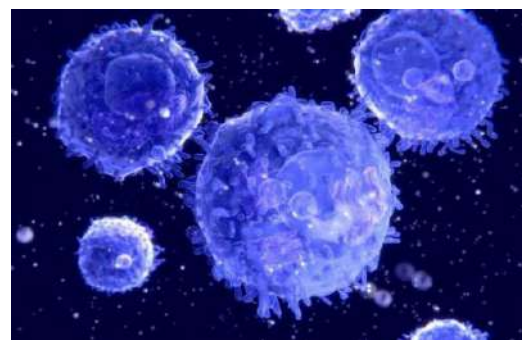
背景: 2 型糖尿病 (T2DM) 受试者的餐后非酯化脂肪酸 (NEFA) 和甘油三酯 (TG) 反应增加, 并且可能损害胰岛素作用并增加心血管疾病和死亡的风险。已经提出减少膳食碳水化合物作为 T2DM 的非药物治疗法, 但是在随后的膳食疗法期间对 NEFA 和 TG 的急性作用仍有待研究。

方法: 在开放标签、随机、交叉研究中比较减少碳水化合物的高蛋白 (CRHP) 饮食与常规糖尿病 (CD) 饮食对 T2DM 受试者餐后 NEFA 和 TG 的反应。每种饮食连续两天食用, 通过洗脱期分开。等热量 CRHP/CD 饮食分别含有来自碳水化合物的 31%/54% 能量、来自蛋白质的 29%/16% 能量和来自脂肪的 40%/30% 能量。具有良好控制的 T2DM [中位数 HbA1c 47 mmol/mol (37 ~ 67 mmol/mol) 和 BMI  $30 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ ] 的 16 名受试者参与该研究。早餐和午餐后评估 NEFA 和 TG。

结果: 与 CD 饮食相比, CRHP 饮食组早餐后 NEFA 曲线净面积 (AUC) 增加了  $97 \pm 38 \mu\text{mol/L} \times 270 \text{ min}$  ( $p = 0.024$ ), 但午餐后减少了  $141 \pm 33 \mu\text{mol/L} \times 180 \text{ min}$  ( $p < 0.001$ )。同样, 与 CD 饮食相比, CRHP 饮食组早餐后 TG 净 AUC 增加了  $80 \pm 28 \mu\text{mol/L} \times 270 \text{ min}$  ( $p = 0.012$ ), 午餐后减少了  $320 \pm 60 \mu\text{mol/L} \times 180 \text{ min}$  ( $p < 0.001$ )。

结论: 在控制良好的 T2DM 患者中, 膳食中碳水化合物的适度减少以及蛋白质和脂肪的相应增加急剧减少餐后血清 NEFA 抑制并且在早餐后血清 TG 反应增加但在午餐后具有相反的效果。CRHP 饮食对加重 T2DM 和心血管疾病的重要危险因素影响的第二餐现象机制有待进一步研究。

关键词: 膳食碳水化合物减少; 非酯化脂肪酸; 餐后甘油三酯



9. Cusi K, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Nov;19(11):1630-1634.

#### 摘要

我们研究了非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患病率与 1 型糖尿病 (T1D) 患者和未经胰岛素治疗和经胰岛素治

疗的 2 型糖尿病 (T2D) 患者代谢方面的相关性。在四个基础胰岛素 peglispro (BIL) 3 期研究中分析了通过磁共振成像评估肝脏脂肪含量 (LFC) 患者的基线数据。评估了 NAFLD 与临床特征、血糖控制和糖尿病治疗的关联。NAFLD (定义为  $LFC \geq 6\%$ ) 的患病率在 T1D (8.8%) 中较低,但在 T2D 中较高,未接受胰岛素治疗的 T2D 患者的发病率更高 (75.6%),经胰岛素治疗的 T2D 患者中的患病率则为 61.7%。T2D 患者 (未接受胰岛素治疗,  $13.0\% \pm 8.4\%$ ; 接受胰岛素治疗,  $10.2\% \pm 7.8\%$ ) 的 LFC (平均值  $\pm$  SD) 高于 T1D 患者 ( $3.2\% \pm 3.2\%$ )。在 T2D 中,NAFLD 与胰岛素抵抗的几种标志物相关。在所有三个人群中,HbA1c 与 LFC 没有关联,但 NAFLD 患者的胰岛素剂量更高。

试验注册: ClinicalTrials.gov NCT01481779 NCT01435616 NCT01454284 NCT01582451。

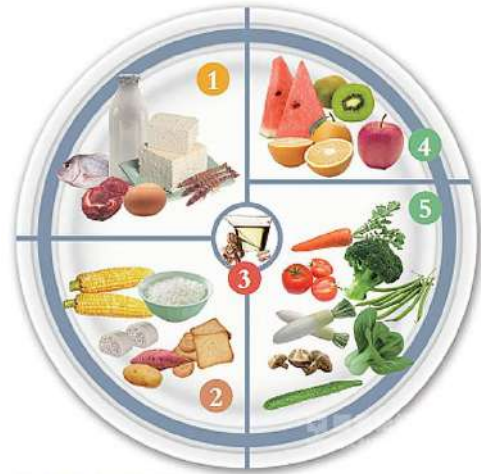
关键词: 胰岛素治疗; 非酒精性脂肪肝病

#### 10. Hashimoto E, et al. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec;28 Suppl 4:64-70.

##### 摘要

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 被认为是代谢综合征在肝脏的表现。NAFLD 因其流行率高而成为一个重要的公共卫生问题。NAFLD 由两个临床病理学实体组成: 简单的脂肪变性,其通常遵循良性非进展性临床过程; 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH),其可能发展为肝硬化和肝细胞癌。NAFLD 的诊断基于以下三个标准: 非酒精性; 通过成像或组织学检测脂肪变性; 以及适当排除其他肝脏疾病。当每日饮酒量女性超过 20 g 或男性超过 30 g 时,就可能发生酒精性肝病。因此,非酒精性表明这些人的酒精消耗水平较低。然而,对于定义非酒精性肝病的酒精摄入阈值仍然没有明确的共识。然后,强烈建议改变命名法,例如使用术语代谢性脂肪肝病和代谢性脂肪性肝炎。NASH 已经成为临床病理学实体,即使是现在,肝脏活检仍然是确定诊断的金标准。然而,肝脏活组织检查有几个缺点。在一般实践中,NAFLD 是用于诊断和管理这些患者的便利术语,并且能指示纤维化严重性的血清生物标志物是用于鉴定桥接纤维化或肝硬化患者中 NAFLD 的临床有用工具。将来,对 NASH 发病机制和新技术的更好理解可能有助于诊断过程,并为肝脏活检提供可靠的、非侵入性的替代方案。

关键词: 诊断; 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD); 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)



#### 11. Nielsen S, et al. Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Sep;24(9):1153-1157.

##### 摘要

本研究的目的是确定细胞外液量 (ECF) 和脂肪量 (FM) 对成年男性和女性相对于无脂肪量 (FFM) 的静息能量消耗 (REE) 是否具有独立影响。

方法: 对身体脂肪含量不同的 153 名妇女和 100 名男性使用多元线性回归分析,将 REE (通过间接量热法测定) 与 FFM 和 FM (使用双能 X 射线吸收测定法测量) 和 ECF (使用溴化物空间和/或放射性硫酸盐冲洗空间测量) 相关联。

结果: REE 与女性的 FFM 和 FM ( $r = 0.65$  和  $r = 0.63$ , 两者  $p < 0.001$ ) 和男性的 FFM 和 FM ( $r = 0.62$  和  $r = 0.48$ , 两者  $p < 0.001$ ) 均显著相关。在多元线性回归分析中,FFM、FM 和年龄显著地促进了两种性别中预测 REE 的能力。得出的模型在女性和男性之间没有显著差异。在女性中,当 FM 更大时,FM 对 REE 的贡献更容易被发现。根据 ECF 调整的 FFM 并没有改善 FFM 和 REE 之间的关系。

结论: FFM、FM 和年龄是男性和女性 REE 的重要独立预测因子。根据 ECF 调整的 FFM 并不能提高 FFM 预测 REE 的能力,这表明 ECF 是健康成人中 FFM 的高度整合组成部分。与单独 FFM 相关的 REE 表达将在比较消瘦和肥胖人群时引入错误。

**12. Chabanova E, et al. <sup>1</sup>H MRS Assessment of Hepatic Fat Content: Comparison Between Normal- and Excess-weight Children and Adolescents. Acad Radiol. 2017 Aug;24(8): 982-987.**

**摘要**

理由和目标: 本研究的目的是通过比较正常和超重的儿童和青少年的磁共振 (MR) 光谱结果, 获得肝脏脂肪含量的临界值, 用于诊断肝脏脂肪变性。

材料和方法: 该研究包括 420 名儿童和青少年 (91 名正常体重, 99 名超重和 230 名肥胖), 8 ~ 18 岁。使用具有串联回波时间的点分辨光谱序列, 使用 3T MR 系统进行质子磁共振波谱分析。

结果: 获得肝脏脂肪的平均绝对质量浓度: 正常体重男孩为  $0.5\% \pm 0.04\%$ ; 正常体重女孩为  $0.5\% \pm 0.03\%$ ; 超重男孩为  $0.9\% \pm 0.16\%$ ; 超重女孩为  $1.1\% \pm 0.24\%$ ; 肥胖男孩为  $1.7\% \pm 0.24\%$ ; 肥胖女孩为  $1.4\% \pm 0.21\%$ 。发现肝脂肪变性的肝脂肪绝对质量浓度的 cutoff 值为 1.5%。根据这个临界值, 16% 的超重男孩、11% 的超重女孩、32% 的肥胖男孩和 27% 的肥胖女孩被诊断为肝脏脂肪变性。

结论: 成功应用质子磁共振波谱获得用于诊断儿童和青少年的肝脏脂肪变性的肝脂肪绝对质量浓度的临界值。肥胖症儿童和青少年患肝脏脂肪变性的风险高于超重的同龄人。

关键词: 青少年; 儿童; 磁共振; 肥胖; 光谱; 脂肪变性

**13. Chabanova E, et al. MR spectroscopy of liver in overweight children and adolescents: investigation of <sup>1</sup>H T<sub>2</sub> relaxation times at 3T. Eur J Radiol. 2012 May;81(5):811-814.**

**摘要**

目的: 目的是研究 T<sub>2</sub> 弛豫值, 并在超重和肥胖儿童和青少年中使用质子磁共振波谱 (<sup>1</sup>H MRS) 在 3T 时优化肝脏脂肪定量。

主题: 该研究包括连续 123 名儿童和青少年, 依据年龄和性别, 其体重指数高于第 97 百分位数。使用系列 TE 的点分辨光谱序列在 3.0T 下进行 <sup>1</sup>H MR 光谱。计算 T<sub>2</sub>

弛豫值和针对 T<sub>2</sub> 弛豫效应校正的肝脂肪含量。

结果: 水的 T<sub>2</sub> 值范围为 22 ms ~ 42 ms (平均值 28 ms), 脂肪的 T<sub>2</sub> 值范围为 36 ms ~ 99 ms (平均值 64 ms)。观察到不良的相关性: (1) T<sub>2</sub> 脂肪弛豫时间与 T<sub>2</sub> 水弛豫时间之间的相关性 (相关系数  $r = 0.038$ ,  $p = 0.79$ ); (2) T<sub>2</sub> 脂肪和脂肪含量的弛豫时间 ( $r = 0.057$ ,  $p = 0.69$ ); (3) T<sub>2</sub> 水和脂肪含量的弛豫时间 ( $r = 0.160$ ,  $p = 0.26$ )。脂肪峰含量与 T<sub>2</sub> 校正的脂肪含量之间的相关性随着回波时间 TE 的增加而降低: TE = 45 时  $r = 0.97$ , TE = 75 时  $r = 0.93$ , TE = 105 时  $r = 0.89$ ,  $p < 0.0001$ 。

结论: 3T 的 <sup>1</sup>H MRS 是测量超重和肥胖儿童和青少年肝脏脂肪含量的有效技术。有必要测量 T<sub>2</sub> 弛豫值并校正 T<sub>2</sub> 弛豫效应的光谱, 以便获得肝脏脂肪含量的准确估计



**14. Fonvig CE, et al. Muscle fat content and abdominal adipose tissue distribution investigated by magnetic resonance spectroscopy and imaging in obese children and youths. Pediatr Rep. 2012 Jan 2;4(1):e11.**

**摘要**

肌肉中的脂肪沉积程度及其对儿童和青少年肥胖相关并发症的影响尚不清楚。包括 159 名患者 (平均年龄: 13.3 岁; 范围: 6 ~ 20 岁), 其根据年龄和性别的体重指数 (BMI) > 90 (th) 百分位数。通过质子磁共振波谱法在腰肌中测量肌肉脂肪含量 (MFC)。患者分为两组: MFC < 5% 或 ≥ 5%。通过磁共振成像测量内脏脂肪组织体积 (VAT) 和皮下脂肪组织体积 (SAT)。分析数据以检测 MFC 和 BMI 标准偏差评分、VAT 和 SAT、血液指标、青春期阶段和身体活动评分之间的关联。平均 BMI 标准差评分 (SDS) 为 3.04 (范围 1.32 ~ 5.02)。平均 MFC 为 8.9% (范围 0.8 ~ 46.7), 159 例患者中 118 例

(74.2%) 的 MFC  $\geq 5\%$ 。与 MFC  $< 5\%$  的儿童相比, MFC  $\geq 5\%$  的儿童 BMI SDS ( $p = 0.03$ ) 更高、VAT 更高 ( $p = 0.04$ )、肌细胞内脂质 (IMCL) 和细胞外脂质含量 (EMCL) 均升高 ( $p < 0.0001$ )。SAT、SAT/VAT 比率、血液指标、青春期阶段和身体活动得分在两组之间没有差异。严重肥胖的儿童和青少年往往有较高的 MFC, 这与升高的 VAT、IMCL 和 EMCL 含量有关。增加的 MFC 可能与代谢过程受损有关, 这可能使这些年轻人易患肥胖相关的并发症。

关键词: 儿童; 肌内脂质; 磁共振波谱; 肌肉脂肪含量; 肥胖。



15. Yang J, et al. Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2012 Dec 28;18(48):7378-7383.

摘要

目标: 通过随机对照试验 (RCTs) 的荟萃分析研究膳食纤维摄入对便秘的影响。

方法: 我们在 Ovid MEDLINE (1946 ~ 2011 年 10 月)、Cochrane 图书馆 (2011 年)、PubMed 上搜索了关于膳食纤维摄入和便秘的文章, 使用以下术语: 便秘、纤维、纤维素、植物提取物、谷物、麸皮、洋车前子或车前子。手动搜索重要文章的参考文献以进行相关研究。如果文章是高质量的随机对照试验, 并且报告了大便频率、粪便稠度、治疗成功率、使用通便和胃肠道症状的数据, 那么文章就有资格进行荟萃分析。根据所述选择标准, 由两名研究人员 (Yang J 和 Wang HP) 独立提取数据。审核管理器版本 5 软件用于分析和测试。加权平均差异与 95%CI 用于定量数据, 优势比 (OR) 与 95%CI 用于二分类数据。I<sup>2</sup> cutoff 值  $\geq 50\%$  的统计量和  $p$  值  $< 0.10$  的  $\chi^2$  检验用于确定异质性的显著程度。

结果: 我们检索了 1322 篇潜在相关文章, 其中 19 篇被检索用于进一步评估, 14 项研究因各种原因被排除, 5

项研究纳入分析。膳食纤维在大便次数中显示出优于安慰剂的显著优势 (OR = 1.19; 95%CI: 0.58 ~ 1.80,  $p < 0.05$ )。两组之间的粪便稠度、治疗成功率、使用通便和排便疼痛无显著差异。通过 5 项随机对照试验报告粪便频率, 所有结果显示出治疗组的优势或显著差异, 治疗组比安慰剂组每周粪便数量增加 (OR = 1.19; 95%CI: 0.58 ~ 1.80),  $p < 0.05$ , 研究间无显著异质性 (I<sup>2</sup> = 0,  $p = 0.77$ )。四项研究评估了粪便稠度, 其中一项研究显示了硬粪百分比的结果, 这与其他研究不同, 因此我们将其他三项研究纳入分析。两项研究报告治疗成功。研究之间存在显著的异质性 ( $p < 0.1$ , I<sup>2</sup>  $> 50\%$ )。三项研究报告使用泻药, 一项研究显示定量数据, 其他两项研究的汇总分析显示治疗组与安慰剂组之间在泻药使用方面无显著差异 (OR = 1.07; 95%CI 0.51 ~ 2.25), 且未发现异质性 ( $p = 0.84$ , I<sup>2</sup> = 0)。三项研究评估了排便疼痛: 其中一项研究提供了定量和二分类数据, 另外两项研究分别报告了定量和二分类数据。我们使用二分类数据进行分析。

结论: 膳食纤维的摄入可明显增加便秘患者的大便次数。它没有明显改善大便稠度、治疗成功率、使用通便和排便疼痛。

关键词: 便秘; 膳食纤维; Meta 分析; 大便稠度; 大便频率



16. Ho KS, et al. Stopping or reducing dietary fiber intake reduces constipation and its associated symptoms. *World J Gastroenterol.* 2012 Sep 7;18(33):4593-4596.

摘要

目标: 研究减少膳食纤维对特发性便秘患者的影响。

方法: 2008 年 5 月至 2010 年 5 月期间出现的 63 例特发性便秘患者在结肠镜检查排除了便秘的有机原因之后,

被纳入研究。患有既往结肠手术或其便秘的医学原因的患者被排除在外。向所有患者解释了纤维在胃肠道中的作用。然后要求他们进行无纤维饮食 2 周。此后，他们被要求将膳食纤维摄入量减少到他们认为可接受的水平。在 1 和 6 个月记录膳食纤维摄入、便秘症状、排便困难、肛门出血、腹胀或腹痛。

结果：患者的中位年龄（16 名男性，47 名女性）为 47 岁（范围，20 ~ 80 岁）。在 6 个月时，41 名患者保持无纤维饮食，16 名患者减少纤维饮食，6 名患者因宗教或个人原因恢复高纤维饮食。停止或减少膳食纤维的患者症状明显改善，而继续接受高纤维饮食的患者没有变化。在完全停止纤维的患者中，排便频率从 3.75 d ( $\pm 1.59$  d) 运动一次增加到 1.0 d ( $\pm 0.0$  d) 运动一次 ( $p < 0.001$ )；纤维摄入量减少的患者排便频率从每 4.19 d ( $\pm 2.09$  d) 平均运动一次增加到每 1.9 d ( $\pm 1.21$  d) 运动一次 ( $p < 0.001$ )；那些保持高纤维饮食的人在咨询前后每 6.83 天 ( $\pm 1.03$  天) 有一次排便。对于无纤维组、纤维减少组和高纤维组，腹胀的症状分别为 0%、31.3%和 100% ( $p < 0.001$ )，并且排便困难发生率分别为 0%、43.8%和 100% ( $p < 0.001$ )。

结论：通过停止或甚至降低膳食纤维的摄入量，可以有效地减少特发性便秘及其相关症状。

关键词：腹胀；慢性特发性便秘；便秘；膳食纤维

#### 17. Monnier L & Colette C. Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. *Endocr Pract.* 2006 Jan-Feb;12 Suppl 1:42-46.

##### 摘要

目的：为了确定非胰岛素治疗 2 型糖尿病患者空腹和餐后血浆葡萄糖对血红蛋白 A1c (HbA1c) 的贡献。

方法：之前对昼夜血糖谱的研究进行了综述，并提出了用于预测糖尿病成功治疗的葡萄糖值。

结果：通过分析以往血糖水平剖面研究的结果，我们发现，对于糖尿病控制能力相当好的患者 (HbA1c  $< 7.3\%$ )，餐后血浆葡萄糖的相对贡献率较高 (70%)，随着糖尿病的恶化 (HbA1c  $> 10.2\%$ ) 程度逐渐降低 (30%)。相反，随着 HbA1c 水平的增加，空腹血浆葡萄糖的贡献逐渐增加。通过使用相同的模型 (昼夜血糖曲线)，我们确定餐后血糖比空腹血糖能更好地预测糖尿病 (HbA1c  $< 7\%$ ) 是否得到了良好或令人满意的控

制。确保高灵敏度和特异性之间最佳平衡的最佳 cutoff 值在上午 11 点约为 200 mg/dL，在下午 2 点时约为 160 mg/dL。用于预测治疗成功的切点值 (特异性 90%) 在上午 11 点是 162 mg/dL，在下午 2 点是 126 mg/dL。

结论：

餐后血浆葡萄糖是糖尿病良好控制患者令人满意的的主要贡献者，而空腹血浆葡萄糖的贡献随着糖尿病的恶化而增加。用于预测良好或令人满意的糖尿病控制的餐后阈值取决于进餐的时间。



#### 18. Schwingshackl L, et al. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2011 Oct;58(4):290-296.

##### 摘要

背景/目的：2008 年，美国糖尿病协会推荐了低碳水化合物或低脂肪饮食，用于已有 2 型糖尿病 (T2D) 患者的体重管理，但未指定单不饱和脂肪酸 (MUFA) 的量。该系统评价集中于高 MUFA 饮食与低 MUFA 饮食对 T2D 的重要危险因素 (即血浆葡萄糖、胰岛素、胰岛素抵抗的稳态模型评估、糖化血红蛋白 HbA1c) 的影响。

方法：9 项随机对照干预试验，总共 1547 名参与者，运行时间至少为 6 个月，比较糖代谢异常 (T2D，葡萄糖耐受降低和胰岛素抵抗)，超重或肥胖成年人的 MUFA 高与低已纳入荟萃分析。我们使用 Cochrane 协作网的 Review Manager 5.0.25 软件包进行随机效应荟萃分析，以 95%置信区间确定加权平均差异。

结果：发现了 HbA1c 的显著差异 (加权平均差异 -0.21%，95%CI -0.40 ~ -0.02； $p = 0.03$ )，有利于高



MUFA 组。相反，空腹血浆葡萄糖、空腹血浆胰岛素以及胰岛素抵抗的稳态模型评估不受饮食方案中 MUFA 量的影响。

结论：总之，本系统评价发现高 MUFA 饮食似乎可有效降低 HbA1c，因此，应推荐用于 T2D 的饮食方案。



**19. Josse AR, et al. Almonds and postprandial glycemia—a dose-response study. *Metabolism*. 2007 Mar;56(3):400-404.**

**摘要**

杏仁与其他坚果都能降低血清胆固醇水平，并可降低冠心病的风险。目前对冠心病与餐后事件的关系有很多兴趣。因此，我们评估了不同量的杏仁对餐后血糖对碳水化合物膳食反应的影响。我们的目的是评估杏仁加入面包餐的效果。9名健康志愿者（2名女性，7名男性；平均年龄 27.8 岁；平均体重指数 22.9 kg/m<sup>2</sup>）在不同的日子随机喂食 3 种试验餐和 2 种白面包对照餐。在禁食过夜 10 ~ 12 小时后，受试者进食。每餐含有 50 g 可用的碳水化合物，这些碳水化合物来自单独食用的白面包或含有 30 g、60 g 或 90 g（约 1、2 或 3 盎司）杏仁的白面包。在 0、15、30、45、60、90 和 120 分钟采集用于葡萄糖分析的末梢血血样。通过计算 2 小时血糖曲线下的增量面积来评估血糖反应。在白面包中添加杏仁导致复合餐的血糖指数逐渐降低，剂量依赖性为 30 g（105.8 ± 23.3）、60 g（63.0 ± 9.0）、90 g（45.2 ± 5.8）的杏仁（ $r = -0.524$ ,  $n = 36$ ,  $p = 0.001$ ）。我们的结论是，除了降低血清胆固醇水平外，杏仁还可以降低碳水化合物食物对血糖的影响。

**20. Tay J, et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014 Nov;37(11):2909-2918.**

**摘要**

目的：全面比较极低碳水化合物、高不饱和/低饱和脂肪饮食（LC）与未精制高碳水化合物、低脂肪饮食（HC）对 2 型糖尿病（T2DM）血糖控制和心血管疾病（CVD）风险的影响。

研究设计和方法：将患有 T2DM 的肥胖成人（ $n = 115$ ，BMI  $34.4 \pm 4.2$  kg/m<sup>2</sup>，年龄  $58 \pm 7$  岁）随机分配到低热量 LC 饮食 [14%碳水化合物（ $< 50$  g/天），28%蛋白质，58%脂肪（ $< 10\%$ 饱和脂肪）] 或能量匹配的 HC 饮食 [53%碳水化合物，17%蛋白质和 30%脂肪（ $< 10\%$ 饱和脂肪）] 组，并与结构性锻炼相结合，共计 24 周。测量的结局如下：糖化血红蛋白（HbA1c）、血糖变异性（GV；通过 48 小时连续血糖监测评估）、抗血糖药物变化（抗血糖药物作用评分 [MES]）、血脂和压力。

结果：共有 93 名参与者完成了 24 周的试验。两组均达到相似的完成率（LC 79%，HC 82%）和体重减轻（LC  $-12.0 \pm 6.3$  kg，HC  $-11.5 \pm 5.5$  kg）； $p \geq 0.50$ 。血压（ $-9.8/-7.3 \pm 11.6/6.8$  mmHg）、空腹血糖（ $-1.4 \pm 2.3$  mmol/L）和 LDL 胆固醇（ $-0.3 \pm 0.6$  mmol/L）则下降，并且饮食无影响（ $p \geq 0.10$ ）。LC 实现了甘油三酯（ $-0.5 \pm 0.5$  vs.  $-0.1 \pm 0.5$  mmol/L）、MES（ $-0.5 \pm 0.5$  vs.  $-0.2 \pm 0.5$ ）和 GV 指数的更大程度的降低； $p \leq 0.03$ 。在各自基线 HbA1c  $> 7.8\%$ （62 mmol/mol）和 HDL-C  $< 1.29$  mmol/L 的参与者中，LC 诱导了更大的 HbA1c 降低 [ $-2.6 \pm 1.0\%$ （ $-28.4 \pm 10.9$  mmol/mol）vs.  $-1.9 \pm 1.2\%$ （ $-20.8 \pm 13.1$  mmol/mol）； $p = 0.002$ ] 和 HDL 胆固醇（HDL-C）增加（ $0.2 \pm 0.3$  vs.  $0.05 \pm 0.2$  mmol/L； $p = 0.007$ ）。

结论：两种饮食都实现了几种临床血糖控制标志物和 CVD 风险标志物的实质性改善。与 HC 相比，LC 的这些改善对 GV 和抗血糖药物需求的降低最大。这表明如果效果持续超过 24 周，低饱和脂肪的 LC 饮食疗法可能是有效的 T2DM 管理方法。

**21. Yamada Y, 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(1):13-19.**

**摘要**

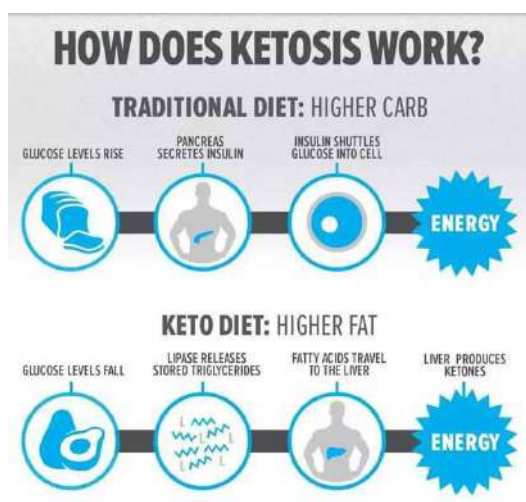
目的：虽然热量限制是一种广泛使用的减少体重和胰岛素抵抗的干预措施，但许多患者长期不能遵守这种饮食

疗法。最近在英国糖尿病协会的立场声明和美国糖尿病协会进行的科学评论中描述了低碳水化合物饮食的临床有效性。然而，日本 2 型糖尿病患者饮食干预的随机试验很少。因此，这项研究的目的是检查无热量限制的低碳水化合物饮食对不能遵守卡路里限制饮食的日本患者的影响。

方法：登记的患者被随机分配接受常规的卡路里限制饮食或低碳水化合物饮食。患者 6 个月中每 2 个月从注册营养师那里接受咨询。我们比较了两种饮食干预对血糖控制和代谢特征的影响。

结果：在低碳水化合物饮食组中，HbA1c 水平从基线显著下降至 6 个月（基线  $7.6 \pm 0.4\%$ ，6 个月  $7.0 \pm 0.7\%$ ， $p = 0.03$ ），但卡路里限制组则没有（基线  $7.7 \pm 0.6\%$ ，6 个月  $7.5 \pm 1.0\%$ ，ns），（组间比较， $p = 0.03$ ）。前一组患者的甘油三酯水平也有所改善，没有出现任何重大不良反应或生活质量下降。

结论：我们的研究表明，低碳水化合物饮食可有效降低不能坚持限制卡路里饮食的 2 型糖尿病患者的 HbA1c 和甘油三酯水平。



22. van Zuuren EJ, et al. Effects of low-carbohydrate-compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr.* 2018 Aug 1;108(2):300-331.

#### 摘要

背景：目前仍不确定哪种饮食最适合 2 型糖尿病（T2D）患者。

目的：我们比较了碳水化合物限制和脂肪限制饮食对 T2D 患者代谢综合征和生活质量的影响。

设计：这项对随机对照试验（RCTs）和对照临床试验（CCTs）的系统评价比较了为期 4 周以上的低碳水化合物 [  $\leq 40\%$  能量 (%) ] 饮食与低脂肪 (  $\leq 30\%$  ) 饮食相比，对 T2D 患者的影响。两名研究人员独立选择研究，提取数据并评估偏倚风险。GRADE（建议评估、开发和评估等级）方法用于评估证据的确定性。使用随机效应模型计算汇总平均差异（MD）和 95% CI。

结果：纳入了 33 项随机对照试验和 3 项 CCT (  $n = 2161$  )。短期内食用低碳水化合物食物的人的糖化血红蛋白比短期食用低脂肪食物的人下降更多 (MD:  $-1.38\%$ ; 95%CI:  $-2.64\%$ ,  $-0.11\%$ ; 非常低的确定性证据)。1 年时，MD 降至  $-0.36\%$  (95%CI:  $-0.58\%$ ,  $-0.14\%$ ; 低确定性证据)；2 岁时，差异消失了。在预定时间点的一半时观察到低碳水化合物食物具有有利于血浆葡萄糖、甘油三酯和 HDL 浓度的不明确临床重要性的小改善，但存在从低到高（多数中度）的确定性。在任何一种饮食中，LDL 浓度或任何次要结局（体重、腰围、血压、生活质量）几乎没有差异（非常低至高确定性证据）。

结论：目前可获得的数据提供了低至中等的确定性证据，与将 T2D 患者的脂肪最多减少至 30% 相比，将饮食中碳水化合物限制最多至 40%，能产生稍稍更好的代谢控制，但其仍具有不确定的临床重要性。

23. Snorgaard O, et al. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017 Feb 23;5(1):e000354.

#### 摘要

目的：营养治疗是 2 型糖尿病患者自我管理教育的一个组成部分。建议使用低血糖指数的碳水化合物，但饮食中理想的碳水化合物含量尚不清楚。我们在 2 型糖尿病的受试者中进行了一项荟萃分析，比较含有低至中等量碳水化合物（LCD）（能量百分比低于 45%）的饮食与含有大量碳水化合物（HCD）的饮食。

研究设计和方法：我们系统地回顾了 2004 ~ 2014 年期间 Cochrane 图书馆数据库、EMBASE 和 MEDLINE 的指南、荟萃分析和随机试验，上述资料涉及到 HbA1c、BMI、体重、LDL 胆固醇、生活质量（QoL）和损耗的数据。

结果：我们确定了 10 个随机试验，共包括 1376 名参与者。在干预的第一年，与 HCD [95% CI 0.06 (0.7 mmol/mol), 0.63 (6.9 mmol/mol)] 相比，LCD 的 HbA1c (3.7 mmol/mol) 降低了 0.34%。碳水化合物限制越严格，葡萄糖降低效果越大 ( $R = -0.85, p < 0.01$ )。然而，1 年或更晚，HbA1c 在 2 个饮食组中变得相似。在整个干预措施中，两种饮食对 BMI 体重、LDL 胆固醇、QoL 和损耗率的影响是相似的。

局限性：降低葡萄糖的药物、营养疗法、饮食中的碳水化合物含量、血糖指数、脂肪和蛋白质摄入量、基线 HbA1c 以及对处方饮食的依从性都可能影响结局。

结论：与高碳水化合物饮食相比，低至中等碳水化合物饮食在干预后第一年对 2 型糖尿病患者的血糖控制具有更大的影响。碳水化合物限制越严格，葡萄糖降低越多，这种关系以前没有得到证实。除了短期内降低 HbA1c 外，低血糖饮食在血糖控制、体重或 LDL 胆固醇方面没有优势。

关键词：碳水化合物；饮食干预；血糖控制；2 型糖尿病。



24. Meng Y, et al. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Sep;131:124-131.

#### 摘要

目的：本系统评价和荟萃分析的目的是评估低碳水化合物饮食 (LCD) 与正常或高碳水化合物饮食相比，对于 2 型糖尿病患者的疗效。

方法：我们检索了 MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane 图

书馆数据库中的随机对照试验。报告了体重减轻、血糖和血脂水平变化的研究被纳入。

结果：共纳入 9 项研究，共 734 名糖尿病患者。汇总结果表明 LCD 对 HbA1c 水平有显著影响 (WMD: -0.44; 95%CI: -0.61, -0.26;  $p = 0.00$ )。对于心血管危险因素，LCD 干预显著降低了甘油三酯浓度 (WMD: -0.33; 95%CI: -0.45, -0.21;  $p = 0.00$ ) 并使得 HDL 胆固醇浓度增加 (WMD: 0.07; 95%CI: 0.03, 0.11;  $p = 0.00$ )。但 LCD 与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平下降无关。亚组分析表明，LCD 的短期干预对减肥有效 (WMD: -1.18; 95%CI: -2.32, -0.04;  $p = 0.04$ )。

结论：结果表明 LCD 干预对 2 型糖尿病患者的葡萄糖控制有益。LCD 干预对甘油三酯和 HDL 胆固醇浓度也有积极影响，但对长期体重减轻没有显著影响。

关键词：低碳水化合物饮食；Meta 分析；随机对照试验；2 型糖尿病；减肥

25. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-853.

#### 摘要

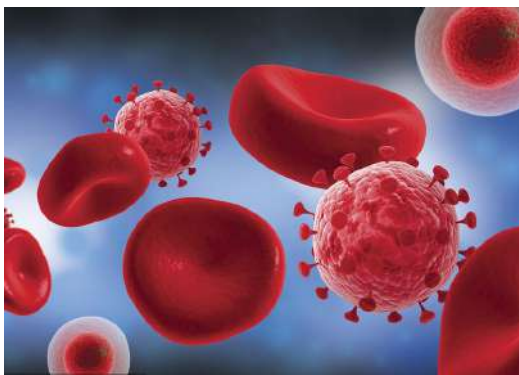
背景：改善的血糖控制可以减少糖尿病微血管疾病的进展，但对大血管并发症的影响尚不清楚。有人担心磺脲类药物可能会增加 2 型糖尿病患者的心血管死亡率，并且高胰岛素浓度可能会增强动脉粥样硬化的形成。我们比较了随机对照试验中强化血糖控制与磺脲类或胰岛素和常规治疗对 2 型糖尿病患者微血管和大血管并发症风险的影响。

方法：3867 名新诊断的 2 型糖尿病患者，中位年龄 54 岁 (IQR 48 ~ 60 岁)，3 个月的饮食治疗后平均两次空腹血糖 (FPG) 浓度为 6.1 ~ 15.0 mmol/L，随机分配使用磺脲类药物 (氯磺丙脲、格列本脲或格列吡嗪) 或胰岛素治疗或传统的饮食策略。强化组的目标是 FPG 小于 6 mmol/L。在传统组中，目标是仅依靠饮食可实现的最佳 FPG；只有当存在高血糖症状或 FPG 大于 15 mmol/L 时才添加药物。三个聚合终点用于评估常规治疗和强化治疗之间的差异：任何与糖尿病相关的终点 [猝死、高血糖或低血糖死亡、致命或非致命性心肌梗死、心绞

痛、心力衰竭、中风、肾功能衰竭、截肢（至少一个肢体）、玻璃体出血、需要光凝的视网膜病变、一只眼睛失明或白内障摘除；糖尿病相关死亡（心肌梗塞死亡、中风、外周血管疾病、肾脏疾病、高血糖或低血糖、猝死）；全因死亡率。还评估了单个临床终点和替代亚临床终点。所有分析均依据治疗意图进行，并且依据实际治疗分析低血糖的频率。

发现：超过 10 年，强化组血红蛋白 A1c (HbA1c) 为 7.0% (6.2% ~ 8.2%)，而常规组为 7.9% (6.9% ~ 8.8%)，降低了 11%。强化组不同药物之间的 HbA1c 没有差异。与常规组相比，强化组任何糖尿病相关终点的风险降低了 12% (95%CI 1% ~ 21%,  $p = 0.029$ )；与糖尿病相关的死亡率降低了 10% (-11% ~ 27%,  $p = 0.34$ )；全因死亡率降低了 6% (-10% ~ 20%,  $p = 0.44$ )。任何与糖尿病相关的总体终点的风险降低大部分是由于微血管终点的风险降低了 25% (7% ~ 40%,  $p = 0.0099$ )，包括视网膜光凝术的需求。三种强效药物（氯磺丙脲、格列本脲或胰岛素）之间的三个聚集终点中的任何一个都没有差异。在两种类型的分析中，强化组患者的低血糖发作次数均高于常规组（均  $p < 0.0001$ ）。常规治疗的主要低血糖事件发生率为 0.7%，氯磺丙脲为 1.0%，格列本脲为 1.4%，胰岛素为 1.8%。强化组（平均 2.9 kg）体重增加显著高于常规组（ $p < 0.001$ ），指定胰岛素治疗的患者体重（4.0 kg）比氯磺丙脲（2.6 kg）或格列本脲（1.7 kg）治疗的增加更多。

解释：磺脲类药物或胰岛素强化血糖控制可显著降低 2 型糖尿病患者微血管并发症的风险，但不会降低大血管疾病的风险。



26. Gaede P, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003 Jan 30;348(5):383-393.

## 摘要

背景：心血管疾病发病是 2 型糖尿病患者的主要负担。在 Steno-2 研究中，我们比较了靶向、强化、多因素干预与常规治疗对 2 型糖尿病和微量白蛋白尿患者心血管疾病可调控风险因素的影响。

方法：这项开放式平行试验的主要终点是心血管原因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、血运重建和截肢的复合。80 名患者按照国家指南被随机分配接受常规治疗，80 名患者接受强化治疗，并逐步实施行为矫正和针对高血糖、高血压、血脂异常和微量白蛋白尿的药物治疗，并用阿司匹林二级预防心血管疾病。

结果：患者的平均年龄为 55.1 岁，平均随访时间为 7.8 年。强化治疗组的糖化血红蛋白值、收缩压和舒张压、血清胆固醇和甘油三酯水平的下降以及尿蛋白排泄率均显著高于常规治疗组。接受强化治疗的患者心血管疾病风险（风险比，0.47；95%CI，0.24 ~ 0.73）、肾病风险（风险比，0.39；95%CI，0.17 ~ 0.87）、视网膜病变（风险比，0.42；95%CI，0.21 ~ 0.86）和自主神经病变（风险比，0.37；95%CI，0.18 ~ 0.79）也显著降低。

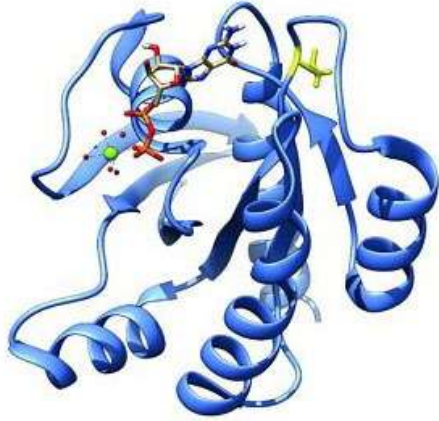
结论：旨在针对 2 型糖尿病和微量白蛋白尿患者多种危险因素靶向、长期、强化的干预将心血管和微血管事件的风险降低了约 50%。

27. Pramfalk C, et al. Fasting Plasma Insulin Concentrations Are Associated With Changes in Hepatic Fatty Acid Synthesis and Partitioning Prior to Changes in Liver Fat Content in Healthy Adults. *Diabetes.* 2016 Jul;65(7):1858-1867.

## 摘要

对胰岛素作用的抗性影响脂肪酸向肝脏的递送、肝脏内的脂肪酸合成和氧化、以及从肝脏输出甘油三酯。为了解空腹和餐后状态下肝脏脂肪酸合成、分配、氧化和净肝脏脂肪含量的代谢结果，我们使用稳定同位素示踪法研究健康男性和女性在食用混合餐前后不同程度的胰岛素抵抗。受试者被分类为正常胰岛素（NI）组（空腹血浆胰岛素  $< 11.2$  mU/L,  $n = 18$ ）或高胰岛素血症（HI）组（空腹血浆胰岛素  $> 11.2$  mU/L,  $n = 19$ ）。HI 和 NI 个体的肝脏脂肪含量相似，尽管 HI 受试者的内脏脂肪略微增加。然而，与 NI 受试者相比，HI 个体的从头脂肪合成更高并且脂肪酸氧化更低。这些数据表明促进脂肪积累的代谢途径在 HI 中增强，但矛盾的是，在健康

人中观察到对肝脏脂肪含量没有任何显著影响。这可能由观察到的高甘油三酯血症的甘油三酯分泌增加所致。



28. Schwarz JM, et al. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jan;77(1):43-50.

#### 摘要

背景：高甘油三酯血症与心血管疾病风险增加有关。直到最近，由于方法学限制，仍难以评估肝脏从头脂肪合成（DNL）对高甘油三酯血症影响的重要性。

目的：我们评估了 DNL 对与高甘油三酯血症相关的不同病症的贡献程度。

设计：在等能量高脂肪、低碳水化合物饮食 5 天后，测量正常胰岛素血症（ $\leq 5$  pmol/L）消瘦者（ $n = 9$ ）和肥胖者（ $n = 6$ ）以及高胰岛素血症（ $\geq 115$  pmol/L）肥胖者（ $n = 8$ ）的空腹 DNL。在正常胰岛素血症（ $n = 5$ ）和高胰岛素血症（ $n = 5$ ）受试者进食低脂肪、高碳水化合物饮食后测量空腹 DNL。质量同位素分布分析用于测量 VLDL-甘油三酯中新合成的脂肪酸的份数。

结果：食用高脂肪、低碳水化合物饮食，高胰岛素肥胖受试者的 DNL 份数（ $8.5 \pm 0.7\%$ ）比正常胰岛素血症（ $1.6 \pm 0.5\%$ ）消瘦或肥胖者（ $2.3 \pm 0.3\%$ ）高 3.7 ~ 5.3 倍。对于低脂肪、高碳水化合物饮食，正常胰岛素血症消瘦者和高胰岛素肥胖者具有类似的高份数 DNL（分别为  $13 \pm 5.1\%$  和  $12.8 \pm 1.4\%$ ）。与基线相比，高脂肪、低碳水化合物饮食的进食不影响甘油三酯浓度。然而，在低脂肪、高碳水化合物饮食后，甘油三酯显著增加，并且 DNL 比食用高脂肪饮食的正常胰岛素受试者高 5 ~

6 倍。低脂肪、高碳水化合物饮食后甘油三酯的增加与 DNL 份数相关（ $p < 0.01$ ），表明具有高 DNL 的受试者的甘油三酯增加最多。

结论：这些结果支持高胰岛素血症和低脂肪饮食增加 DNL 的概念，并且 DNL 有助于高甘油三酯血症。



29. Donnelly KL, et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* 2005 May;115(5):1343-1351.

#### 摘要

非酒精性脂肪肝病（NAFLD）的特征在于肝脏聚集的过量甘油三酯（TAG）、炎症和肝脏损伤。本研究的目的是直接量化 NAFLD 中肝脏和血浆脂蛋白 TAG 的生物来源。计划进行肝脏活检的患者（5 名男性和 4 名女性； $44 \pm 10$  岁）注入并口服稳定同位素 4 天，以标记和追踪存在于肝组织和脂蛋白 TAG 中的血清非酯化脂肪酸（NEFA）、膳食脂肪酸和来自新生脂肪合成（DNL）途径的脂肪酸。通过气相色谱/质谱分析肝脏和脂蛋白 TAG 脂肪酸。NAFLD 患者具有肥胖，伴有空腹高甘油三酯血症和高胰岛素血症。肝脏中的 TAG 有  $59\% \pm 9.9\%$  来自于 NEFA；来自 DNL 的占  $26.1\% \pm 6.7\%$ ；来自饮食的占  $14.9\% \pm 7.0\%$ 。VLDL 中的标记模式与肝脏中的标记模式类似，并且在标记的 4 天内，肝脏显示了脂肪和膳食脂肪酸的交互使用。DNL 在空腹状态下升高并且没有表现出昼夜变化。这些定量代谢数据证明，升高的外周脂肪酸和 DNL 都有助于 NAFLD 中肝脏和脂蛋白脂肪的积累。

30. Miles JM & Nelson RH. Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids. *Horm Metab Res.* 2007 Oct;39(10):726-729.

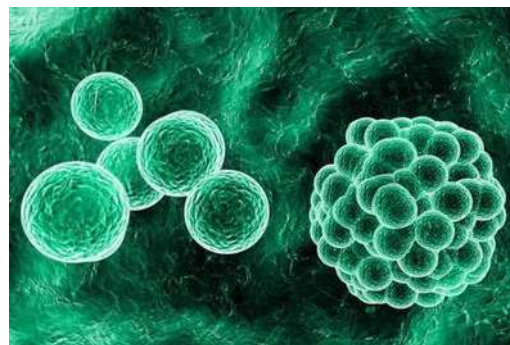
**摘要**

游离脂肪酸是人体的主要脂质燃料。脂肪组织脂肪分解的失调导致血浆游离脂肪酸浓度增加，并且通过该机制有助于肥胖和 2 型糖尿病中的胰岛素抵抗。脂肪组织激素敏感性脂肪酶被认为是大多数游离脂肪酸产生的原因。然而，单独的贡献来自内皮脂肪酶，尤其是脂蛋白脂肪酶，通过称为溢出的过程对富含甘油三酯的脂蛋白发挥作用。溢出的主要基质似乎是源自膳食脂肪的乳糜微粒。脂肪酸向游离脂肪酸库中的溢出因组织而异。例如，健康志愿者前臂的溢出率较低（约 14%），表明甘油三酯脂肪酸储存在骨骼肌中相对有效。相比之下，根据初步数据，溢出似乎在脂肪组织中更高，并且在内脏垫中也可能更高。如果在胰岛素抵抗状态下（如糖尿病）全身溢出增加，这可能代表了这种情况下血浆游离脂肪酸浓度异常升高的机制。

31. Szczepaniak LS, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005 Feb;288(2):E462-468.

**摘要**

尽管非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的患病率越来越高，但用于疾病诊断的标准仍然没有明确定义。局部质子磁共振波谱 (MRS) 能准确测量肝脏甘油三酯含量 (HTGC)，但仅用于小型研究。在这里，MRS 用于分析来自达拉斯心脏研究 (DHS) 的 2349 名参与者中 HTGC 的分布。通过显示重复的 HTGC 测量值高度相关 ( $r = 0.99$ ,  $p < 0.001$ ) 并且测量之间的变异系数低 (8.5%) 来验证该程序的再现性。摄入高脂肪膳食对测量没有显著影响，并且当从左右肝叶进行测量时数值相似。为了确定 HTGC 的“正常上限”，在来自 DHS 的 345 名受试者中检查 HTGC 的分布，所述受试者没有可识别的肝脏脂肪变性的风险因素（非肥胖，非糖尿病受试者，饮酒量最少，肝功能正常，以及没有已知的肝病）。这些受试者中第 95 百分位的 HTGC 为 5.56%，相当于肝脏甘油三酯水平为 55.6 mg/g。以此值作为 cutoff 值，达拉斯县的肝脂肪变性患病率估计为 33.6%。因此，MRS 提供了一种灵敏、定量、无创的方法来测量 HTGC，并且当应用于大型城市美国人群时，显示肝脏脂肪变性的发病率非常高。



32. van Werven JR, et al. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved  $^1\text{H}$  MR spectroscopy. *Radiology.* 2010 Jul;256(1):159-168.

**摘要**

目的：在肝切除术后肝脂肪变性研究评估中比较超声检查 (US)、计算机断层扫描 (CT)、T1 加权双回波磁共振 (MR) 成像和点分辨质子 [ $^1\text{H}$ ]MR 光谱的诊断性能。

材料和方法：该前瞻性研究得到了机构审查委员会的批准，患者给出了书面知情同意书。术前对 46 例患者进行了超声、CT、T1 加权磁共振成像和磁共振波谱分析。成像结果与术中肝脏活检结果的组织病理学分析相关 (Spearman 相关系数)。为了评估组间的差异，使用单向方差分析。通过使用接受者操作特征曲线分析计算每种成像模式的灵敏度和特异性，组织病理学 cutoff 值为 5% 的大泡性脂肪变性。通过 McNemar 分析评估灵敏度和特异性的差异。

结果：在组织病理学检查中，23 例患者没有 (0% ~ 5%) 大泡性脂肪变性，11 例轻度脂肪变性 (5% ~ 33%)，9 例中度脂肪变性 (33% ~ 66%)，3 例严重脂肪变性 (> 66%)。肝脏脂肪的磁共振成像和  $^1\text{H}$  MR 光谱测量 (分别为  $r = 0.85$ ,  $p < 0.001$  和  $r = 0.86$ ,  $p < 0.001$ ) 与 US ( $r = 0.66$ ,  $p < 0.001$ ) 和 CT ( $r = -0.55$ ,  $p < 0.001$ ) 相比，前者与组织病理学脂肪变性评估具有更强的相关性。只有 T1 加权磁共振成像和  $^1\text{H}$  磁共振波谱能显示脂肪变性等级的差异：无 vs. 轻度 (两者  $p = 0.001$ )、轻度 vs. 中度 (两者  $p < 0.001$ )、中度 vs. 重度 ( $p$  分别为 0.04 和 0.01)。超声、CT、T1 加权 MR 成像和  $^1\text{H}$  MR 光谱的灵敏度分别为 65% (20 个中的 13 个)、74% (23 个中的 17 个)、90% (21 个中的

19 个) 和 91% (23 个中的 21 个) ; 特异性分别是 77% (23 个中的 17 个)、70% (20 个中的 14 个)、91% (20 个中的 22 个) 和 87% (20 个中的 23 个)。

结论: 与 US 和 CT 相比, T1 加权 MR 成像和  $^1\text{H}$  MR 光谱与组织病理学脂肪变性评估密切相关, 并且能够证明脂肪变性等级的差异。T1 加权双回波 MR 成像和  $^1\text{H}$  MR 光谱学在描述肝脏脂肪变性方面具有最佳的诊断准确性。



33. Nasr P, et al. Using a 3% Proton Density Fat Fraction as a Cut-Off Value Increases Sensitivity of Detection of Hepatic Steatosis, Based on Results From Histopathology Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):53-55.e7.

#### 摘要

通过使用质子磁共振波谱 ( $^1\text{H}$ -MRS) 计算质子密度脂肪分数 (PDFF), 而不是收集和分析肝脏活检标本以检测脂肪变性, 可以估计肝脏甘油三酯含量。然而, 目前用于磁共振定义脂肪变性的 PDFF cutoff 值 (5%) 来源于未使用组织病理学作为参考标准的研究。我们进行了一项前瞻性研究, 以组织病理学分析为标准, 确定  $^1\text{H}$ -MRS PDFF 在脂肪变性测量中的准确性。我们收集了来自瑞典林雪平大学医院胃肠病学和肝病学的 94 名肝酶 ( $\geq 6$  个月) 升高的成人患者的临床、血清学、 $^1\text{H}$ -MRS PDFF 和肝活检数据。脂肪变性使用常规组织病理学方法对其进行分级, 并使用目视计数 (SPC) 在活组织检查样品中定量脂肪含量。我们将  $^1\text{H}$ -MRS PDFF 发现与 SPC 相关联 ( $r = 0.92$ ;  $p < 0.001$ )。  $^1\text{H}$ -MRS PDFF 结果与组织病理学结果相关 ( $\rho = 0.87$ ;  $p <$

$0.001$ ) , SPCs 与组织病理学结果相关 ( $\rho = 0.88$ ;  $p < 0.001$ )。所有 25 名 PDFF 值为 5.0% 或更高的受试者基于组织病理学发现 (诊断 PDFF 特异性为 100%) 患有脂肪变性。然而, 在 69 名 PDFF 值小于 5.0% (阴性结果) 的受试者中, 22 名根据组织病理学发现确定患有脂肪变性 (诊断 PDFF 的敏感性为 53%)。将 PDFF 临界值降低至 3.0%, 诊断脂肪变性的患者具有 100% 的特异性 和 79% 的敏感性; PDFF cutoff 值为 2.0%, 诊断患有脂肪变性的患者的特异性为 94%, 敏感性为 87%。这些发现可能用于改善脂肪变性的无创检测。

关键词: 诊断试验; NASH; 非酒精性脂肪性肝病

34. Seppälä-Lindroos A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jul;87(7):3023-3028.

#### 摘要

我们确定肝脏胰岛素敏感性的个体间变异是否是肝脏脂肪含量 (LFAT) 变化的原因, 而与肥胖无关。我们招募了 30 名健康的非糖尿病男性, 测量他们的 LFAT (通过质子光谱法测定); 腹内、皮下、和总脂肪 (通过磁共振成像确定); 内源性葡萄糖生成速率 ( $R(a)$ ) 和血清 FFA 抑制 [胰岛素钳夹联合 (3-3H) 葡萄糖 0 ~ 300 min; 胰岛素输注速率, 0.3 mU/kg/min, 120 ~ 300 min]。根据中位脂肪含量, 将男性分为低 (平均  $\pm$  SD,  $1.7 \pm 0.2\%$ ) 和高 ( $10.5 \pm 2.0\%$ ) LFAT 组。低和高 LFAT 组在年龄 ( $44 \pm 2$  岁 vs.  $42 \pm 2$  岁)、体重指数 ( $25 \pm 1$  vs.  $26 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>)、腰臀比 ( $0.953 \pm 0.013$  vs.  $0.953 \pm 0.013$ )、最大摄氧量 ( $35.6 \pm 1.5$  vs.  $33.5 \pm 1.5$  mL/kg/min)、以及腹内脂肪、皮下脂肪和总脂肪方面具有可比性。与低 LFAT 组相比, 高 LFAT 组具有胰岛素抵抗的几个特征, 包括空腹高胰岛素血症 ( $7.3 \pm 0.6$  vs.  $5.3 \pm 0.6$  mU/L;  $p < 0.02$ , 高 LFAT vs. 低 LFAT)、高甘油三酯血症 ( $1.4 \pm 0.2$  vs.  $0.9 \pm 0.1$  mmol/L;  $p < 0.02$ )、高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇浓度降低 ( $1.4 \pm 0.1$  vs.  $1.6 \pm 0.1$  mmol/L;  $p < 0.05$ )、动态 24 小时收缩压较高 ( $130 \pm 3$  vs.  $122 \pm 3$  mmHg;  $p < 0.05$ )。各组之间的基础葡萄糖  $R(a)$  和血清 FFA 相当, 而葡萄糖  $R(a)$  的胰岛素抑制 [ $51 \pm 8$  vs.  $20 \pm 12$  mg/m<sup>2</sup>/min, 240 ~ 300 min ( $p < 0.05$ ) 或低于基础的  $-55 \pm 7$  vs.  $-85 \pm 12\%$

( $p < 0.05$ , 高 LFAT vs. 低 LFAT) ]; 与低 LFAT 组相比, 血清 FFA 的胰岛素抑制在高 LFAT 组受损 ( $299 \pm 33$  vs.  $212 \pm 13$  mmol/L;  $240 \sim 300$  min;  $p < 0.02$ )。葡萄糖 Rd 的胰岛素刺激在高 LFAT 组 ( $141 \pm 12$  mg/m<sup>2</sup>/min) 的男性和低 LFAT 组的男性 ( $156 \pm 14$  mg/m<sup>2</sup>/min;  $p = \text{NS}$ ) 之间相当。肝脏中的脂肪积累与体重指数和腹内肥胖和整体肥胖无关, 而是具有正常体重和中度超重受试者中胰岛素抵抗的若干特征。

35. Begovatz P, et al. Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia*. 2015 Jul; 58(7):1646-1655.

#### 摘要

目的/假设: 本研究旨在对小叶间、小叶内和实质胰腺脂肪进行综合分析, 以评估它们各自对  $\beta$  细胞功能的影响。

方法: 56 名参与者 (正常葡萄糖耐量 [NGT] ( $n = 28$ ), 空腹血糖受损 (IFG) 和/或葡萄糖耐量降低 (IGT) ( $n = 14$ ) 和 2 型糖尿病患者 ( $n = 14$ ) 接受了频繁采样 OGTT 和非侵入性磁共振成像 (MRI; 全身和胰腺) 和质子磁共振波谱 (<sup>1</sup>H-MRS; 肝脏和胰腺脂肪)。通过标准的  $2\text{cm}^3$  (1) <sup>1</sup>H-MRS 方法评估总胰腺脂肪, 通过  $1\text{cm}^3$  <sup>1</sup>H-MRS 评估小叶内脂肪, 避免了改良 DIXON (mDIXON) 水图像中的小叶间脂肪, 以及通过经过验证的 mDIXON-MRI 脂肪分数法测定实质脂肪。

结果: <sup>1</sup>H-MRS 技术的比较揭示了小叶间和小叶内脂肪组织的不均匀分布, 其随着葡萄糖耐量降低而增加。mDIXON-MRI 测量提供了针对均匀脂肪变性的证据, 揭示了所有参与者中实质组织的区域没有脂质积聚。总体 ( $r = 0.385$ ,  $p < 0.01$ ) 和小叶内脂肪组织浸润 ( $r = 0.310$ ,  $p < 0.05$ ) 与年龄呈正相关, 但与空腹或 2 h 葡萄糖水平、BMI 或内脏脂肪含量无关 (均  $p > 0.5$ )。此外, 在 NGT、IFG/IGT 或 2 型糖尿病患者 (所有  $p > 0.2$ ) 中, 总体和小叶内胰腺脂肪组织浸润和胰岛素分泌或  $\beta$  细胞功能之间未发现相关性。

结论/解释: 胰腺似乎不是因异位实质脂肪储存造成异常内分泌功能的靶器官。无论葡萄糖耐量状态如何, 胰腺脂肪组织浸润与  $\beta$  细胞功能之间均未发现任何关系。



36. Heni M, et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Mar; 26(3):200-205.

#### 摘要

背景: 2 型糖尿病发病机制的特征在于胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能障碍。胰腺脂肪负荷可能会增加  $\beta$  细胞功能障碍的发展。目的是彻底量化胰腺切片 (caput, corpus 和 cauda) 的脂肪含量, 并比较胰腺、肝内和内脏脂肪对人体胰岛素分泌的影响。

方法: 51 名接受口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 的受试者, 检测了葡萄糖、胰岛素和 C-肽 [28 名受试者表现出正常的葡萄糖耐量, 23 名空腹血糖受损 (IFG) 和/或葡萄糖耐量受损 (IGT) ], 并接受了全身磁共振成像 (MRI)、胰腺 MRI 和肝磁共振波谱 (MRS)。

结果: 在针对性别和年龄调整后, 平均胰腺脂肪含量与体重指数 (BMI)、内脏脂肪组织 (VAT) 和腰围 (所有  $p \leq 0.0013$ ) 呈正相关。平均胰腺脂肪含量与基于 OGTT 的胰岛素分泌测量值呈负相关 (所有  $p \leq 0.03$ )。对葡萄糖耐量亚组的分析表明, 这仅限于具有 IGT 和/或 IFG 的受试者。内脏脂肪也代表了 IGT 和/或 IFG 患者  $\beta$  细胞功能的决定因素 (所有  $p \leq 0.02$ ), 而肝内脂肪则没有。在逐步多元回归分析中, 胰腺脂肪比内脏脂肪更强烈地决定了胰岛素分泌受损。

结论: 胰岛脂肪与 IGT/IFG 受试者的胰岛素分泌呈负相关, 因此可能代表了导致  $\beta$  细胞功能障碍的其他致病因素。





37. **Feinman RD et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. Nutrition. 2015 Jan;31(1):1-13.**

#### 摘要

当前的建议无法控制糖尿病的流行，推广低脂饮食以改善肥胖、心血管风险或一般健康状况遇到了明确的失败，持续有报告常见处方糖尿病药物存在严重副作用；同时使用低碳水化合物饮食在治疗糖尿病和代谢综合征方面的持续成功且没有明显的副作用。上述都表明需要重新评估饮食指南。糖尿病中碳水化合物限制的益处可立即得到充分证明。对功效和安全性的担忧是长期和推测的，而不是数据驱动的。膳食碳水化合物限制能可靠地降低高血糖，不需要减轻体重（尽管仍然是减肥的最佳方法），并导致减少或消除药物。它从未显示出与许多药物相似的副作用。在这里，我们提出 12 点证据支持使用低碳水化合物饮食作为治疗 2 型糖尿病的第一种方法，并作为 1 型糖尿病与药物相联系的最有效辅助手段。它们代表了具有最好的记录和最少的争议结果。坚持长期随机对照试验作为唯一可接受的数据在科学上是没有先例的。糖尿病的严重性要求我们评估所有可用的证据。这 12 点非常引人注目，我们觉得举证责任在于那些反对的人。

关键词：碳水化合物；糖尿病；HbA1c；生酮饮食；低碳水化合物饮食；甘油三酯

38. **Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? Eur J Nutr. 2018 Jun;57(4):1301-1312.**

#### 摘要

以往已经提出了不同类型的饮食，通常低碳水化合物含量（ $< 50 \text{ g/天} \sim < 20 \text{ g/天}$ ），利于减肥和糖尿病，但

极低碳水化合物膳食的有效性一直存在争议。饮食中碳水化合物量的显著减少通常伴随着脂肪量的增加，并且在较小程度上还伴随着蛋白质的增加。因此，使用术语“低碳水化合物高脂肪”（LCHF）饮食是最合适的。食物来源的碳水化合物低/非常低摄入量可能影响总体饮食质量，并且这种剧烈饮食变化的长期影响目前仍然未知。这篇叙述性综述强调了近期研究的代谢和临床结局以及低 LCHF 饮食的实际可行性。一些相关的观察结果如下：（1）任何导致能量摄入减少的饮食类型都会带来体重减轻和相关的对代谢和功能变化的有利影响；（2）短期 LCHF 研究同时显示有利和不太理想的效果；（3）持续坚持生酮 LCHF 饮食似乎很难。在良好控制下提供 100 ~ 150 g 碳水化合物/天的非生酮饮食可能更实用；（4）缺乏支持 LCHF 饮食的长期疗效、安全性和健康益处的数据。任何建议都应该从这个角度来判断；（5）对患有 2 型糖尿病的高风险人群进行生活方式干预，同时保持相对富含碳水化合物的饮食，能长期预防进展为 2 型糖尿病，并且通常被认为是安全的。

关键词：高脂饮食；生酮饮食；低碳水化合物饮食；肥胖；2 型糖尿病



39. **Nezu U, et al. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2013 May 28;3(5). pii: e002934.**

#### 摘要

目的：评估低蛋白饮食对糖尿病肾病患者肾功能的影响。

设计：系统评价和随机对照试验的荟萃分析。

数据源：从开始到 2012 年 12 月 10 日的 MEDLINE、EMBASE、Cochrane 图书馆、ClinicalTrials.gov、国际标准随机对照试验编号（ISRCTN）注册和大学医院医学

信息网络- 临床试验注册 (UMIN-CTR)。在普通搜索引擎上也进行了搜索 (谷歌和谷歌学术搜索)。

研究选择: 随机对照试验, 比较低蛋白饮食与对照饮食, 并评估对肾功能、蛋白尿、血糖控制或营养状况的影响。

主要和次要结局指标及数据合成: 主要结局是肾小球滤过率 (GFR) 的变化。次要结局是蛋白尿的变化、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 的治疗后水平和血清白蛋白的治疗后水平。结果总结为连续结果的平均差异, 并由随机效应模型汇总。对患者特征、干预期、方法学质量和饮食依从性评估进行亚组分析和敏感性分析。基于低蛋白质饮食组与对照组的实际蛋白质摄取比率 (APIR) 进行饮食依从性评估。

结果: 我们确定了 13 个随机对照试验, 招募了 779 名患者。低蛋白饮食与 GFR 的显著改善相关 ( $5.82 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ),  $95\% \text{ CI } 2.30 \sim 9.33$ ,  $I^2 = 92\%$ ;  $n = 624$ )。这种效应在不同糖尿病类型、肾病阶段和干预期是一致的。然而, GFR 仅在饮食依从性合理时得到改善 ( $8.92$ ,  $95\% \text{ CI } 2.75 \sim 15.09$ , 对于  $\text{APIR} < 0.9$  和  $0.03$  的  $I^2 = 92\%$ ,  $95\% \text{ CI } -1.49 \sim 1.56$ , 对于  $\text{APIR} \geq 0.9$  的  $I^2 = 90\%$ )。蛋白尿和血清白蛋白在各组之间没有差异。低蛋白饮食组中 HbA1c 轻微但显著性降低 ( $-0.26\%$ ,  $95\% \text{ CI } -0.35 \sim -0.18$ ,  $I^2 = 0\%$ ;  $n = 536$ )。

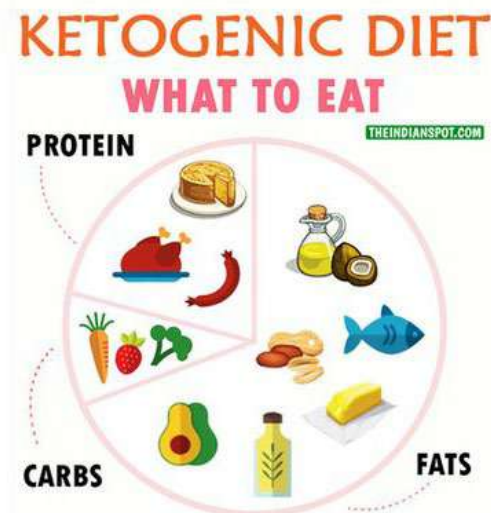
结论: 低蛋白饮食与糖尿病肾病的改善显著相关。低蛋白饮食的不良影响并不明显, 如血糖控制恶化和营养不良。

40. Tay J, et al. Long-Term Effects of a Very Low Carbohydrate Compared With a High Carbohydrate Diet on Renal Function in Individuals With Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Nov;94(47):e2181.

#### 摘要

比较极低碳水化合物、高蛋白、低饱和脂肪 (LC) 饮食与传统高度未精制碳水化合物、低脂 (HC) 饮食对 2 型糖尿病 (T2DM) 肥胖但无明显肾脏疾病成人的肾功能标志物的长期影响。115 名成人 (BMI  $34.6 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$ , 年龄  $58 \pm 7$  岁, HbA1c  $7.3\% \pm 1.1\%$ ,  $56 \text{ mmol/mol} \pm 12 \text{ mmol/mol}$ , 血清肌酐 (SCr)  $69 \mu\text{mol/L} \pm 15 \mu\text{mol/L}$ , 通过慢性肾病流行病学协作公式 ( $\text{eGFR } 94 \pm 12$

$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  估算的肾小球滤过率) 随机进食的 LC [碳水化合物能量  $14\%$  ( $\text{CHO} < 50 \text{ g/天}$ )、 $28\%$  蛋白质 (PRO)、 $58\%$  脂肪 ( $< 10\%$  饱和脂肪)] 或 HC [53%CHO、17%PRO、30%脂肪 ( $< 10\%$  饱和脂肪)] 能量匹配的减肥饮食, 结合运动训练监督 (60 分钟, 3 天/周), 持续 12 个月。在干预前后测量体重、血压、eGFR 评估是肾功能、估计肌酐清除率 (Cockcroft-Gault, Salazar-Corcoran) 和白蛋白排泄率 (AER)。两组均的完成率 (LC 71%, HC 65%)、体重减轻 [平均 ( $95\% \text{ CI}$ );  $-9.3$  ( $-10.6, -8.0$ ) kg] 和血压 [ $-6$  ( $-9, -4$ ) / $-6$  ( $-8, -5$ ) mmHg] 均相似,  $p \geq 0.18$ 。LC 中 24 小时尿尿素计算的蛋白质摄入量高于 HC 组 (LC  $120.1 \pm 38.2 \text{ g/天}$ ,  $1.3 \text{ g/kg/天}$ ; HC  $95.8 \pm 27.8 \text{ g/天}$ ,  $1 \text{ g/kg/天}$ ), 饮食效果的  $p < 0.001$ 。SCr 的改变 [LC 3 ( $1, 5$ ), HC 1 ( $-1, 3$ )  $\mu\text{mol/L}$ ] 和 eGFR [LC  $-4$  ( $-6, -2$ ), HC  $-2$  ( $-3, 0$ )  $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ] 在饮食之间没有差异 ( $p = 0.25$ )。AER 降低与饮食成分无关 [LC  $-2.4$  ( $-6, 1.2$ ), HC  $-1.8$  ( $-5.4, 1.8$ )  $\text{mg}/24 \text{ h}$ ,  $p = 0.24$ ]; 6 名参与者 (LC 3, HC 3) 在基线时 ( $30 \sim 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$ ) AER 有中度升高, 52 周后在 4 名参与者 (LC 2, HC 2) 中恢复正常。与传统的 HC 减肥饮食相比, 食用 LC 高蛋白饮食不会对患有 T2DM 且没有先前存在肾病的肥胖成人的肾功能临床标志物产生不利影响。



41. Tay J, et al. S Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: A 2-year randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Apr;20(4):858-871.

## 摘要

目标：检查低碳水化合物、高不饱和度/低饱和脂肪饮食（LC）是否能改善超重和肥胖 2 型糖尿病（T2D）患者的血糖控制和心血管疾病（CVD）危险因素。

方法：共有 115 名患有 T2D 的成人 [平均 (SD)；BMI 34.6 (4.3) kg/m<sup>2</sup>；年龄 58 (7) 岁；HbA1c 7.3 (1.1) %] 被随机分配到 2 个能量匹配是低热量饮食计划中的 1 个，结合有氧运动/阻力运动（1 小时，3 天/周）2 年：LC：14%能量来自碳水化合物、28%来自蛋白质、58%来自脂肪（< 10%饱和脂肪）；或低脂肪、高碳水化合物、低血糖指数饮食（HC）：53%为 CHO、17%为蛋白质、30%为脂肪（< 10%饱和脂肪）。在干预之前和之后评估 HbA1c、血糖变异（GV）、抗血糖药物效应评分（MES，基于糖尿病药物的效力和剂量计算）、体重、身体组成、CVD 和肾脏风险标记物。

结果：总共 61 名（LC = 33, HC = 28）参与者完成了该研究（试验注册：<http://www.anzctr.org.au/>，ANZCTR No.ACTRN12612000369820）。体重减轻 [估计边际平均值 (95%CI)；LC, -6.8 (-8.8, -4.7) kg, HC, -6.6 (-8.8, -4.5) kg]，体脂减少 [LC, -4.3 (-6.2, -2.4) kg, HC, -4.6 (-6.6, -2.7) kg]，血压降低 [LC, -2.0 (-5.9, 1.8) /-1.2 (-3.6, 1.2) mmHg, HC, -3.2 (-

7.3, 0.9) /-2.0 (-4.5, 0.5) mmHg]；HbA1c 水平 [LC, -0.6 (-0.9, -0.3) %，HC, -0.9 (-1.2, -0.5) %] 和空腹血糖改变 [LC, 0.3 (-0.4) mmol/L, 1.0, HC, -0.4 (-1.1, 0.4) mmol/L] 则在组间相似 ( $p \geq 0.09$ )。与 HC 相比，LC 更大程度减少了糖尿病药物的使用 [MES；LC, -0.5 (-0.6, -0.3)，HC, -0.2 (-0.4, -0.02) 单位； $p = 0.03$ ]，GV（连续总体）净血糖作用每 1 小时计算一次 [LC, -0.4 (-0.6, -0.3) mmol/L, HC, -0.1 (-0.1, 0.2) mmol/L； $p = 0.001$ ]，4 小时 [LC, -0.9 (-1.3)，-0.6 mmol/L，HC, -0.2 (-0.6, 0.1) mmol/L； $p = 0.02$ ]；甘油三酯 [LC, -0.1 (-0.3, 0.2) mmol/L, HC, 0.1 (-0.2, 0.3) mmol/L； $p = 0.001$ ]，并保持了 HDL-C 水平 [LC, 0.02 (-0.05, 0.1) mmol/L, HC, -0.1 (-0.1, 0.01) mmol/L； $p = 0.004$ ]，但是两组间 LDL-C 中的变化 [LC, 0.2 (-0.1, 0.5) mmol/L, HC, 0.1 (-0.2, 0.4) mmol/L； $p=0.85$ ]、肱动脉血流介导的扩张 [LC, -0.5 (-1.5, 0.5) %，HC, -0.4 (-1.4, 0.7) %； $p=0.73$ ]、eGFR 和白蛋白尿的变化均相似。

结论：两种饮食都实现了相当的减重和 HbA1c 减少。LC 更大程度地持续降低了糖尿病患者的医疗需求，并改善了昼夜血糖稳定性和血脂水平，没有不良的肾脏影响，这表明其在 T2D 的管理上更佳。

关键词：饮食干预；2 型糖尿病；体重控制





还结果予公正!



阳普医疗糖化血红蛋白HbA1c检测



本期文献精读选取在丹麦哥本哈根大学几所医院进行的 2 型糖尿病患者膳食疗法的随机对照研究，给予糖尿病患者低碳水化合物高蛋白饮食，与常规的糖尿病饮食相对比，测定患者的 HbA1c、血糖水平等指标，通过影像学方法测定研究参与者身体各部位的脂肪含量。研究发现，给予控制良好的 2 型糖尿病患者 6 周低碳水化合物高蛋白食物干预，降低了其肝脏和胰腺脂肪的含量并改善了血糖控制，显著降低了 HbA1c 水平。

## 减少碳水化合物的高蛋白饮食改善了体重稳定的 2 型糖尿病参与者的 HbA1c 和肝脏脂肪含量：一项随机对照试验

### 摘要

**目标/假设：**关于治疗 2 型糖尿病的膳食建议尚不清晰，但推荐减少饮食中碳水化合物含量的趋势得到了认可。我们在 6 周内分别给予每种饮食充足份量，比较减少碳水化合物的高蛋白（CRHP）饮食与等能量的常规糖尿病（CD）饮食对血糖控制和选择的心血管风险标志物的影响。

**方法：**该研究的主要结局是 HbA1c 的变化。本文报道的次要结局包括血糖变量、异位脂肪含量和 24 小时血压。资格标准为：2 型糖尿病男性和女性，HbA1c 48 ~ 97 mmol/mol (6.5% ~ 11%)，年龄 > 18 岁，血红蛋白 > 6/7 mmol/L (女性/男性) 和 eGFR > 30 mL/(min.1.73m<sup>2</sup>)。参与者通过盲法投票随机分组，在开放标签和交叉设计中给予 6 + 6 周的等能量 CRHP vs. CD 饮食，研究目标是体重稳定性。CRHP/CD 饮食中含有 30%/50%的碳水化合物能量（E%）、蛋白质 30E%/17E%、脂肪 40E%/33E%。参与者在每个饮食周期结束时进行膳食测试，并且在基线和每个饮食周期结束时评估血糖变量、血脂谱、24 小时血压和包括肝脏和胰腺脂肪含量在内的异位脂肪。数据收集于哥本哈根大学 Bispebjerg 医院和哥本哈根大学 Herlev 医院。

**结果：**28 名参与者完成了这项研究。14 名参与者先进行了 6 周的 CRHP 干预，随后进行了 6 周的 CD 干预；14 名参与者以相反的顺序接受了饮食干预。与 CD 饮食相比，CRHP 饮食降低了 HbA1c 的主要结局（平均值±SEM: -6.2 ± 0.8 mmol/mol (-0.6 ± 0.1%) vs. -0.75 ± 1.0 mmol/mol (-0.1 ± 0.1%)；*p* < 0.001）。本文报道了 9 个（37 个中的）预先指定的次要结局，其中 5 个在饮食之间具有显著差异（*p* < 0.05）；与 CD 饮食相比，CRHP 饮食减少了空腹血糖的次要结局 [平均值±SEM 或中位数（四分位数间距）] (-0.71 ± 0.20 mmol/L vs. 0.03 ± 0.23 mmol/L；*p* < 0.05)、餐后血浆葡萄糖 AUC (9.58 ± 0.29 mmol/L × 240 min vs. 11.89 ± 0.43 mmol/L × 240 min；*p* < 0.001) 和净 AUC (1.25 ± 0.20 mmol/L × 240 min vs. 3.10 ± 0.25 mmol/L × 240 min；*p* < 0.001)、肝脏脂肪含量 [-2.4% (-7.8% ~ -1.0%) vs. 0.2% (-2.3% ~ 0.9%)；*p* < 0.01] 和胰脏脂肪含量 [-1.7% (-3.5% ~ 0.6%) vs. 0.5% (-1.0% ~ 2.0%)；*p* < 0.05]。其他次要结局的变化，如 24 小时血压和肌肉、内脏或皮下的脂肪组织，在饮食之间没有差异。

**结论/解释：**通过用蛋白质和脂肪替代碳水化合物 6 周，所造成的适度常量营养素的转变降低了体重稳定的 2 型糖尿病患者的 HbA1c 水平和肝脏脂肪的含量。

**原文出处：**Diabetologia. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4956-4>

作者: Skytte MJ, et al.

**关键词:** 碳水化合物限制; 心血管病; 饮食干预; 异位脂肪沉积; 血糖控制; 代谢; 非酒精性脂肪肝病; 营养疗法; 2 型糖尿病; 体重稳定

## 引言

胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能受损是 2 型糖尿病的核心缺陷, 导致高血糖、血脂异常和高血压的病理生理紊乱<sup>[1]</sup>。营养治疗是初始和重要的治疗方法, 但饮食建议含糊不清。超重的 2 型糖尿病患者被建议食用含低脂肪和高碳水化合物(低血糖指数)的低热量饮食<sup>[2,3]</sup>, 尽管最近的指南倾向于不太强调常量营养素的分布, 而偏向于个体化饮食<sup>[4,5]</sup>。

关于低碳水化合物饮食疗效的结论存在矛盾, 在一些研究中, 体重减轻使得对结果的解释变得复杂<sup>[6]</sup>。尽管如此, 已发现碳水化合物含量较低的饮食可降低 2 型糖尿病患者的餐后和昼夜高血糖<sup>[7,8]</sup>。我们最近证明用脂肪和蛋白质替代碳水化合物, 对高血糖、高胰岛素血症和血脂异常<sup>[9,10]</sup>产生了直接的好处, 从而扩展了上述发现。

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 在 2 型糖尿病患者中很常见<sup>[11]</sup>。NAFLD 的组织病理学谱从非酒精性脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎和肝纤维化<sup>[12]</sup>。NAFLD 与常规危险因素无关, 但与 2 型糖尿病患者的心血管疾病 (CVD) 发病率增加有关<sup>[13]</sup>。

本研究评估了给体重稳定的 2 型糖尿病患者提供为期 6 周的碳水化合物限制性饮食, 对血糖控制、异位脂肪累积和选择的 CVD 危险因素的影响。

## 方法

### 研究设计

该研究设计为 6 + 6 周开放标签、随机、交叉对照试验。纳入标准为: 2 型糖尿病男性和女性<sup>[14]</sup>, HbA1c 48 ~ 97 mmol/mol (6.5% ~ 11%), 年龄 > 18 岁, 血红蛋白 > 6/7 mmol/L (女性/男性), eGFR > 30 mL/(min.1.73m<sup>2</sup>)。eGFR 的范围为 56 ~ > 90 mL/(min.1.73m<sup>2</sup>)。为了更多地募集患者, 将较低的 HbA1c 纳入标准从最初的 58 mmol/mol (7.5%) 调整至 48 mmol/mol (6.5%)。排除标准包括: 危重病、全身性皮质类固醇治疗、严重食物过敏或不耐受、严重肠道疾病、酒精依赖综合征、注射糖尿病药物、反复空腹血糖 > 13.3 mmol/L、尿白蛋白/肌酐比 > 300 mg/g、哺乳期、研究期间怀孕或计划怀孕、身体或精神上无法遵守研究方案所要求的程序。检查于 2016 年 4 月开始, 并根据 2017 年 11 月的预先指定的研究计划终止。所有体检程序均在哥本哈根大学

Bispebjerg 医院进行, 但 MRI 和光谱学除外, 它们在哥本哈根大学 Herlev 医院进行。一个第三方研究护士通过绘制盲法选票将参与者随机化。随机化并平衡以确保以 1: 1 的比例分配。

所有参与者在进行任何研究相关程序之前均签署了知情同意书。该研究得到了当地科学伦理委员会的批准, 并根据赫尔辛基宣言进行。该研究在 ClinicalTrials.gov 进行了注册 (注册号: NCT02764021)。

### 饮食干预

为期 12 周, 为参与者免费提供每日三餐, 完全满足每日能量需求 [早餐占总能量消耗的 25% (TEE%), 午餐 30 TEE%, 晚餐前小吃 7.5 TEE%, 晚餐 30 TEE%, 晚餐后小吃 7.5 TEE%]。与 EASD 的糖尿病和营养研究组 (DNSG) 提供的糖尿病饮食指南一致<sup>[2]</sup>, 常规糖尿病 (CD) 饮食包括 50% 能量 (E%) 的碳水化合物、17% E 的蛋白质和 33% E 的脂肪。减少碳水化合物的高蛋白 (CRHP) 饮食的常量营养素构成为 30E% 的碳水化合物、30E% 的蛋白质和 40E% 的脂肪 [电子补充材料 (ESM) 表 1]。膳食按照 7 天的轮换程序准备, 并由哥本哈根大学营养、运动和体育部受过训练的人员每周制作和分发两次。参与者仅限于根据指定的干预方案摄入研究餐和饮料, 允许随意摄入无热量饮料。

### 提供维持体重的食物

如前所述<sup>[9,15]</sup>, 通过基于参与者特征和通过双能量 X 射线吸收测定法 (Lunar iDXA, General Electric Healthcare, GE Medical Systems, Belgium) 测量身体成分的算法估计每日的总能量消耗 (TEE) <sup>[9,15]</sup>。每周测量两次体重, 如果体重发生变化, 则通过降低/增加食物量和/或通过添加/减少额外的 0.5MJ 常量营养素调节的膳食小吃, 来相应地调节能量摄入, 以确保体重稳定性。参与者被反复要求保持恒定的体力活动水平。此外, 还要求参与者记录任何剩余食物, 并每周进行两次访谈, 以确保遵守研究饮食要求。

### 尿液样本

在每次饮食治疗 4 周后收集 24 小时尿液样本, 以评估对不受研究计划干扰的干预措施的依从性。我们使用基于酶促紫外测试的 24 小时尿液尿素排泄量的定量测定 (ABX Pentra 400 Urea CP, Horiba ABX SAS, France), 它能提供经过验

证的蛋白质摄入量<sup>[16]</sup>。此外，样品还通过比色法（ABX Pentra 400 Glucose PAP CP, Horiba ABX SAS）评估 24 小时尿葡萄糖排泄，通过免疫比浊测试（ABX Pentra 400 Micro Albumin 2 CP, Horiba ABX SAS）评估 24 小时尿白蛋白排泄，基于肌酐和苦味酸钠（ABX Pentra 400 Creatinine 120 CP, Horiba ABX SAS）之间的反应评估 24 小时尿肌酐排泄，以计算白蛋白/肌酐比值。

### 血液样本

空腹过夜 12 小时后收集血样。将血清在室温下放置 30 分钟以确保在离心之前凝结。在 EDTA 处理的试管中收集血浆并在取样后立即离心。血清用于分析胰岛素、C-肽、NEFA、总胆固醇、HDL-胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白 A1 (ApoA-1) 和载脂蛋白 B (ApoB)。IMMULITE 2000 免疫测定系统 (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) 用于分析胰岛素和 C-肽。Wako NEFA-HR (2) (ASC-ACOD 方法, Wako Chemicals, Neuss, Germany) 用于空腹 NEFA 浓度测定。使用酶显色法 (CHOL2, HDLC4 和 TRIGL, Cobas 6000, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) 分别分析总胆固醇、HDL-胆固醇和甘油三酯。使用 Friedewald 方程<sup>[17]</sup>计算 LDL-胆固醇。通过从总胆固醇中减去 HDL-胆固醇来计算非 HDL-胆固醇。使用免疫比浊测试分析 ApoA-1 和 ApoB (APOAT & APOBT, Cobas 6000, Roche Diagnostics)。

使用 YSI 2300 STAT Plus (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH, USA) 在取样后立即分析血浆葡萄糖浓度。收集全血并根据当地的操作程序，使用 Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer HLC-723G8 (G8; Tosoh Bioscience, Japan) 分析 HbA1c。基于空腹血浆葡萄糖和 C-肽，使用 HOMA2 计算器 (版本 2.3; www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/, 2019 年 1 月 14 日访问) 计算胰岛素抗性 (HOMA2-IR)。

### 混合餐测试

如 ESM 图 1 所示，在 CRHP 干预 6 周后进行 CRHP 混合餐试验 (MMT)，并且在 CD 干预 6 周后进行 CD MMT 试验，以测试两种研究饮食的餐后反应，例如常量营养素组成的差异。固体混合试验餐 (ESM 表 1) 以五种能量水平生产，范围从 2.25 MJ (598 kcal) 至 3.25 MJ (837 kcal)，大约匹配每个参与者的 25%TEE。在哥本哈根大学营养、运动和体育系的研究厨房，训练有素的人员称重所有成分，精确度为 0.5 g。要求参与者在进餐前 48 小时避免任何剧烈的体力活动。整个研究期间禁止饮酒。根据指定的干预方案和随后的 12 小时空腹过夜，在食用标准化的 CD 或 CRHP 晚餐后进行膳食测试。将外周静脉插管插入肘前静脉，然后食用固体 CRHP 或等能量 CD

膳食，并在 25 分钟内吃完。参与者在整个检查期间保持不动。

### 磁共振检查

使用具有 dStream 躯干线圈的 3.0T Ingenia MRI 系统 (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) 在基线和每个饮食干预期结束时进行磁共振测量。磁共振扫描流程包括计划扫描和单体声光谱学 (点分辨光谱 [PRESS])，用于测量肝脏脂肪含量和肌肉脂肪含量<sup>[18,19]</sup>。基于化学位移编码的水脂成像 (mDixon) 用于测量胰腺脂肪含量、内脏脂肪组织 (VAT)、皮下脂肪组织 (SAT) 和腰围。胰腺脂肪部分的重复分析均值用于减少观察者内部变异。使用在第三腰椎中部获得的 10 mm 厚度的单个横切面测量 VAT 和 SAT 体积和腰围，如先前所详细描述<sup>[20]</sup>。所有磁共振数据均由对于治疗不知晓的研究技术人员进行分析。

### 昼夜血压

在基线和每个饮食治疗期结束时在家中测量 24 小时动态血压 (动态血压监测器: Model 90217, Spacelabs Healthcare, WA, USA)。

### 统计分析

基于早期公布的效应规模<sup>[7]</sup>进行样本量的先验计算。在 90%效力的情况下，6 个参与者的样本量就足以检测主要结局中不同饮食间 HbA1c 12.1 mmol/mol (~1.1%) 的差异，在此交叉设置中，HbA1c 的 SD 为  $\pm 6.6$  mmol/mol (~0.6%)，显著性水平为 5%。为了考虑可能的遗失，总共包括了 30 个参与者小于预期的效应规模和次要终点的多个预先指定的探索性分析。

该研究包括总共 37 个预先指定的次要结局，本文中提供了其中 9 个 (有关所有结局的详细信息，请参阅 ESM 表 2)，如血糖变量、异位脂肪含量和 24 小时血压。其他预先指定的结局，如  $\beta$  细胞功能、NEFA 代谢、轻度炎症、生长激素轴、心率变异性、肠和饱腹感激素以及主观饱腹感将在随后的分析后进行报告。主要结局和次要结局的统计分析显著性水平为  $p < 0.05$  (双尾测试)。由于是多重比较，可能存在假阳性结果的风险。

如果通过目视检查评估不符合正态分布假设，则表示为平均值 ( $\pm$  SEM) 或中位数 (四分位数)。使用梯形法则计算 AUC。从 AUC 减去低于基线值的面积来计算净 AUC。使用线性混合效应模型来评估针对体重变化调整后的所有变量在不同饮食之间治疗效果的差异，但体重和 BMI 除外，后者使用配对样本 t 检验。所有线性混合效应模型包括体重变化和

饮食与周期之间的相互作用作为固定效应。为了解释由配对设计引起的参与者间变异性，参与者被应用为随机效应。残留部分用目视检查线性和是否正常。如果合适，对数据进行对数转换以满足混合效应模型的模型假设。根据数据的分布，使用配对样本 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验来评估基线循环和成像生物标志物之间的差异。基线值定义为两个 CRHP 和两个 CD 饮食治疗期开始时的初始测量值的平均值。由于交叉设计，前 6 周时段最终测量值被用作第二个 6 周时段的基线。考虑到低遗失率（30 个中的 2 个），仅进行了一个方案的分析。包括了所有可获得的数据，即  $n = 28$ ；由于技术故障和昼夜尿液采样问题，24 小时动态血压监测和肝脏和胰腺脂肪仅在 27 名参与者中获得。使用 RStudio（版本 0.99.473；RStudio，Boston, MA, USA）进行统计分析，并使用 GraphPad Prism（版本 7.02；GraphPad Software, San Diego, CA, USA）进行图形呈现。

## 结果

除了主要结局，我们还报告了 9 个次要结局和 27 个探索性结局，其中 5 个次要结局和 11 个探索性结局具有显著性， $p < 0.05$ 。

## 参与者

研究参与者的基线表征和研究流程图分别显示在表 1 和图 1 中。所有降糖、降脂和抗高血压的治疗在研究开始前至少 2 个月是稳定的，并且在整个研究期间保持不变（表 1）。

## 基线测量

除了空腹甘油三酯（ $p = 0.01$ ）之外，在每种饮食干预期的基线时，没有任何循环生物标志物、MRI 或光谱学衍生的脂肪含量标志物或人体测量标志物在饮食之间具有差异。

## 主要终点

**HbA<sub>1c</sub>**: 与 CD 饮食相比，CRHP 饮食降低了 HbA<sub>1c</sub> ( $-6.2 \pm 0.8$  mmol/mol vs.  $-0.75 \pm 1.0$  mmol/mol, 对应于  $-0.6 \pm 0.1\%$  vs.  $-0.1 \pm 0.1\%$ ;  $p < 0.001$ )（表 2，图 2）。

## 次要终点

**空腹血糖和餐后血糖波动**: 与 CD 饮食相比，CRHP 饮食降低了空腹血糖 ( $-0.71 \pm 0.20$  mmol/L vs.  $0.03 \pm 0.23$  mmol/L;  $p < 0.05$ ; 表 2)。当参与者在治疗 6 周后接受一次膳食挑战时，与 CD 饮食相比，CRHP 饮食使餐后血浆葡萄糖 AUC 和净 AUC 降低了 19.4% 和 59.7% (均  $p < 0.001$ )（表 3，图 3）。

**磁共振**: 与 CD 饮食相比，CRHP 饮食降低了肝脏脂肪分

数 [ $-2.4\%$  ( $-7.8\% \sim -1.0\%$ ) vs.  $0.2\%$  ( $-2.3\% \sim 0.9\%$ )]； $p < 0.01$ ；图 4] 和胰腺脂肪分数 [ $-1.7\%$  ( $-3.5\% \sim 0.6\%$ ) vs.  $0.5\%$  ( $-1.0\% \sim 2.0\%$ )]； $p < 0.05$ 。肌肉脂肪分数、VAT 和 SAT 的变化在饮食之间没有差异（表 2）。

**昼夜血压测量**: CRHP 和 CD 饮食治疗期间 24 小时收缩压或舒张压的变化在饮食之间没有显著差异（表 2）。

**Table 1** Baseline characteristics of study participants ( $n = 28$ )

Baseline characteristics	Value
Sex (male/female)	20/8
Age (years)	64 ( $\pm 7.7$ )
Duration of T2D (years)	7.0 ( $\pm 5.4$ )
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	30.1 ( $\pm 5.2$ )
Estimated daily TEE (MJ)	10.5 ( $\pm 1.6$ )
Diurnal systolic BP (mmHg)	125.8 ( $\pm 12.2$ )
Diurnal diastolic BP (mmHg)	77.1 ( $\pm 9.2$ )
Fasting plasma glucose (mmol/l)	9.4 ( $\pm 1.4$ )
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	59.6 ( $\pm 8.4$ )
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.6 ( $\pm 0.8$ )
Medication use	
Glucose-lowering medication	24
No glucose-lowering agents	4
1 glucose-lowering agent	15
2 glucose-lowering agents	6
3 glucose-lowering agents	3
>3 glucose-lowering agents	0
Biguanides	22
DPP-4 inhibitors	9
SGLT2 inhibitors	5
Lipid-lowering medication	20
Antihypertensive medication	16

Values are expressed as means ( $\pm$ SD) or  $n$

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 s; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; T2D, type 2 diabetes

## 探索性终点

**代谢性变量和脂质变量**: 空腹胰岛素、空腹 C-肽和 HOMA-IR 的变化在饮食之间没有差异（表 2）。与 CD 饮食相比，CRHP 饮食降低了空腹甘油三酯 [ $-0.43$  mmol/L ( $-0.77 \sim -0.16$ ) vs.  $0.12$  mmol/L ( $0.01 \sim 0.44$ )]； $p < 0.001$ 、总胆固醇 ( $-0.44 \pm 0.10$  mmol/L vs.  $0.00 \pm 0.10$  mmol/L;  $p < 0.05$ ) 和非 HDL 胆固醇 ( $-0.44 \pm 0.10$  mmol/L vs.  $0.04 \pm 0.09$  mmol/L;  $p < 0.05$ )。LDL-胆固醇、HDL-胆固醇、ApoA-1、ApoB、ApoA-1/ApoB 比率和空腹 NEFA 的变化在饮食干预之间没有差异（表 2）。

**混合餐测试**: 参与者分别在两种饮食 6 周后进行混合膳食测试。该膳食挑战显示，与 CD 饮食相比，CRHP 饮食使餐后胰岛素 AUC 和净 AUC 降低了 8.0% 和 11.4% (均  $p < 0.05$ )，使餐后 C 肽 AUC 和净 AUC 分别降低了 9.6% 和 15.8% (均  $p < 0.05$ )，使餐后 NEFAAUC 和净 AUC 分别降低



了 9.6% 和 12.4% (均  $p < 0.05$ )，使餐后甘油三酯 AUC 降低了 30.3% ( $p < 0.001$ )。由于空腹值的差异，饮食之间的餐后甘油三酯净 AUC 没有差异 (表 3, 图 3)。

**二十四小时尿排泄:** 测量二十四小时尿液尿素排泄作为蛋白质摄入标志物，并且与 CD 饮食相比，CRHP 饮食高出了

82% ( $p < 0.001$ )，这对应于 CRHP 饮食中高出 79.4% 的蛋白质含量。在 24 小时尿葡萄糖排泄、白蛋白排泄或白蛋白/肌酐比率中没有发现 CRHP 和 CD 饮食之间的差异 (表 3)。

**人体测量:** CRHP 和 CD 饮食治疗期间，体重、BMI 或腰围的变化在饮食之间没有差异 (表 2)。

**Table 2** Effects of CRHP and CD dietary treatment

Variable	CRHP diet		CD diet		Between diets	
	Baseline <sup>a</sup>	Treatment effect	Baseline <sup>a</sup>	Treatment effect	n	p value
<b>Metabolic variables</b>						
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	57.6 (±1.5)	-6.2 (±0.8)	55.4 (±1.7)	-0.8 (±1.0)	28	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.4 (±0.1)	-0.6 (±0.1)	7.2 (±0.2)	-0.1 (±0.1)	28	<0.001
Fasting glucose (mmol/l)	9.04 (±0.10)	-0.71 (±0.20)	8.76 (±0.30)	0.03 (±0.23)	28	<0.05
Fasting insulin (pmol/l)	62.6 (46.7 to 110.0)	-0.9 (-16.4 to 11.4)	62.1 (42.1 to 106.4)	3.7 (-7.0 to 20.8)	28	0.296
Fasting C-peptide (pmol/l)	966.1 (±64.6)	-22.6 (±32.2)	919.0 (±58.3)	17.2 (±23.7)	28	0.443
HOMA2-IR	2.4 (1.9 to 3.0)	0.0 (-0.3 to 0.2)	2.4 (1.8 to 3.0)	-0.1 (-0.4 to 0.3)	28	0.996
<b>Magnetic resonance</b>						
Liver fat fraction (%)	5.8 (2.1 to 12.5)	-2.4 (-7.8 to -1.0)	3.3 (1.4 to 8.7)	0.2 (-2.3 to 0.9)	27	<0.01
Pancreas fat fraction (%)	6.1 (4.5 to 13.1)	-1.7 (-3.5 to 0.6)	4.5 (3.1 to 13.0)	0.5 (-1.0 to 2.0)	27	<0.05
Muscle fat fraction (%)	4.6 (±0.5)	-0.5 (±0.4)	4.3 (±0.4)	0.6 (±0.4)	28	0.192
SAT (cm <sup>3</sup> )	218.5 (±18.4)	-6.6 (±3.0)	220.3 (±18.9)	-7.9 (±3.9)	28	0.832
VAT (cm <sup>3</sup> )	277.4 (±21.7)	-15.4 (±5.2)	273.1 (±23.0)	-6.8 (±4.5)	28	0.592
<b>Diurnal BP</b>						
Systolic BP (mmHg)	124.6 (±2.1)	-4.1 (±1.8)	123.4 (±2.4)	1.3 (±1.9)	27	0.109
Diastolic BP (mmHg)	76.4 (±1.7)	-2.9 (±1.0)	75.4 (±1.8)	0.2 (±1.1)	27	0.097
<b>Lipid variables</b>						
Fasting NEFA (mmol/l)	0.68 (0.56 to 0.87)	-0.09 (-0.20 to 0.05)	0.63 (0.54 to 0.80)	-0.05 (-0.17 to 0.02)	28	0.433
Fasting triacylglycerol (mmol/l)	1.46 (1.32 to 2.14)	-0.43 (-0.77 to -0.16)	1.34 (1.00 to 1.79)	0.12 (0.01 to 0.44)	28	<0.001
Total cholesterol (mmol/l)	3.80 (±0.19)	-0.44 (±0.10)	3.64 (±0.15)	0.00 (±0.10)	28	<0.05
LDL-cholesterol (mmol/l)	1.91 (±0.16)	-0.18 (±0.08)	1.88 (±0.13)	-0.09 (±0.08)	28	0.874
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.07 (±0.04)	0.00 (±0.03)	1.09 (±0.04)	-0.04 (±0.02)	28	0.211
Non-HDL-cholesterol (mmol/l)	2.73 (±0.19)	-0.44 (±0.10)	2.55 (±0.15)	0.04 (±0.09)	28	<0.05
ApoA-1 (g/l)	1.34 (±0.04)	-0.06 (±0.03)	1.33 (±0.04)	-0.02 (±0.02)	28	0.702
ApoB (g/l)	0.84 (±0.04)	-0.09 (±0.02)	0.81 (±0.04)	-0.01 (±0.03)	28	0.088
ApoB/ApoA-1	0.64 (±0.04)	-0.05 (±0.02)	0.62 (±0.03)	0.00 (±0.02)	28	0.210
<b>Anthropometric measurements</b>						
Weight (kg)	88.4 (±3.6)	-1.4 (±0.2)	88.3 (±3.6)	-0.8 (±0.2)	28	0.071
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.4 (±1.0)	-0.5 (±0.1)	29.4 (±0.9)	-0.3 (±0.1)	28	0.070
Waist circumference (cm)	106.1 (±2.4)	-1.0 (±0.5)	106.2 (±2.4)	-0.3 (±0.6)	28	0.806

Descriptive statistics are presented as means (±SEM) or medians (interquartile range) of raw data

For all data, except body weight and BMI, a linear mixed effects model was used to evaluate weight change-adjusted differences in treatment effect between diets by contrasting joint effects of CRHP against CD diets. A paired sample *t* test was used to evaluate differences between diets in body weight and BMI

<sup>a</sup>Baseline is defined as the beginning of each dietary intervention period

## 不良作用

在 CRHP 饮食干预期间，4 名参与者患有便秘（一名接受泻药治疗），1 名被诊断为玻璃体变性，1 名被诊断为阵发性心房颤动，1 名出现滑囊炎症状，2 名出现睡眠障碍。在 CD 饮食治疗期间，1 名参与者抱怨睡眠障碍，2 名患者上呼吸道感染。尽管文献提供了诸多不同的结果<sup>[21,22]</sup>，但 CRHP 组中患有便秘的参与者数量较多可能与 CRHP 饮食中膳食纤维含量较低有关，但其他不良反应似乎与干预措施无关。

## 讨论

在这项提供 6 + 6 周全食物供应的随机对照临床膳食干预研究中，除了以下预先确定的次要结局外，CRHP 饮食食用者在较大程度上降低了主要结局：HbA<sub>1c</sub>，但 CD 饮食没有此作用。CRHP 饮食对预先设定的次要结局：空腹血糖、餐后血浆葡萄糖和肝、胰脂肪含量也有降低作用。剩余的次要结局，如 24 小时血压、肌肉脂肪组织、VAT 或 SAT，显示在饮食之间没有差异。作为探索性分析，我们发现 CRHP 饮食比 CD 饮食

能更大程度地降低总胆固醇、非 HDL-胆固醇和空腹甘油三酯，表明在限制碳水化合物后，动脉粥样硬化脂质谱得到了改善。然而，由于其探索性质，必须谨慎解释这些发现。

**Table 3** Postprandial responses to MMTs and assessment of diurnal urinary biomarkers

Variable	CRHP diet End of treatment	CD diet End of treatment		Between diets
Postprandial variables <sup>a</sup>				
Glucose AUC (mmol/l × 240 min)	9.58 (±0.29)	11.89 (±0.43)	28	<0.001
Glucose net AUC (mmol/l × 240 min)	1.25 (±0.20)	3.10 (±0.25)	28	<0.001
Insulin AUC (pmol/l × 240 min)	239 (183 to 356)	260 (174 to 364)	28	<0.05
Insulin net AUC (pmol/l × 240 min)	173 (128 to 239)	195 (112 to 273)	28	<0.05
C-peptide AUC (pmol/l × 240 min)	2279 (±137)	2521 (±185)	28	<0.05
C-peptide net AUC (pmol/l × 240 min)	1335 (±97)	1585 (±151)	28	<0.05
NEFA AUC (pmol/l × 240 min)	352 (302 to 378)	390 (295 to 483)	28	<0.05
NEFA net AUC (pmol/l × 240 min)	-248 (-348 to -182)	-220 (-318 to -130)	28	<0.05
Triacylglycerol AUC (mmol/l × 240 min)	1.45 (±0.08)	2.09 (±0.21)	28	<0.001
Triacylglycerol net AUC (mmol/l × 240 min)	0.22 (±0.03)	0.33 (±0.05)	28	0.109
24 h urine sample <sup>b</sup>				
Urea (mmol/24 h)	975.7 (±58.8)	535.7 (±27.5)	27	<0.001
Glucose (mmol/24 h)	1.3 (0.7 to 42.6)	5.7 (1.1 to 132.1)	27	0.165
Albumin (mg/24 h)	8.7 (2.2 to 18.4)	11.1 (2.9 to 22.8)	27	0.305
Albumin/Creatinine (mg/g)	4.8 (1.6 to 10.8)	7.1 (2.1 to 12.5)	27	0.262

Data are presented as means (±SEM) or medians (interquartile range)

For all data a linear mixed effects model was used to evaluate weight change-adjusted differences in treatment effect between diets

<sup>a</sup> Postprandial variables derived from mixed meal testing comparing a solid CRHP diet to a solid CD diet after 6 weeks of CRHP and CD dietary treatment, respectively

<sup>b</sup> Twenty-four-hour urinary biomarkers were assessed after 4 weeks of CRHP and CD dietary treatment

与先前的研究结果一致<sup>[7-9]</sup>，与 CD 饮食相比，CRHP 饮食中的餐后血浆葡萄糖显著降低，这可部分地通过饮食中碳水化合物和葡萄糖漂移之间的剂量-反应关系来解释。最近，我们证明了 CRHP 饮食可以急性降低 2 型糖尿病患者的餐后血糖水平和胰岛素血症<sup>[9]</sup>。尽管应用的 MMT 方法不适合于说明随时间推移，对研究饮食的变化或适应，但目前研究结果证实，在高度控制的 CRHP 饮食治疗 6 周后，该效果，即餐后血糖水平和胰岛素血症的降低得以维持。重要的是，餐后血糖与空腹血糖相比，对控制良好的 2 型糖尿病患者的 HbA1c 的贡献相对更大<sup>[23]</sup>。由于在 HOMA-IR 中没有发现饮食之间的差异，并且仅在 CRHP 饮食中观察到空腹血糖的适度降低，HbA1c 的降低可能主要是由于 CRHP 饮食治疗期间餐后血糖水平的持续降低。然而，其他机制可能适用于 CRHP 饮食改善血糖控制，例如，相对较高含量的单不饱和脂肪酸<sup>[24]</sup>和特定食品如乳制品、坚果等<sup>[25,26]</sup>。我们进一步推测，CRHP 饮食中较高的脂肪含量可能会降低其胃排空速度，反过来，降低葡萄糖输送到循环的速度。

我们的研究与越来越多的支持限制碳水化合物对血糖控制具有短期有益作用的证据一致<sup>[27,28]</sup>。然而，关于这种低碳水化合物饮食的长期影响存在不确定的结果<sup>[29-31]</sup>。在长期研究中对于各种研究饮食的低依从性可能是造成没有显著差异的核心。

在本研究中，食物供应的持续时间限制为 6 周，尚不足以使 HbA1c 的变化达到稳定状态。然而，与 CD 饮食相反，CRHP 饮食逐渐使平均 HbA1c 降低了 6.2 mmol/mol (0.6%)，表明 HbA1c 可能在更长的饮食期间会进一步降低。在此背景下，英国前瞻性糖尿病研究发现，10 年的周期内 HbA1c 降低 10 mmol/mol (~1%) 可显著降低 2 型糖尿病患者的微血管并发症风险<sup>[32]</sup>。因此，与全 CRHP 食物供应相关的 HbA1c 的降低最有可能与临床相关。

2 型糖尿病个体罹患 CVD 和高血压的风险很高，并且脂质紊乱被认为在 CVD 的发展和进展中起重要作用<sup>[33]</sup>。我们发现 CRHP 饮食通过以下方式改善血脂以减少动脉粥样硬化的形成：降低总胆固醇、降低空腹甘油三酯、降低非高密度脂蛋白胆固醇。然而，血脂分析仅是探索性的，需要进行长期研究以重现这些发现并评估 CRHP 饮食是否最终会影响微血管和大血管并发症的风险。

研究报道，在高胰岛素血症个体<sup>[34,35]</sup>和食用低脂高碳水化合物饮食的个体中，肝脏从头脂肪合成升高<sup>[35]</sup>。在本研究中，膳食碳水化合物的适度减少导致餐后葡萄糖和胰岛素浓度显著降低，并伴随肝脏脂肪分数的下降。总之，这些研究结果表明，目前常量营养素组成的变化可能会调节从头脂肪合成的速度，从而减少肝脏脂肪分数。

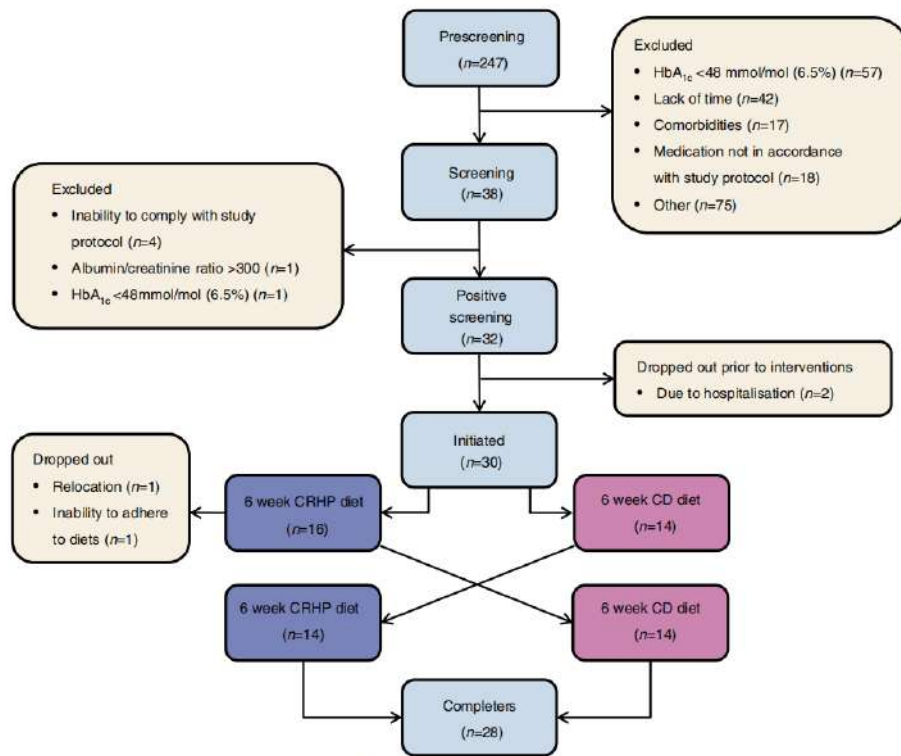
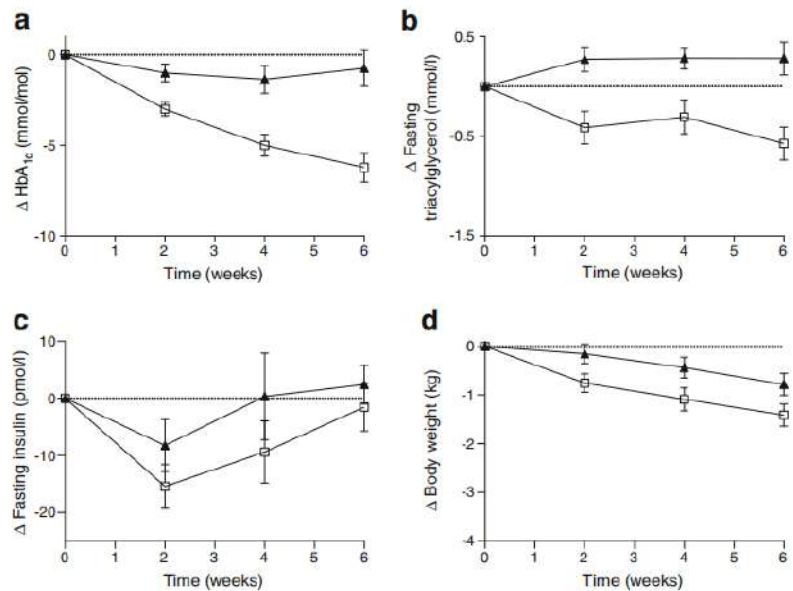


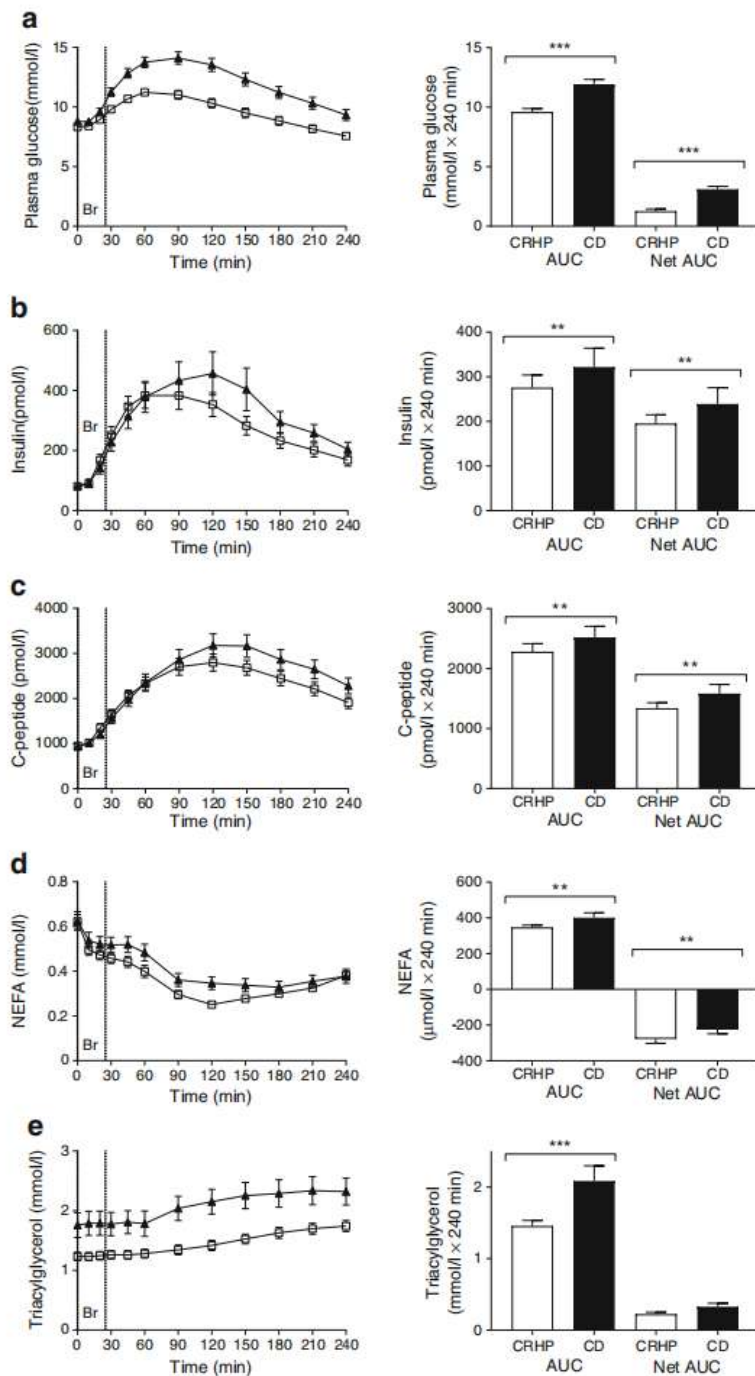
Fig. 1 Study and participant flow diagram. Timerange from randomisation to initiation of intervention was 15–44 days vs 16–44 days for the CRHP vs CD diet

Fig. 2 Baseline adjusted change in (a) HbA<sub>1c</sub> (between diets,  $p < 0.001$ ), (b) fasting triacylglycerol (between diets,  $p < 0.001$ ), (c) fasting insulin (between diets,  $p = 0.296$ ) and (d) total fasting body weight (between diets,  $p = 0.071$ ) during 6 weeks of CRHP and CD treatment. All graphs are presented as means ( $\pm$ SEM). White squares, CRHP diet; black triangles, CD diet



**Fig. 3** Postprandial responses to a CRHP diet and a CD diet.

Postprandial (a) plasma glucose, (b) insulin, (c) C-peptide, (d) NEFA and (e) triacylglycerol excursions during a 4 h MMT on a CD and a CRHP breakfast (Br) after 6 weeks on dietary treatment. All graphs and AUC/net AUC bars are presented as means ( $\pm$ SEM). Between-diet differences were evaluated by a linear mixed effects model; \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ . White squares, CRHP diet; black triangles, CD diet

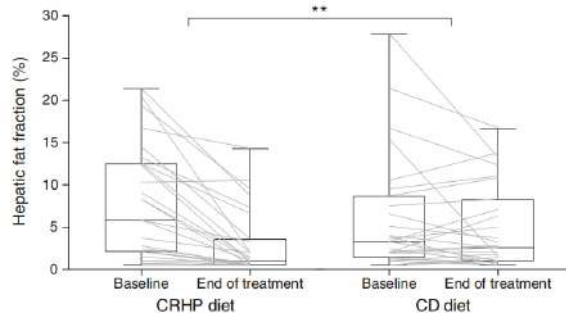


肝脏脂肪酸供应增加被认为是肝脏脂肪堆积的必要条件<sup>[36]</sup>。CRHP 饮食期间空腹和餐后甘油三酯浓度的降低可能是由于胰岛素漂移持续减少导致的从头脂肪合成减少所致。此外，脂蛋白脂肪酶 (LPL) 被胰岛素激活，促进膳食衍生的乳糜微粒和富含甘油三酯的脂蛋白水解，随后导致脂肪酸的“溢出”，从而有助于循环 NEFA 库<sup>[37]</sup>。因此，从头脂肪合成的减少和较低的 NEFA 水平可能都有助于 CRHP 饮食后发现的低肝脏脂肪分数。基于人群的研究表明肝脏脂肪变性的 <sup>1</sup>H-MRS 临界值为 5.6%<sup>[38]</sup>。然而，基于肝活检和质子磁共振波谱

(<sup>1</sup>H-MRS) 之间相关性的更新数据表明，更低的临界值定为 1.8% ~ 3.0%更为合适<sup>[39,40]</sup>。无论肝脂肪变性的上限如何，所有脂肪变性患者 (除 1 例外) 均在 CRHP 干预后表现出肝脏脂肪含量下降 (图 4)。由于脂肪变性先前与抑制内源性葡萄糖产生的能力减弱相联系<sup>[41]</sup>，因此观察到的 CRHP 饮食中肝脏脂肪含量的降低也可改善葡萄糖体内平衡。

关于胰腺脂肪蓄积的病理生理学方面和临床意义尚无明确共识<sup>[42,43]</sup>。在本研究中，与 CD 饮食相比，发现 CRHP 饮食降

低了胰腺脂肪含量，但是胰腺脂肪的减少是否与葡萄糖代谢的改善在机理上相关尚未得到澄清。



**Fig. 4** Changes in hepatic fat content. Data are presented as medians (interquartile range) with spaghetti-diagrams to present individualised changes in the hepatic fat fraction. The line within each box represents the median, and the top and bottom of the box represent the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers indicate the maximum and minimum values. The between-diet difference was evaluated by a linear mixed effects model; \*\* $p < 0.01$

用脂肪和蛋白质代替膳食碳水化合物的安全性是有争议的<sup>[44,45]</sup>。一项主要针对非糖尿病患者进行的大型前瞻性队列研究，结论是用动物蛋白和脂肪替代碳水化合物与全因死亡率增加有关<sup>[46]</sup>，但用植物蛋白和脂肪替代碳水化合物时，发现死亡风险更低，强调食物来源可能是关键<sup>[46]</sup>。然而，应谨慎解释这些关联，因为观察性研究无法确定因果关系。

已经提出高蛋白饮食对肾功能具有潜在的有害作用<sup>[47]</sup>。随机对照试验的荟萃分析发现，低蛋白饮食可改善糖尿病肾病患者的 GFR<sup>[48]</sup>。在本研究中，两种饮食均不影响 24 小时尿白

蛋白排泄或白蛋白/肌酐比值。这一发现与以前的研究一致，那些研究在没有明显肾脏疾病的患者中<sup>[49,50]</sup>调查了低碳水化合物、高蛋白饮食对 2 型糖尿病患者肾脏标志物的长期影响。

本研究的局限性包括非盲设计、干预持续时间短、性别失衡以及缺乏对体力活动水平的客观量化。该研究旨在解决众多终点 (ESM 表 2)。如上所述，由于多重性和假阳性结果的风险，这具有重要的局限性。因此，必须谨慎解释次要终点，特别是探索性的终点，并且有必要进一步研究以重现和证实我们目前的发现。我们选择不使用两个 6 周期间的洗脱期。有几个原因：首先，HbA1c 反映了前 2 ~ 3 个月的平均血糖水平，要获得 HbA1c 平衡需要类似的洗脱期；其次，参与者在洗脱期的饮食习惯可能会受到第一个研究周期的影响，随后，这可能会影响第二个研究周期的基线值；第三，我们希望通过减少参与者已经非常大的研究负担来使得遗失率最小化。本研究的优势在于低遗失率、两个饮食组中体重的同等控制、以及通过全餐供应和对研究参与者的密切监测确保对研究饮食的高度依从性。此外，通过量化 24 小时尿液尿素排泄证实了依从性。

总之，我们发现 CRHP 饮食与 CD 饮食相比，在保持体重稳定的前提下，给予控制良好的 2 型糖尿病患者 6 周食物干预，降低了其肝脏和胰腺脂肪含量并改善了血糖控制。这呼吁应在未来的研究中，阐明 CRHP 饮食在现实生活环境中的长期有益性和可行性。



# A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA<sub>1c</sub> and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial

Mads J. Skytte<sup>1</sup> · Amirsalar Samkani<sup>1</sup> · Amy D. Petersen<sup>1</sup> · Mads N. Thomsen<sup>1</sup> · Arne Astrup<sup>2</sup> · Elizaveta Chabanova<sup>3</sup> · Jan Frystyk<sup>4</sup> · Jens J. Holst<sup>5</sup> · Henrik S. Thomsen<sup>3</sup> · Sten Madsbad<sup>6</sup> · Thomas M. Larsen<sup>2</sup> · Steen B. Haugaard<sup>1,7</sup> · Thure Krarup<sup>1</sup>

Received: 14 February 2019 / Accepted: 17 June 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

**Aims/hypothesis** Dietary recommendations for treating type 2 diabetes are unclear but a trend towards recommending a diet reduced in carbohydrate content is acknowledged. We compared a carbohydrate-reduced high-protein (CRHP) diet with an iso-energetic conventional diabetes (CD) diet to elucidate the effects on glycaemic control and selected cardiovascular risk markers during 6 weeks of full food provision of each diet.

**Methods** The primary outcome of the study was change in HbA<sub>1c</sub>. Secondary outcomes reported in the present paper include glycaemic variables, ectopic fat content and 24 h blood pressure. Eligibility criteria were: men and women with type 2 diabetes, HbA<sub>1c</sub> 48–97 mmol/mol (6.5–11%), age >18 years, haemoglobin >6/>7 mmol/l (women/men) and eGFR >30 ml min<sup>-1</sup> (1.73 m)<sup>-2</sup>. Participants were randomised by drawing blinded ballots to 6 + 6 weeks of an iso-energetic CRHP vs CD diet in an open label, crossover design aiming at body weight stability. The CRHP/CD diets contained carbohydrate 30/50 energy per cent (E%), protein 30/17E% and fat 40/33E%, respectively. Participants underwent a meal test at the end of each diet period and glycaemic variables, lipid profiles, 24 h blood pressure and ectopic fat including liver and pancreatic fat content were assessed at baseline and at the end of each diet period. Data were collected at Copenhagen University Hospital, Bispebjerg and Copenhagen University Hospital, Herlev.

**Results** Twenty-eight participants completed the study. Fourteen participants carried out 6 weeks of the CRHP intervention followed by 6 weeks of the CD intervention, and 14 participants received the dietary interventions in the reverse order. Compared with a CD diet, a CRHP diet reduced the primary outcome of HbA<sub>1c</sub> (mean ± SEM:  $-6.2 \pm 0.8$  mmol/mol ( $-0.6 \pm 0.1\%$ ) vs  $-0.75 \pm 1.0$  mmol/mol ( $-0.1 \pm 0.1\%$ );  $p < 0.001$ ). Nine (out of 37) pre-specified secondary outcomes are reported in the present paper, of which five were significantly different between the diets, ( $p < 0.05$ ); compared with a CD diet, a CRHP diet reduced the secondary outcomes (mean ± SEM or medians [interquartile range]) of fasting plasma glucose ( $-0.71 \pm 0.20$  mmol/l vs  $0.03 \pm 0.23$  mmol/l;  $p < 0.05$ ), postprandial plasma glucose AUC ( $9.58 \pm 0.29$  mmol/l × 240 min vs  $11.89 \pm 0.43$  mmol/l × 240 min;  $p < 0.001$ ) and net AUC ( $1.25 \pm 0.20$  mmol/l × 240 min vs  $3.10 \pm 0.25$  mmol/l × 240 min;  $p < 0.001$ ), hepatic fat content ( $-2.4\%$

Mads J. Skytte and Amirsalar Samkani contributed equally to this study.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00125-019-4956-4>) contains peer-reviewed but unedited supplementary material, which is available to authorised users.

✉ Mads J. Skytte  
mads.gustav.juul.skytte@regionh.dk

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, Copenhagen University Hospital Bispebjerg, Bispebjerg Bakke 23, 2400 Copenhagen, Denmark

<sup>2</sup> Department of Nutrition, Exercise and Sports, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>3</sup> Department of Radiology, Copenhagen University Hospital Herlev, Copenhagen, Denmark

<sup>4</sup> Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

<sup>5</sup> Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

<sup>6</sup> Department of Endocrinology, Copenhagen University Hospital Amager Hvidovre, Copenhagen, Denmark

<sup>7</sup> Department of Internal Medicine, Copenhagen University Hospital Amager Hvidovre, Copenhagen, Denmark

## Research in context

### What is already known about this subject?

- Currently, diabetes nutritional recommendations focus on weight loss to achieve glycaemic control
- No particular macronutrient distribution is recommended for individuals with type 2 diabetes

### What is the key question?

- Does a carbohydrate-reduced high-protein (CRHP) diet improve glycaemic control as compared with a conventional diabetes diet in weight stable individuals with type 2 diabetes?

### What are the new findings?

- A 6 week, highly controlled CRHP diet improves glycaemic control (HbA<sub>1c</sub>) by reducing fasting and postprandial plasma glucose
- The 6 week, highly controlled CRHP dietary intervention used in this study may also reduce hepatic fat content

### How might this impact on clinical practice in the foreseeable future?

- This study suggests that carbohydrate restriction may be a tool in the treatment of hyperglycaemia and non-alcoholic fatty liver disease in individuals with type 2 diabetes, even in the absence of weight loss. The results must be confirmed in larger controlled trials and the feasibility of a CRHP diet should be tested in a long-term, free-living setting

[−7.8% to −1.0%] vs 0.2% [−2.3% to 0.9%];  $p < 0.01$ ) and pancreatic fat content (−1.7% [−3.5% to 0.6%] vs 0.5% [−1.0% to 2.0%];  $p < 0.05$ ). Changes in other secondary outcomes, i.e. 24 h blood pressure and muscle-, visceral- or subcutaneous adipose tissue, did not differ between diets.

**Conclusions/interpretation** A moderate macronutrient shift by substituting carbohydrates with protein and fat for 6 weeks reduced HbA<sub>1c</sub> and hepatic fat content in weight stable individuals with type 2 diabetes.

**Trial registration** [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT02764021.

**Funding** The study was funded by grants from Arla Food for Health; the Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen; the Department of Clinical Medicine, Aarhus University; the Department of Nutrition, Exercise and Sports, University of Copenhagen; and Copenhagen University Hospital, Bispebjerg.

**Keywords** Carbohydrate restriction · Cardiovascular disease · Dietary intervention · Ectopic fat deposition · Glycaemic control · Metabolism · Non-alcoholic fatty liver disease · Nutritional therapy · Type 2 diabetes mellitus · Weight stability

### Abbreviations

CD	Conventional diabetes
CRHP	Carbohydrate-reduced high-protein
CVD	Cardiovascular disease
E%	Energy per cent
MMT	Mixed meal test
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
SAT	Subcutaneous adipose tissue
TEE	Total energy expenditure
VAT	Visceral adipose tissue

## Introduction

Insulin resistance and impaired beta cell function are core defects in type 2 diabetes responsible for the pathophysiological

disturbances leading to hyperglycaemia, dyslipidaemia and hypertension [1]. Nutritional therapy constitutes an initial and important treatment, but dietary recommendations are ambiguous. Overweight individuals with type 2 diabetes have been advised to consume a hypocaloric diet low in fat and high in carbohydrates with a low glycaemic index [2, 3], although recent guidelines tend to put less emphasis on macronutrient distribution in favour of individualised diets [4, 5].

Conclusions on the efficacy of low-carbohydrate diets have been conflicting, and in some studies body weight loss has complicated the interpretation of the results [6]. Nevertheless, a lower carbohydrate content of the diet has been found to reduce postprandial and diurnal hyperglycaemia in individuals with type 2 diabetes [7, 8]. We recently extended these findings by demonstrating an immediate beneficial effect of substituting

carbohydrates with fat and proteins on postprandial hyperglycaemia, hyperinsulinaemia and dyslipidaemia [9, 10].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is common in individuals with type 2 diabetes [11]. The histopathological spectrum of NAFLD ranges from non-alcoholic steatosis to non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis of the liver [12]. NAFLD has, independent of conventional risk factors, been associated with increased incidence of cardiovascular disease (CVD) in individuals with type 2 diabetes [13].

The present study evaluates the effects on glycaemic control, ectopic fat accumulation and selected risk factors for CVD during 6 weeks of carbohydrate-restricted meal provision in weight stable participants with type 2 diabetes.

## Methods

### Study design

The study was designed as a 6 + 6 week open label, randomised, crossover-controlled trial. Inclusion criteria were: men and women with type 2 diabetes [14], HbA<sub>1c</sub> 48–97 mmol/mol (6.5–11%), age >18 years, haemoglobin >6/>7 mmol/l (women/men) and eGFR >30 ml min<sup>-1</sup> (1.73 m)<sup>-2</sup>. Range of eGFR was 56 ml min<sup>-1</sup> (1.73 m)<sup>-2</sup> to >90 ml min<sup>-1</sup> (1.73 m)<sup>-2</sup>. The lower HbA<sub>1c</sub> inclusion criterion was adjusted from the initial 58 mmol/mol (7.5%) to 48 mmol/mol (6.5%) to facilitate recruitment. Exclusion criteria were: critical illness, systemic corticosteroid treatment, severe food allergy or intolerance, severe gut disease, alcohol dependence syndrome, injectable diabetes medication, repeated fasting plasma glucose >13.3 mmol/l, urine albumin/creatinine ratio >300 mg/g, lactation, pregnancy or planning of pregnancy during the study and inability, physically or mentally, to comply with the procedures required by the study protocol. Examinations were initiated in April 2016 and terminated according to the pre-specified study plan in November 2017. All physical examination procedures were performed at Copenhagen University Hospital, Bispebjerg, except the MRI and spectroscopy, which were performed at Copenhagen University Hospital, Herlev. A third-party study nurse randomised the participants by drawing blinded ballots. Block randomisation was applied with block sizes of two and balanced to ensure allocation in a 1:1 ratio.

All participants signed informed consent prior to any study-related procedures. The study was approved by the local Scientific Ethical Committee and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (registration no. NCT02764021).

### Dietary interventions

For 12 weeks, participants were provided, free of charge, with five daily meals to fully cover daily energy needs (breakfast 25% of total energy expenditure [TEE%], lunch 30 TEE%, pre-dinner snack 7.5 TEE%, dinner 30 TEE%, post-dinner snack 7.5 TEE%). Consistent with diabetes dietary guidelines provided by the Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the EASD [2], the conventional diabetes (CD) diet consisted of 50% energy (E%) carbohydrate, 17 E% protein and 33 E% fat. Macronutrient composition of the carbohydrate-reduced high-protein (CRHP) diet was 30 E% carbohydrate, 30 E% protein and 40 E% fat (electronic supplementary material [ESM] Table 1). Meals were prepared as a 7 day rotational procedure and produced and distributed twice weekly by trained personnel at the Department of Nutrition, Exercise and Sports, Copenhagen University. Participants were restricted to consume study meals and beverages only according to assigned intervention. Ad libitum intake of non-caloric beverages was allowed.

### Provision of foods for maintenance of body weight

Daily total energy expenditure (TEE) was estimated by an algorithm based on participant characteristics and body composition measured by dual-energy x-ray absorptiometry (Lunar iDXA, General Electric Healthcare, GE Medical Systems, Belgium), as previously described [9, 15]. Body weight was measured twice weekly. If changes occurred, energy intake was adjusted accordingly, by lowering/increasing portion sizes and/or by adding/retracting with additional 0.5 MJ macronutrient-adjusted meal snacks, to ensure weight stability. Participants were repeatedly instructed to maintain a constant physical activity level. Furthermore, participants were instructed to keep records of any leftovers and were interviewed twice per week to ensure adherence to study diets.

### Urine samples

Twenty-four-hour urine samples were collected after 4 weeks on each diet to evaluate compliance to interventions unconfounded by the investigational programme. We used quantification of 24 h urinary urea excretion, based on an enzymatic ultraviolet test (ABX Pentra 400 Urea CP, Horiba ABX SAS, France), which provides a validated measure of protein intake [16]. Moreover, samples were used to assess 24 h urinary glucose excretion by colorimetry (ABX Pentra 400 Glucose PAP CP, Horiba ABX SAS), 24 h urinary albumin excretion by an immunoturbidimetric test (ABX Pentra 400 Micro Albumin 2 CP, Horiba ABX SAS) and 24 h urinary creatinine excretion based on the reaction between creatinine and sodium picrate (ABX Pentra 400 Creatinine 120 CP, Horiba ABX SAS) to calculate albumin/creatinine ratio.



## Blood samples

Blood samples were collected after a 12 h overnight fast. Serum was stored at room temperature for 30 min to ensure coagulation before centrifugation. Plasma was collected in EDTA-treated test tubes and immediately centrifuged after sampling. Serum was used for analysis of insulin, C-peptide, NEFA, total cholesterol, HDL-cholesterol, triacylglycerol, apolipoprotein A1 (ApoA-1) and apolipoprotein B (ApoB). IMMULITE 2000 Immunoassay System (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) was used to analyse insulin and C-peptide. Wako NEFA-HR(2) (ASC-ACOD method, Wako Chemicals, Neuss, Germany) was used for fasting NEFA concentrations. Enzymatic colorimetric assays (CHOL2, HDLC4 and TRIGL, Cobas 6000, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) were used to analyse total cholesterol, HDL-cholesterol and triacylglycerol, respectively. LDL-cholesterol was calculated by using the Friedewald equation [17]. Non-HDL-cholesterol was calculated by subtracting HDL-cholesterol from total cholesterol. ApoA-1 and ApoB were analysed using an immunoturbidimetric test (APOAT and APOBT, Cobas 6000, Roche Diagnostics).

Plasma glucose concentrations were analysed immediately after sampling by use of YSI 2300 STAT Plus (Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH, USA). Whole blood was collected and handled in accordance with local operating procedure for analysis of HbA<sub>1c</sub> using the Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyser HLC-723G8 (G8; Tosoh Bioscience, Japan). Insulin resistance (HOMA2-IR) was calculated by use of the HOMA2 calculator (version 2.2.3; [www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/](http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/), accessed 14 January 2019) based on fasting plasma glucose and C-peptide.

## Mixed meal testing

As displayed in ESM Fig. 1, a CRHP mixed meal test (MMT) was performed after 6 weeks of CRHP intervention and a CD MMT was performed after 6 weeks of CD intervention in order to test the postprandial responses of the two study diets, i.e. differences in macronutrient composition. Solid phase mixed test meals (ESM Table 1) were produced in five energy levels ranging from 2.25 MJ (598 kcal) to 3.25 MJ (837 kcal) to approximately match 25% of TEE for each participant. All ingredients were weighed out with an accuracy of 0.5 g by trained personnel at the research kitchen, Department of Nutrition, Exercise and Sports, University of Copenhagen. Participants were instructed to avoid any strenuous physical activity 48 h prior to meal tests. Alcohol consumption was prohibited during the entire study. Meal tests were performed after consumption of a standardised CD or CRHP dinner according to assigned intervention and a subsequent 12 h overnight fast. A peripheral i.v. cannula was inserted in an

antecubital vein before a solid CRHP or iso-energetic CD meal was served at time 0 and consumed within 25 min. Participants remained sedentary throughout the examination.

## Magnetic resonance examination

Magnetic resonance measurements were performed at baseline and at the end of each dietary intervention period using a 3.0 T Ingenia MRI system (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) with a dStream torso coil. Magnetic resonance scanning protocol included planning scans, single voxel spectroscopy (Point RESolved Spectroscopy [PRESS]) for measuring liver fat content and muscle fat content [18, 19], and chemical shift encoding-based water-fat imaging (mDixon) for measuring pancreatic fat content, visceral adipose tissue (VAT), subcutaneous adipose tissue (SAT) and waist perimeter. Means of duplicate analyses of pancreas fat fractions were used to reduce intra-observer variability. VAT and SAT volumes and waist perimeter were measured using a single transverse section of 10 mm thickness acquired at the middle of the third lumbar vertebra, as described in detail previously [20]. All magnetic resonance data were analysed by a research technician blinded to treatment.

## Diurnal blood pressure

Twenty-four-hour ambulatory blood pressure (ambulatory blood pressure monitor: Model 90217, Spacelabs Healthcare, WA, USA) was measured at home at baseline and at the end of each dietary treatment period.

## Statistical analysis

An a priori calculation of sample size was performed based on earlier published effect size [7]. With 90% power, a sample size of six participants was sufficient to detect a 12.1 mmol/mol (~1.1%) between-diet difference in the primary outcome, HbA<sub>1c</sub>, in this crossover setting, provided an SD of ±6.6 mmol/mol (~0.6%) and a significance level of 5%. To account for possible dropouts, smaller than expected effect size and multiple pre-specified exploratory analyses of secondary endpoints, a total of 30 participants were included.

The study includes a total of 37 pre-specified secondary outcomes, of which nine, i.e. glycaemic variables, ectopic fat content and 24 h blood pressure, are presented in this paper (for details on all outcomes, please refer to ESM Table 2). Other pre-specified outcomes, i.e. beta cell function, NEFA metabolism, low-grade inflammation, growth hormone axis, heart rate variability, gut and satiety hormones and subjective satiety will, following analyses, be reported subsequently. The statistical analysis of the primary outcome and the secondary outcomes was performed with a significance level of  $p < 0.05$

(two-tailed test). Due to multiple comparisons, a risk of false-positive results may inherently exist.

Results are presented as means ( $\pm$ SEM) or as medians (interquartile range) if normal distribution assumptions were not met as assessed by visual examination. AUC was calculated using the trapezoidal rule. Net AUC was calculated by subtracting area below baseline values from the AUC. A linear mixed effects model was used to evaluate differences in treatment effects between diets adjusted for body weight change for all variables reported, except body weight and BMI, for which a paired sample *t* test was applied. All linear mixed effects models included body weight change and an interaction between diet and period as fixed effects. To account for inter-participant variability caused by the paired design, participants were applied as random effects. Residuals were visually examined for linearity and normality. If appropriate, data were log transformed to meet model assumptions for the mixed effects model. Depending on the distribution of data, a paired sample *t* test or a Wilcoxon signed-rank test was used to evaluate differences between baseline circulating and imaging biomarkers. Baseline values were defined as means of the initial measurements at the beginning of the two CRHP and the two CD dietary treatment periods. Due to the cross-over design, the final measure of the first 6 week period was used as the baseline for the second 6 week period. Considering the low dropout rate (2 out of 30), only per-protocol analyses were carried out. All available data were included, i.e.  $n = 28$ , except for 24 h ambulatory blood pressure monitoring and hepatic and pancreatic fat fractions, which, due to technical failure and problems with diurnal urine sampling, were obtained in 27 participants only. Statistical analyses were performed by use of RStudio (Version 0.99.473; RStudio, Boston, MA, USA) and graphical presentations were made using GraphPad Prism (Version 7.02; GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

## Results

In addition to the primary outcome, we report on nine secondary and 27 exploratory outcomes, of which five secondary and 11 exploratory were significant at  $p < 0.05$ .

### Participants

Baseline characterisation of study participants and the study flow diagram are displayed in Table 1 and Fig. 1, respectively. All glucose-lowering, lipid-lowering and antihypertensive medications were stable at least 2 months prior to initiation of the study and remained unchanged throughout the study period (Table 1).

**Table 1** Baseline characteristics of study participants ( $n = 28$ )

Baseline characteristics	Value
Sex (male/female)	20/8
Age (years)	64 ( $\pm 7.7$ )
Duration of T2D (years)	7.0 ( $\pm 5.4$ )
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	30.1 ( $\pm 5.2$ )
Estimated daily TEE (MJ)	10.5 ( $\pm 1.6$ )
Diurnal systolic BP (mmHg)	125.8 ( $\pm 12.2$ )
Diurnal diastolic BP (mmHg)	77.1 ( $\pm 9.2$ )
Fasting plasma glucose (mmol/l)	9.4 ( $\pm 1.4$ )
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	59.6 ( $\pm 8.4$ )
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.6 ( $\pm 0.8$ )
Medication use	
Glucose-lowering medication	24
No glucose-lowering agents	4
1 glucose-lowering agent	15
2 glucose-lowering agents	6
3 glucose-lowering agents	3
>3 glucose-lowering agents	0
Biguanides	22
DPP-4 inhibitors	9
SGLT2 inhibitors	5
Lipid-lowering medication	20
Antihypertensive medication	16

Values are expressed as means ( $\pm$ SD) or  $n$

DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 s; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2; T2D, type 2 diabetes

### Baseline measurements

Except for fasting triacylglycerol ( $p = 0.01$ ), none of the circulating biomarkers, MRI- or spectroscopy-derived markers of fat content or anthropometric measurements differed between diets at baseline for each intervention period.

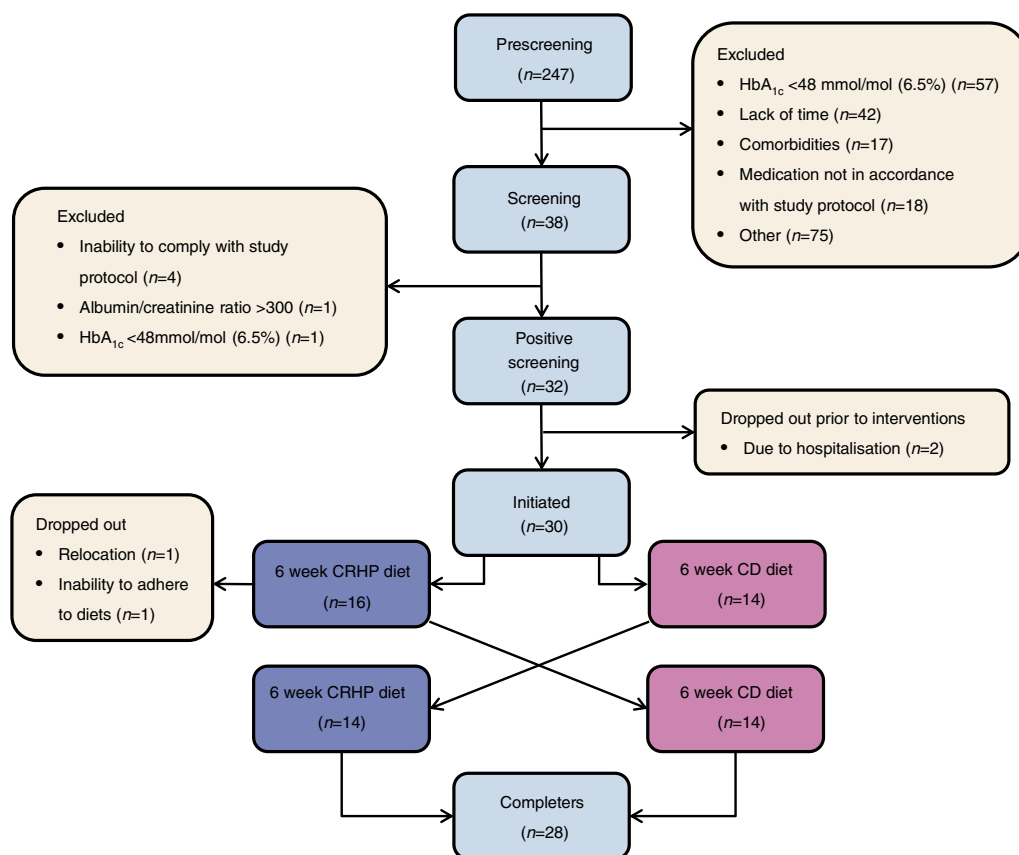
### Primary endpoint

**HbA<sub>1c</sub>** Compared with a CD diet, a CRHP diet reduced HbA<sub>1c</sub> ( $-6.2 \pm 0.8$  mmol/mol vs  $-0.75 \pm 1.0$  mmol/mol, corresponding to  $-0.6 \pm 0.1\%$  vs  $-0.1 \pm 0.1\%$ ;  $p < 0.001$ ) (Table 2, Fig. 2).

### Secondary endpoints

#### Fasting glucose and postprandial glucose excursions

Compared with a CD diet, a CRHP diet reduced fasting plasma glucose ( $-0.71 \pm 0.20$  mmol/l vs  $0.03 \pm 0.23$  mmol/l;  $p < 0.05$ ; Table 2). When participants were subjected to a meal challenge after 6 weeks of treatment, a CRHP diet reduced postprandial plasma glucose AUC and net AUC by 19.4% and 59.7% (both  $p < 0.001$ ) as compared with a CD diet (Table 3, Fig. 3).



**Fig. 1** Study and participant flow diagram. Timerange from randomisation to initiation of intervention was 15–44 days vs 16–44 days for the CRHP vs CD diet

**Magnetic resonance** Compared with a CD diet, a CRHP diet reduced liver fat fraction ( $-2.4\%$  [ $-7.8\%$  to  $-1.0\%$ ] vs  $0.2\%$  [ $-2.3\%$  to  $0.9\%$ ];  $p < 0.01$ ; Fig. 4) and pancreatic fat fraction ( $-1.7\%$  [ $-3.5\%$  to  $0.6\%$ ] vs  $0.5\%$  [ $-1.0\%$  to  $2.0\%$ ];  $p < 0.05$ ). Changes in muscle fat fraction, VAT and SAT did not differ between diets (Table 2).

**Diurnal blood pressure measurements** Changes in systolic or diastolic 24 h blood pressure during CRHP and CD dietary therapy did not differ significantly between diets (Table 2).

### Exploratory endpoints

**Metabolic and lipid variables** Changes in fasting insulin, fasting C-peptide and HOMA-IR did not differ between diets (Table 2). Compared with a CD diet, a CRHP diet reduced fasting triacylglycerol ( $-0.43$  mmol/l [ $-0.77$  to  $-0.16$ ] vs  $0.12$  mmol/l [ $0.01$  to  $0.44$ ];  $p < 0.001$ ), total cholesterol ( $-0.44 \pm 0.10$  mmol/l vs  $0.00 \pm 0.10$  mmol/l;  $p < 0.05$ ) and non-HDL-cholesterol ( $-0.44 \pm 0.10$  mmol/l vs  $0.04 \pm 0.09$  mmol/l;  $p < 0.05$ ). Changes in LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, ApoA-1, ApoB, ApoA-1/ApoB ratio and fasting NEFA did not differ between diet interventions (Table 2).

**Mixed meal testing** Participants underwent mixed meal testing after each of the two 6 week diets. This meal challenge showed that the CRHP diet, when compared with the CD diet, reduced postprandial insulin AUC and net AUC by 8.0% and 11.4% (both  $p < 0.05$ ), postprandial C-peptide AUC and net AUC by 9.6% and 15.8% (both  $p < 0.05$ ), postprandial NEFA AUC and net AUC by 9.6% and 12.4% (both  $p < 0.05$ ), and postprandial triacylglycerol AUC by 30.3% ( $p < 0.001$ ). No difference was found in postprandial net triacylglycerol AUC between diets due to the difference in fasting value (Table 3, Fig. 3).

**Twenty-four-hour urinary excretion** Twenty-four-hour urinary urea excretion was measured as a marker of compliance of protein intake and was 82% higher on a CRHP diet compared with a CD diet ( $p < 0.001$ ). This corresponded to the 79.4% higher protein content of the CRHP diet. No differences between CRHP and CD diets were found in 24 h urinary glucose excretion, albumin excretion or albumin/creatinine ratio (Table 3).

**Anthropometric measurements** Changes in body weight, BMI or waist circumference during CRHP and CD dietary treatment did not differ between diets (Table 2).

**Table 2** Effects of CRHP and CD dietary treatment

Variable	CRHP diet		CD diet		Between diets	
	Baseline <sup>a</sup>	Treatment effect	Baseline <sup>a</sup>	Treatment effect	<i>n</i>	<i>p</i> value
Metabolic variables						
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	57.6 (±1.5)	-6.2 (±0.8)	55.4 (±1.7)	-0.8 (±1.0)	28	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)	7.4 (±0.1)	-0.6 (±0.1)	7.2 (±0.2)	-0.1 (±0.1)	28	<0.001
Fasting glucose (mmol/l)	9.04 (±0.10)	-0.71 (±0.20)	8.76 (±0.30)	0.03 (±0.23)	28	<0.05
Fasting insulin (pmol/l)	62.6 (46.7 to 110.0)	-0.9 (-16.4 to 11.4)	62.1 (42.1 to 106.4)	3.7 (-7.0 to 20.8)	28	0.296
Fasting C-peptide (pmol/l)	966.1 (±64.6)	-22.6 (±32.2)	919.0 (±58.3)	17.2 (±23.7)	28	0.443
HOMA2-IR	2.4 (1.9 to 3.0)	0.0 (-0.3 to 0.2)	2.4 (1.8 to 3.0)	-0.1 (-0.4 to 0.3)	28	0.996
Magnetic resonance						
Liver fat fraction (%)	5.8 (2.1 to 12.5)	-2.4 (-7.8 to -1.0)	3.3 (1.4 to 8.7)	0.2 (-2.3 to 0.9)	27	<0.01
Pancreas fat fraction (%)	6.1 (4.5 to 13.1)	-1.7 (-3.5 to 0.6)	4.5 (3.1 to 13.0)	0.5 (-1.0 to 2.0)	27	<0.05
Muscle fat fraction (%)	4.6 (±0.5)	-0.5 (±0.4)	4.3 (±0.4)	0.6 (±0.4)	28	0.192
SAT (cm <sup>3</sup> )	218.5 (±18.4)	-6.6 (±3.0)	220.3 (±18.9)	-7.9 (±3.9)	28	0.832
VAT (cm <sup>3</sup> )	277.4 (±21.7)	-15.4 (±5.2)	273.1 (±23.0)	-6.8 (±4.5)	28	0.592
Diurnal BP						
Systolic BP (mmHg)	124.6 (±2.1)	-4.1 (±1.8)	123.4 (±2.4)	1.3 (±1.9)	27	0.109
Diastolic BP (mmHg)	76.4 (±1.7)	-2.9 (±1.0)	75.4 (±1.8)	0.2 (±1.1)	27	0.097
Lipid variables						
Fasting NEFA (mmol/l)	0.68 (0.56 to 0.87)	-0.09 (-0.20 to 0.05)	0.63 (0.54 to 0.80)	-0.05 (-0.17 to 0.02)	28	0.433
Fasting triacylglycerol (mmol/l)	1.46 (1.32 to 2.14)	-0.43 (-0.77 to -0.16)	1.34 (1.00 to 1.79)	0.12 (0.01 to 0.44)	28	<0.001
Total cholesterol (mmol/l)	3.80 (±0.19)	-0.44 (±0.10)	3.64 (±0.15)	0.00 (±0.10)	28	<0.05
LDL-cholesterol (mmol/l)	1.91 (±0.16)	-0.18 (±0.08)	1.88 (±0.13)	-0.09 (±0.08)	28	0.874
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.07 (±0.04)	0.00 (±0.03)	1.09 (±0.04)	-0.04 (±0.02)	28	0.211
Non-HDL-cholesterol (mmol/l)	2.73 (±0.19)	-0.44 (±0.10)	2.55 (±0.15)	0.04 (±0.09)	28	<0.05
ApoA-1 (g/l)	1.34 (±0.04)	-0.06 (±0.03)	1.33 (±0.04)	-0.02 (±0.02)	28	0.702
ApoB (g/l)	0.84 (±0.04)	-0.09 (±0.02)	0.81 (±0.04)	-0.01 (±0.03)	28	0.088
ApoB/ApoA-1	0.64 (±0.04)	-0.05 (±0.02)	0.62 (±0.03)	0.00 (±0.02)	28	0.210
Anthropometric measurements						
Weight (kg)	88.4 (±3.6)	-1.4 (±0.2)	88.3 (±3.6)	-0.8 (±0.2)	28	0.071
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.4 (±1.0)	-0.5 (±0.1)	29.4 (±0.9)	-0.3 (±0.1)	28	0.070
Waist circumference (cm)	106.1 (±2.4)	-1.0 (±0.5)	106.2 (±2.4)	-0.3 (±0.6)	28	0.806

Descriptive statistics are presented as means (±SEM) or medians (interquartile range) of raw data

For all data, except body weight and BMI, a linear mixed effects model was used to evaluate weight change-adjusted differences in treatment effect between diets by contrasting joint effects of CRHP against CD diets. A paired sample *t* test was used to evaluate differences between diets in body weight and BMI

<sup>a</sup> Baseline is defined as the beginning of each dietary intervention period

## Adverse effects

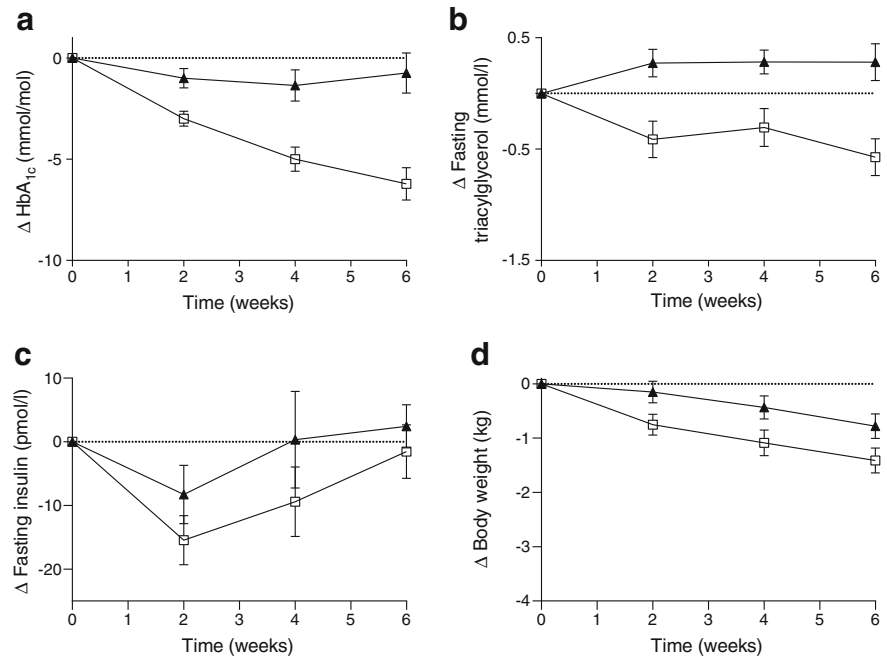
During the CRHP diet intervention, four participants suffered from constipation (one was treated with laxative), one was diagnosed with vitreous degeneration, one was diagnosed with paroxysmal atrial fibrillation, one showed symptoms of bursitis and two complained of sleep disturbances. During CD dietary treatment, one participant complained of sleep disturbances and two suffered from upper respiratory tract infections. Although the literature provides divergent results [21, 22], the higher number of participants suffering from

constipation in the CRHP group may relate to the lower content of dietary fibre in the CRHP diet, but other adverse effects seem unrelated to the intervention.

## Discussion

In this randomised controlled clinical dietary intervention study with 6 + 6 weeks of full food provision, the consumption of a CRHP diet reduced to a greater extent the primary outcome, HbA<sub>1c</sub>, than a CD diet, in addition to the following

**Fig. 2** Baseline adjusted change in (a) HbA<sub>1c</sub> (between diets,  $p < 0.001$ ), (b) fasting triacylglycerol (between diets,  $p < 0.001$ ), (c) fasting insulin (between diets,  $p = 0.296$ ) and (d) total fasting body weight (between diets,  $p = 0.071$ ) during 6 weeks of CRHP and CD treatment. All graphs are presented as means ( $\pm$ SEM). White squares, CRHP diet; black triangles, CD diet



pre-specified secondary outcomes: fasting plasma glucose, postprandial plasma glucose and hepatic and pancreatic fat content. Remaining secondary outcomes, i.e. 24 h blood pressure, muscle adipose tissue, VAT or SAT, revealed no differences between diets. As exploratory analyses, we found that a

CRHP diet lowered total cholesterol, non-HDL-cholesterol and fasting triacylglycerol to a greater extent than a CD diet, indicating improved atherogenic lipid profile following carbohydrate restriction. However, these findings must be interpreted with caution due to their exploratory nature.

**Table 3** Postprandial responses to MMTs and assessment of diurnal urinary biomarkers

Variable	CRHP diet End of treatment	CD diet End of treatment	Between diets	<i>n</i>	<i>p</i> value
Postprandial variables <sup>a</sup>					
Glucose AUC (mmol/l × 240 min)	9.58 ( $\pm$ 0.29)	11.89 ( $\pm$ 0.43)		28	<0.001
Glucose net AUC (mmol/l × 240 min)	1.25 ( $\pm$ 0.20)	3.10 ( $\pm$ 0.25)		28	<0.001
Insulin AUC (pmol/l × 240 min)	239 (183 to 356)	260 (174 to 364)		28	<0.05
Insulin net AUC (pmol/l × 240 min)	173 (128 to 239)	195 (112 to 273)		28	<0.05
C-peptide AUC (pmol/l × 240 min)	2279 ( $\pm$ 137)	2521 ( $\pm$ 185)		28	<0.05
C-peptide net AUC (pmol/l × 240 min)	1335 ( $\pm$ 97)	1585 ( $\pm$ 151)		28	<0.05
NEFA AUC (pmol/l × 240 min)	352 (302 to 378)	390 (295 to 483)		28	<0.05
NEFA net AUC (pmol/l × 240 min)	-248 (-348 to -182)	-220 (-318 to -130)		28	<0.05
Triacylglycerol AUC (mmol/l × 240 min)	1.45 ( $\pm$ 0.08)	2.09 ( $\pm$ 0.21)		28	<0.001
Triacylglycerol net AUC (mmol/l × 240 min)	0.22 ( $\pm$ 0.03)	0.33 ( $\pm$ 0.05)		28	0.109
24 h urine sample <sup>b</sup>					
Urea (mmol/24 h)	975.7 ( $\pm$ 58.8)	535.7 ( $\pm$ 27.5)		27	<0.001
Glucose (mmol/24 h)	1.3 (0.7 to 42.6)	5.7 (1.1 to 132.1)		27	0.165
Albumin (mg/24 h)	8.7 (2.2 to 18.4)	11.1 (2.9 to 22.8)		27	0.305
Albumin/Creatinine (mg/g)	4.8 (1.6 to 10.8)	7.1 (2.1 to 12.5)		27	0.262

Data are presented as means ( $\pm$ SEM) or medians (interquartile range)

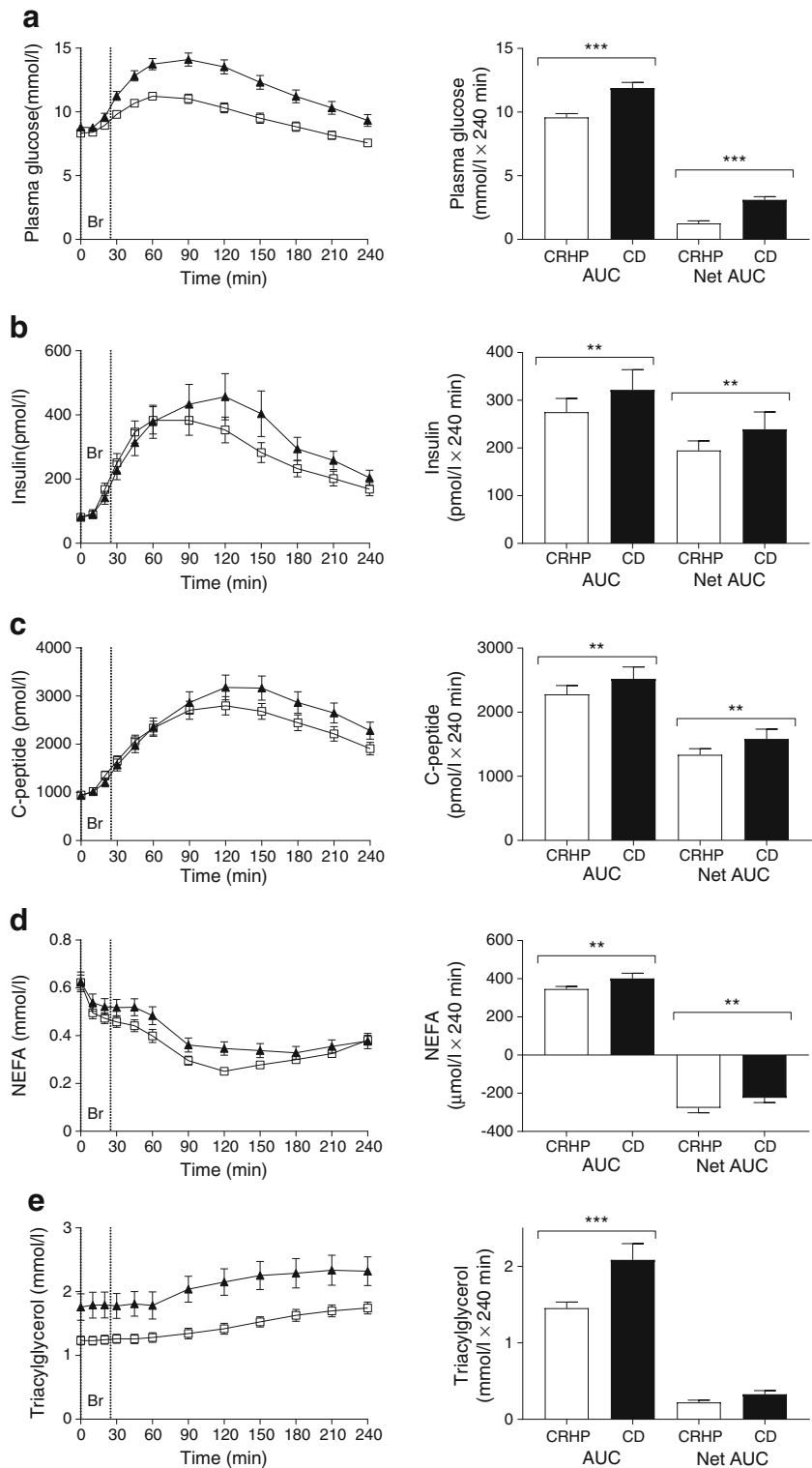
For all data a linear mixed effects model was used to evaluate weight change-adjusted differences in treatment effect between diets

<sup>a</sup> Postprandial variables derived from mixed meal testing comparing a solid CRHP diet to a solid CD diet after 6 weeks of CRHP and CD dietary treatment, respectively

<sup>b</sup> Twenty-four-hour urinary biomarkers were assessed after 4 weeks of CRHP and CD dietary treatment

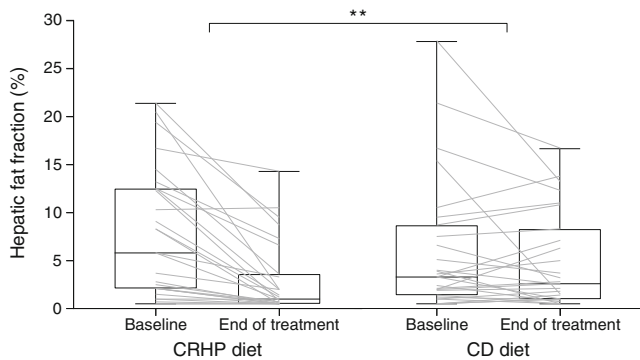
**Fig. 3** Postprandial responses to a CRHP diet and a CD diet.

Postprandial (a) plasma glucose, (b) insulin, (c) C-peptide, (d) NEFA and (e) triacylglycerol excursions during a 4 h MMT on a CD and a CRHP breakfast (Br) after 6 weeks on dietary treatment. All graphs and AUC/net AUC bars are presented as means ( $\pm$ SEM). Between-diet differences were evaluated by a linear mixed effects model;  $**p < 0.01$ ,  $***p < 0.001$ . White squares, CRHP diet; black triangles, CD diet



In agreement with previous findings [7–9], postprandial plasma glucose was significantly lower on a CRHP diet as compared with a CD diet, which was in part explained by the dose–response relationship between dietary carbohydrates and glucose excursions. Recently, we demonstrated that a

CRHP diet acutely reduced postprandial blood glucose level and insulinaemia in individuals with type 2 diabetes [9]. Although the applied MMT method is unsuitable to address changes or adaptations to study diets over time, the present findings confirm that the effect, i.e. the reduction in



**Fig. 4** Changes in hepatic fat content. Data are presented as medians (interquartile range) with spaghetti-diagrams to present individualised changes in the hepatic fat fraction. The line within each box represents the median, and the top and bottom of the box represent the 75th and 25th percentiles, respectively. The whiskers indicate the maximum and minimum values. The between-diet difference was evaluated by a linear mixed effects model; \*\* $p < 0.01$

postprandial blood glucose level and insulinaemia, is maintained after 6 weeks of a highly controlled CRHP dietary treatment. Importantly, postprandial glycaemia, compared with fasting glycaemia, contributes relatively more to HbA<sub>1c</sub> in individuals with well-controlled type 2 diabetes [23]. As no differences between diets were found in HOMA-IR, and only a modest decrease in fasting plasma glucose was observed on the CRHP diet, the reduction in HbA<sub>1c</sub> may primarily be due to a persistent reduction in postprandial blood glucose level during the CRHP dietary treatment. Yet, other mechanisms may contribute to the improved glycaemic control on the CRHP diet, e.g. the relatively higher content of monounsaturated fatty acids [24] and specific food items such as dairy products, nuts, etc. [25, 26]. We further speculate that the higher content of fat in the CRHP diet may slow the rate of gastric emptying and, in turn, decrease the rate of glucose delivery to the circulation.

Our study is in line with a growing body of evidence supporting the short-term beneficial effect of carbohydrate restriction on glycaemic control [27, 28]. However, inconclusive results exist regarding the long-term effects of such lower-carbohydrate diets [29–31]. Low compliance to adhere to various study diets in longer-term studies may have played a central role in the absence of significant effects. In the present study, the duration of food provision was limited to 6 weeks, which was not an adequate time to achieve steady state for changes in HbA<sub>1c</sub>. However, in contrast to the CD diet, the CRHP diet gradually reduced mean HbA<sub>1c</sub> by 6.2 mmol/mol (0.6%), suggesting that HbA<sub>1c</sub> may be even further reduced over a longer diet period. In this context, the UK Prospective Diabetes Study found that a 10 mmol/mol (~1%) reduction in HbA<sub>1c</sub> over 10 years significantly decreased the risk of microvascular complications in individuals with type 2 diabetes [32]. Hence, the demonstrated decrement in HbA<sub>1c</sub> in relation to full CRHP food provision is most likely of clinical relevance.

Individuals with type 2 diabetes are at high risk of CVD and hypertension, and lipid disturbances are recognised to play a significant role in the development and progression of CVD [33]. We found that a CRHP diet improved blood lipids towards a less atherogenic profile by reducing total cholesterol, fasting triacylglycerol and non-HDL-cholesterol. However, blood lipid analyses were exploratory only and long-term studies are needed to reproduce these findings and to evaluate whether a CRHP diet will eventually affect the risk of both micro- and macrovascular complications.

Studies have reported that hepatic de novo lipogenesis is elevated in hyperinsulinaemic individuals [34, 35] and in individuals consuming a low-fat high-carbohydrate diet [35]. In the present study, a moderate reduction in dietary carbohydrate induced a substantial decrease in postprandial glucose and insulin concentrations and a concomitant decline in the hepatic fat fraction. Together, these findings indicate that the present shift in macronutrient composition may modulate the rate of de novo lipogenesis and subsequently reduce the hepatic fat fraction.

An elevated supply of fatty acids to the liver is considered essential for hepatic fat accumulation [36]. The reduction in fasting and postprandial triacylglycerol concentrations during the CRHP diet may result from reduced de novo lipogenesis due to the persistent reduction in insulin excursions. Moreover, lipoprotein lipase (LPL) is activated by insulin to promote hydrolysis of dietary-derived chylomicrons and triacylglycerol-rich lipoproteins, subsequently leading to a ‘spill-over’ of fatty acids, which thereby contributes to the circulating NEFA pool [37]. Thus, a reduction in de novo lipogenesis and the lower NEFA levels may both contribute to lower the hepatic fat fraction found following the CRHP diet. Population-based studies suggest the <sup>1</sup>H-MRS cut-off value for hepatic steatosis to be 5.6% [38]. However, newer data based on the correlation between liver biopsies and proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) suggest that a lower cut-off value of approximately 1.8–3.0% is more appropriate [39, 40]. Irrespective of the defined upper limit of hepatic steatosis, all participants with steatosis (except one) showed a decrease in liver fat content on the CRHP intervention (Fig. 4). As steatosis has previously been linked to an attenuated ability to suppress endogenous glucose production [41], the observed decrease in liver fat content on the CRHP diet may also improve glucose homeostasis.

No clear consensus exists regarding the pathophysiological aspects and clinical implications of fat accumulation in the pancreas [42, 43]. In the present study, a CRHP diet was found to decrease pancreatic fat content as compared with a CD diet, but whether the reduction in pancreatic fat is mechanistically related to the improved glucose metabolism is yet to be clarified.

The safety of substituting dietary carbohydrates with fat and proteins is debated [44, 45]. A large prospective cohort

study, performed in mainly non-diabetic individuals, concluded that substituting carbohydrates with animal protein and fat was associated with an increased all-cause mortality [46], but a lower mortality risk was found when carbohydrates were substituted for plant protein and fat, emphasising that food sources may be pivotal [46]. However, these associations should be interpreted with caution as the causality cannot be established by observational studies.

High-protein diets have been proposed to have potential deleterious effect on renal function [47]. A meta-analysis of randomised controlled trials found that low-protein diets improved GFR in individuals with diabetic nephropathy [48]. In the present study, the two diets did not affect 24 h urinary albumin excretion or albumin/creatinine ratio. This finding is consistent with previous studies investigating the long-term effect of low-carbohydrate, high-protein diets on renal markers in individuals with type 2 diabetes without overt kidney disease [49, 50].

Among the limitations of this study are the unblinded design, the short duration of intervention, the sex imbalance and the lack of objective quantification of physical activity level. The study was designed to address numerous endpoints (ESM Table 2). As stated, this possesses an important limitation due to multiplicity and the risk of false-positive findings. Hence, secondary, and especially exploratory, endpoints must be interpreted with caution and further studies are warranted to reproduce and confirm our present findings. We chose not to use a washout period between the two 6 week periods. There were several reasons for this. First, HbA<sub>1c</sub> reflects the average glucose level over the previous 2–3 months, and to obtain equilibrium on HbA<sub>1c</sub> a similar washout period is required. Second, the participants' eating habits during a washout period might be influenced by the first study period. This could, subsequently, influence baseline values of the second study period. Third, we wanted to minimise the dropout rate by reducing the already very large burden of the study for the participants. The strengths of the present study were the low dropout rate, the equal control of body weight in the two diet groups and the high adherence to study diets ensured by full meal provision and close surveillance of study participants. Moreover, compliance was confirmed by quantification of 24 h urinary urea excretion.

In conclusion, we found that a CRHP diet, as compared with a CD diet, decreased hepatic and pancreatic fat content and improved glycaemic control in well-controlled participants with type 2 diabetes during 6 weeks of food provision and stable body weight conditions. This calls for future studies to elucidate the long-term beneficial effects and feasibility of CRHP diets in a real-life setting.

**Acknowledgements** The authors sincerely thank the study participants for their efforts in making this study possible. Further, we thank the kitchen personnel at the Department of Nutrition, Exercise and Sports,

University of Copenhagen. Preliminary results from the present study were presented by MJS and AS as poster presentations at the 77th Scientific Session of the ADA, 2017, and at the 54th Annual Meeting of the EASD, 2018.

**Data availability** Data may be shared upon reasonable request and approval by the Danish Data Protection Agency.

**Funding** The study was funded by grants from: Arla Food for Health; the Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen; the Department of Clinical Medicine, Aarhus University; the Department of Nutrition, Exercise and Sports, University of Copenhagen; and Copenhagen University Hospital, Bispebjerg. Dietary ingredients were partly provided by Arla Foods, JAN Import A/S, Royal Greenland and Danish Crown. The study sponsors, Arla Food for Health, Arla Foods, JAN Import A/S, Royal Greenland and Danish Crown, were informed, but not involved in the design of the study; the collection, analysis, and interpretation of data; writing the report; or the decision to submit the report for publication. Co-authors from the University of Copenhagen and Aarhus University were involved in the study, as detailed in the contribution statement.

**Duality of interest** AA is a member of advisory boards/consultant for: BioCare Copenhagen, Denmark; the Dutch Beer Institute, the Netherlands; Gelesis, USA; Groupe Éthique et Santé, France; McCain Foods Limited, USA; Navamedic, Denmark; Novo Nordisk, Denmark; Pfizer, USA; Saniona, Denmark; Weight Watchers, USA; and is a recipient of travel grants and honoraria as speaker for a wide range of Danish and international concerns. AA is co-owner and a member of the board of the consultancy company Dentacom ApS, Denmark; co-founder and co-owner of UCPH spin-outs Mobile Fitness A/S, Flaxslim ApS and Personalized Weight Management Research Consortium ApS (Glucodiet.dk). AA is co-inventor of a number of patents owned by UCPH, in accordance with Danish law. AA is co-author of a number of diet and cookery books, including books on personalised diet. AA is not an advocate or activist for specific diets, and is not strongly committed to any specific diet, e.g. veganism, Atkins diet, gluten-free diet, high-animal protein diet or dietary supplements. TML is an advisor for 'Sense' diet programme. None of the other authors have conflicts of interest to declare.

**Contribution statement** MJS and AS conducted the study, acquired and analysed the data, and drafted the manuscript. ADP and MNT contributed to acquisition of data. EC produced and analysed magnetic resonance data and contributed to drafting of the manuscript. AA, JF, JJH, HST, SM and TML contributed to the conception and the design of the study and contributed to the production and the interpretation of data. In addition, TML supervised the food production and distribution. SBH and TK conceived and designed the study, obtained funding, supervised the study and contributed to interpretation of data. TK is the guarantor of the manuscript. All authors critically reviewed the manuscript and approved the version to be published.

## References

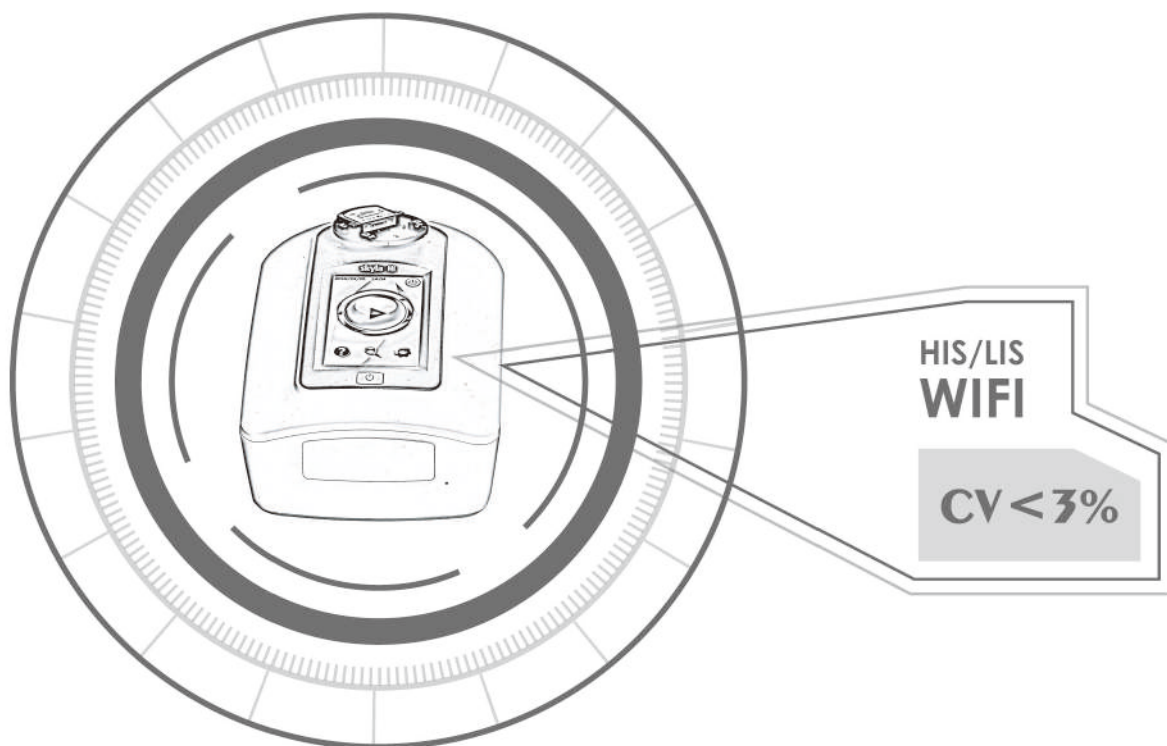
1. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S (2014) Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 383(9922):1068–1083. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62154-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62154-6)
2. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K et al (2004) Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 14(6):373–394. [https://doi.org/10.1016/S0939-4753\(04\)80028-0](https://doi.org/10.1016/S0939-4753(04)80028-0)



3. Ajala O, English P, Pinkney J (2013) Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 97(3):505–516. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042457>
4. American Diabetes Association (2018) Lifestyle management: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1):S38–S50. <https://doi.org/10.2337/dc18-S004>
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al (2018) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 61(12):2461–2498. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
6. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM et al (2012) Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 35(2):434–445. <https://doi.org/10.2337/dc11-2216>
7. Nuttall FQ, Schweim K, Hoover H, Gannon MC (2008) Effect of the LoBAG30 diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Br J Nutr* 99(3):511–519. <https://doi.org/10.1017/S0007114507819155>
8. Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki AL, Chen YD, Reaven GM (1987) Deleterious metabolic effects of high-carbohydrate, sucrose-containing diets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 82(2):213–220. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90058-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90058-1)
9. Samkani A, Skytte MJ, Kandel D et al (2018) A carbohydrate-reduced high-protein diet acutely decreases postprandial and diurnal glucose excursions in type 2 diabetes patients. *Br J Nutr* 119(8):910–917. <https://doi.org/10.1017/S0007114518000521>
10. Samkani A, Skytte MJ, Anholm C et al (2018) The acute effects of dietary carbohydrate reduction on postprandial responses of non-esterified fatty acids and triglycerides: a randomized trial. *Lipids Health Dis* 17(1):295. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0953-8>
11. Cusi K, Sanyal AJ, Zhang S et al (2017) Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) prevalence and its metabolic associations in patients with type 1 diabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 19(11):1630–1634. <https://doi.org/10.1111/dom.12973>
12. Hashimoto E, Taniai M, Tokushige K (2013) Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *J Gastroenterol Hepatol* 28(Suppl 4):64–70. <https://doi.org/10.1111/jgh.12271>
13. Targher G, Bertolini L, Rodella S et al (2007) Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 30(8):2119–2121. <https://doi.org/10.2337/dc07-0349>
14. American Diabetes Association (2018) Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Suppl 1):S13–S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
15. Nielsen S, Hensrud DD, Romanski S, Levine JA, Burguera B, Jensen MD (2000) Body composition and resting energy expenditure in humans: role of fat, fat-free mass and extracellular fluid. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(9):1153–1157. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801317>
16. Bingham SA (2003) Urine nitrogen as a biomarker for the validation of dietary protein intake. *J Nutr* 133(Suppl 3):921S–924S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.3.921S>
17. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18(6):499–502
18. Chabanova E, Fonvig CE, Bojsøe C, Holm JC, Thomsen HS (2017) <sup>1</sup>H MRS assessment of hepatic fat content: comparison between normal- and excess-weight children and adolescents. *Acad Radiol* 24(8):982–987. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.02.010>
19. Chabanova E, Bille DS, Thisted E, Holm JC, Thomsen HS (2012) MR spectroscopy of liver in overweight children and adolescents: investigation of <sup>1</sup>H T<sub>2</sub> relaxation times at 3T. *Eur J Radiol* 81(5):811–814. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.02.017>
20. Fonvig CE, Bille DS, Chabanova E, Nielsen TR, Thomsen HS, Holm JC (2012) Muscle fat content and abdominal adipose tissue distribution investigated by magnetic resonance spectroscopy and imaging in obese children and youths. *Pediatr Rep* 4(1):e11. <https://doi.org/10.4081/pr.2012.e11>
21. Yang J, Wang HP, Zhou L, Xu CF (2012) Effect of dietary fiber on constipation: a meta analysis. *World J Gastroenterol* 18(48):7378–7383. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i48.7378>
22. Ho KS, Tan CY, Mohd Daud MA, Seow-Choen F (2012) Stopping or reducing dietary fiber intake reduces constipation and its associated symptoms. *World J Gastroenterol* 18(33):4593–4596. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i33.4593>
23. Monnier L, Colette C (2006) Contributions of fasting and postprandial glucose to hemoglobin A1c. *Endocr Pract* 12(Suppl 1):42–46. <https://doi.org/10.4158/EP.12.S1.42>
24. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G (2011) Effects of mono-unsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 58(4):290–296. <https://doi.org/10.1159/000331214>
25. Soedamah-Muthu SS, de Goede J (2018) Dairy consumption and cardiometabolic diseases: systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Curr Nutr Rep* 7(4):171–182. <https://doi.org/10.1007/s13668-018-0253-y>
26. Josse AR, Kendall CW, Augustin LS, Ellis PR, Jenkins DJ (2007) Almonds and postprandial glycemia—a dose-response study. *Metabolism* 56(3):400–404. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.10.024>
27. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH et al (2014) A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care* 37(11):2909–2918. <https://doi.org/10.2337/dc14-0845>
28. Yamada Y, Uchida J, Izumi H et al (2014) A non-calorie-restricted low-carbohydrate diet is effective as an alternative therapy for patients with type 2 diabetes. *Intern Med* 53(1):13–19. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.53.0861>
29. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H (2018) Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr* 108(2):300–331. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy096>
30. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A (2017) Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 5(1):e000354. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000354>
31. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L (2017) Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 131:124–131. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.006>
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352(9131):837–853
33. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O (2003) Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5):383–393. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021778>
34. Pramfalk C, Pavlides M, Banerjee R et al (2016) Fasting plasma insulin concentrations are associated with changes in hepatic fatty acid synthesis and partitioning prior to changes in liver fat content in healthy adults. *Diabetes* 65(7):1858–1867. <https://doi.org/10.2337/db16-0236>

35. Schwarz JM, Linfort P, Dare D, Aghajanian K (2003) Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 77(1):43–50. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.1.43>
36. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ (2005) Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 115(5):1343–1351. <https://doi.org/10.1172/JCI23621>
37. Miles JM, Nelson RH (2007) Contribution of triglyceride-rich lipoproteins to plasma free fatty acids. *Horm Metab Res* 39(10):726–729. <https://doi.org/10.1055/s-2007-990273>
38. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D et al (2005) Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 288(2):E462–E468. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00064.2004>
39. van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ et al (2010) Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved <sup>1</sup>H MR spectroscopy. *Radiology* 256(1):159–168. <https://doi.org/10.1148/radiol.10091790>
40. Nasr P, Forsgren MF, Ignatova S et al (2017) Using a 3% proton density fat fraction as a cut-off value increases sensitivity of detection of hepatic steatosis, based on results from histopathology analysis. *Gastroenterology* 153(1):53–55. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.03.005>
41. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM et al (2002) Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 87(7):3023–3028. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8638>
42. Begovatz P, Koliaki C, Weber K et al (2015) Pancreatic adipose tissue infiltration, parenchymal steatosis and beta cell function in humans. *Diabetologia* 58(7):1646–1655. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3544-5>
43. Heni M, Machann J, Staiger H et al (2010) Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes Metab Res Rev* 26(3):200–205. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1073>
44. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A et al (2015) Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 31(1):1–13. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.011>
45. Brouns F (2018) Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr* 57(4):1301–1312. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1636-y>
46. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S et al (2018) Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health* 3(9):e419–e428. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30135-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30135-X)
47. Marckmann P, Osther P, Pedersen AN, Jespersen B (2015) High-protein diets and renal health. *J Ren Nutr* 25(1):1–5. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.06.002>
48. Nezu U, Kamiyama H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S (2013) Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 3(5):e002934. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002934>
49. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND et al (2015) Long-term effects of a very low carbohydrate compared with a high carbohydrate diet on renal function in individuals with type 2 diabetes: a randomized trial. *Medicine* 94(47):e2181. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002181>
50. Tay J, Thompson CH, Luscombe-Marsh ND et al (2018) Effects of an energy-restricted low-carbohydrate, high unsaturated fat/low saturated fat diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet in type 2 diabetes: a 2-year randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 20(4):858–871. <https://doi.org/10.1111/dom.13164>

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



小体积, 大功能



阳普医疗糖化血红蛋白HbA1c检测

广州阳普医疗科技股份有限公司出版  
仅供阳普医疗内部使用。  
本刊所转载及翻译文章, 版权属原作者及  
阳普医疗所有, 请勿用于其他用途!

医学  
拾萃

# IMPROVE REVIEW

 广州阳普醫療科技股份有限公司  
IMPROVE GUANG ZHOU IMPROVE MEDICAL INSTRUMENTS CO.,LTD

地址：广州市经济技术开发区科学城开源大道102号

服务热线：400-130-0030

电话：+86 20-3231-2666

传真：+86 20-3231-2667

网站：[www.improve-medical.com](http://www.improve-medical.com)

邮编：510530