

糖尿病醫學新知-期刊摘錄

林佳璇 營養師

李洮俊診所

題目：Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits Against the Risks

生酮飲食與慢性病：利弊權衡

作者：Crosby L., Davis B., Joshi S., Jardine M., Paul J., Neola M and Barnard N.D.

出處：Frontiers in Nutrition, 2021;8:702802

<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.702802>

前言

生酮飲食是最近很熱門的話題，尤其是提到減重飲食，大家一定都會聯想到生酮飲食。生酮飲食通常指的是飲食中的醣類很低、適量的蛋白質及大量的脂肪，這種飲食的目的是為了讓身體產生酮體做為神經細胞及其他不能直接代謝脂肪酸的細胞的能量來源。

在過去研究中的生酮飲食其組成比例各有不同，如表 1 所示。典型的生酮飲食通常是在醫療監控下的極低醣類飲食，其脂肪與另兩者營養素(碳水化合物和蛋白質)的比例為 4:1 或 3:1⁽¹⁾。而研究中比較常用的生酮飲食方式為醣類限制每天 <50 克⁽²⁾。而低醣飲食則是指醣類攝取量小於每天建議最小量 130 克⁽³⁾，但這種飲食方式可能不會產生酮體。

而本篇文章為綜述生酮飲食對慢性病的利弊關係，及可能對健康造成的長期影響。

TABLE1 Macronutrient composition of ketogenic diets

Diet	%Energy from fat	%Energy from carbohydrate	%Energy from protein
“Classic” ketogenic (4:1)	90	2-4	6-8
“Classic” ketogenic (3:1)	85-90	2-5	8-12
Modified Atkins diet	60-65	5-10	25-35
Ketogenic, general (<50g carbohydrate)	70-80	<10	~10
Low-carbohydrate (<130g carbohydrate)	Varies	10-25	Varies

營養代謝的效果

經過長時間的禁食後，某些組織例如肌肉可以直接代謝脂肪組織所釋出的游離脂肪酸，而肝臟會將這些脂肪酸轉換成酮體，這可以取代葡萄糖用來提供神經細胞的能量來源。蛋白質的利用也會因為生酮飲食而有所改變，身體會盡量把最多的蛋白質用於糖質新生，而將最少量的蛋白質分配於作為組織修復。

飲食質量的影響

嚴格的醣類限制通常會減少水果、蔬菜、全穀及豆類的攝取，這可能會缺乏一些維生素(如：維生素 B1、葉酸、維生素 A、維生素 E 及維生素 B6)、礦物質(如：鈣、鎂、鐵及鉀)及纖維⁽⁴⁾。如果沒有額外補充營養素，低醣飲食會有明顯營養缺乏的風險。研究指出，即使在選擇營養豐富食物的情況下，4:1 的生酮飲食也會有多種微量營養素不足的情形，通常會缺乏維生素 K、亞麻酸及除了維生素 B12 的其他水溶性維生素⁽⁵⁾。而我們都知道纖維不只是維持腸道健康所必須，也有助於腸道微生物產生短鏈脂肪酸，以增加營養吸收、改善免疫功能及抗氧化作用等⁽⁶⁾。但是生酮飲食的纖維含量通常很低，就會不利於上述的腸道健康。

對癲癇症的影響

生酮飲食對癲癇症是有好處的。雖然大部分的人都可以透過藥物治療降低癲癇症發作，但有 3 成的人對藥物沒有反應，而約有 1/3 至 1/2 的對藥物反應不佳的病人可以透過生酮飲食降低 50% 的癲癇症發作頻率⁽⁷⁾。

對肥胖的影響

生酮飲食對減輕體重是有效果的。在 2020 年發表的 meta-analysis 的文獻中，共有 6499 的受試者，為期 6-12 個月，相較於低脂飲食(脂肪占總熱量 <30%)，低醣飲食(醣類占總熱量 <40%)可以減輕較多體重⁽⁸⁾。

有學者認為生酮飲食可能是因為食慾下降而減輕體重⁽⁹⁾，但也有其他研究指出低脂純素的飲食(脂肪占總熱量 10%)抑制食慾的效果比生酮飲食更好⁽¹⁰⁾。研究中比較以動物性來源的生酮飲食(10%醣類、76%脂肪)和以植物性來源的低脂飲食(75%醣類、10%脂肪)，結果發現低脂植物性飲食相較於生酮飲食減少了 689 大卡的熱量攝取，但是在饑餓感及滿意度並無差異，表示低脂植物性飲食比生酮飲食更能減低食慾。而兩種飲食都可以減輕體重，但生酮飲食大多減少的是脂肪以外的體重⁽¹⁰⁾。這與 2016 年發表的研究相似，針對 17 位肥胖男性給予 4 週基本飲食(50%醣類、35%脂肪、15%蛋白質)與 4 週生酮飲食(5%醣類、80%脂肪、15%蛋白質)。生酮飲食開始執行的前兩週也都是減少脂肪以外的體重，像是水分及蛋白質。而執行 4 週的生酮飲食與後 2 週的基本飲食平均都減少 0.5 公斤脂肪，但是這些影響是否會產生長期後果目前仍未清楚⁽¹¹⁾。

對糖尿病的影響

對第一型糖尿病患者而言，生酮飲食會發生頻繁及嚴重的低血糖，且還會出現血脂異常而增加心血管事件風險⁽¹²⁾。此外，第一型糖尿病患者因為酮體增加而讓微血管、腎臟及肝臟等併發症的風險更高⁽¹³⁾。

而對第二型糖尿病患者來說，生酮飲食在短期內會抑制食慾、減輕體重及降低血糖⁽¹⁴⁾。但是這種限制醣類攝取而降低 HbA1c 的效果會在幾個月後就減少⁽¹⁵⁾，主要是因為這些好處可能都是來自於體重減輕，但隨著時間拉長，效果就會變得不明顯^(16,17)。在目前的關於生酮飲食對第二型糖尿病患者的研究中，其長期影響也不明確⁽¹⁷⁾。

由於生酮飲食主要來自於大量脂肪，包含家禽、家畜、魚類、蛋、起士，這

些食物可能富含飽和脂肪、膽固醇、促氧化劑(如血基質鐵)及發炎物質(如 N-glycolylneuraminic acid、內毒素)，皆與增加罹患糖尿病的風險有關；反之，蔬菜、水果、全穀及豆類這些與減少罹患糖尿病風險的食物在生酮飲食中幾乎都是吃不太到的^(18,19)。

對非酒精性脂肪肝、癌症及阿茲海默症的影響

過多的脂肪儲存在肝細胞中，會導致脂肪變性，可能進展為非酒精脂肪肝 (NAFLD)且增加肝癌的風險⁽²⁰⁾。而在流行病學的研究中，高飽和脂肪酸、反式脂肪、單糖、動物性蛋白質(特別是紅肉及加工肉)及低纖維飲食會增加 NAFLD 的風險^(20,21)，這樣的飲食型態也同樣會增加癌症及阿茲海默症的風險。而研究中可以降低罹患 NAFLD、癌症及阿茲海默症風險的食物如全穀類、蔬菜、水果等在生酮飲食的攝取量通常是少的⁽²²⁻²⁴⁾。

對心血管疾病、腎臟健康及懷孕的影響

透過任何方式的減輕體重會讓膽固醇減少約 2mg/dL/kg⁽²⁵⁾，但是低醣飲食例外。研究指出，健康成年人在生酮飲食 12 週後，可以減輕體重 3 公斤，但是 LDL-C 卻增加 35%⁽²⁶⁾。

強調高脂肪、動物性食物且只有少量攝取蔬菜及水果的生酮飲食會促進腎結石的形成，在兒科癲癇的文獻中常提到生酮飲食的潛在風險之一就是腎結石^(27,28)。且大量動物性蛋白質的攝取會增加蛋白尿及 CKD 的風險^(29,30)。而對 CKD 的病人而言，高蛋白生酮飲食會加速病人腎臟的惡化⁽³¹⁾。

而懷孕前執行低醣飲食會與嬰兒神經管缺陷的風險增加有關，即使使用葉酸補充劑也無法降低發生風險⁽³²⁾。除此之外，執行低醣富含動物性食物的飲食會增加 36% 妊娠糖尿病的風險，但如果是以蔬菜為主的低醣飲食則與妊娠糖尿病風險增加無關⁽³³⁾。

結論

整體來說，生酮飲食可降低某些對藥性反應不良的癲癇病人發作頻率，也可以減輕體重，但從長遠來看，或是與限制相同熱量的情況下，生酮飲食不一定比其他飲食方法對體重減輕更有效。生酮飲食也可以降低血糖，但效果通常會隨著時間而減弱。

生酮飲食與一些風險增加相關：會導致 LDL-C 上升，甚至可能急遽上升；此外，對孕婦來說，即使在補充葉酸的情況下，執行這種飲食可能會生出有神經管缺陷的嬰兒。生酮飲食可能也會增加慢性疾病的風險，因為飲食中的紅肉、加工肉及飽和脂肪與 CKD、心血管疾病、癌症、糖尿病及阿茲海默症風險增加有關，而對慢性病有保護作用的食物如蔬菜、水果、豆類及全穀在生酮飲食的攝取量都是比較少的。

目前對於生酮飲食仍缺乏長期的研究，以現有的證據來看，對大部分的人而言，生酮飲食對健康危害的風險是大於好處的。

讀後心得

從對生酮飲食的認知最一開始是因為用於癲癇症的飲食治療方式，但是近期在減重的議題上越來越熱門，也確實都有看到在減重上的效果。但仔細看生酮飲食的食物結構，不僅是與我們平常所建議的營養素比例相差甚遠，甚至連選擇的食物可能都是偏好於一些飽和脂肪含量高的食物，不免會擔心造成其他的慢性疾病。而本篇文獻很詳細的整理生酮飲食對不同慢性疾病的研究結果，就整體結果來說，短期生酮飲食或許有些有好處，但長期執行結果的影響仍然不是很明確，甚至是比較不利於健康的。因此，當我們在臨床上若遇到有個案需要執行生酮飲食的模式，一定要先全面評估個案的狀況，並且要明確的告知可能造成的後果，若真的要進行，在執行期間也必須要嚴格監測相關的生化指標及出現的症狀。



參考文獻

1. Roehl K, Sewak SL. Practice paper of the academy of nutrition and dietetics: classic and modified ketogenic diets for treatment of epilepsy. *J Acad Nutr Diet.* (2017) 117:1279–92. doi: 10.1016/j.jand.2017.06.006
2. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, Sikand G, Aspary KE, Soffer DE, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol.* (2019) 13:689–711.e1. doi: 10.1016/j.jacl.2019.08.003
3. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* (2013) 110:1178–87. doi: 10.1017/S0007114513000548
4. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res.* (2001) 9(Suppl. 1):1s–40s. doi: 10.1038/oby.2001.113
5. Zupec-Kania BA, Spellman E. An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract.* (2008) 23:589–96. doi: 10.1177/0884533608326138
6. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes.* (2019) 10:534. doi: 10.3390/genes10070534
7. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* (2018) 11:CD001903. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub4
8. Chawla S, Tessarolo Silva F, Amaral Medeiros S, Mekary RA, Radenkovic D. The effect of low-fat and low-carbohydrate diets on weight loss and lipid levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* (2020) 12:3774. doi: 10.3390/nu12123774
9. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr.* (2007) 86:276–84. doi: 10.1093/ajcn/86.2.276
10. Hall KD, Guo J, Courville AB, Boring J, Brychta R, Chen KY, et al. Effect of a plant-based, low-fat diet versus an animal-based, ketogenic diet on *ad libitum* energy intake. *Nat Med.* (2021) 27:344–53. doi: 10.1038/s41591-020-01209-1
11. Hall KD, Chen KY, Guo J, Lam YY, Leibel RL, Mayer LE, et al. Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *Am J Clin Nutr.* (2016) 104:324–33. doi: 10.3945/ajcn.116.133561

12. Leow ZZX, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabet Med.* (2018) 35:1258–63. doi: 10.1111/dme.13663
13. Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic Biol Med.* (2016) 95:268–77. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020
14. Saslow LR, Mason AE, Kim S, Goldman V, Ploutz-Snyder R, Bayandorian H, et al. An online intervention comparing a very low-carbohydrate ketogenic diet and lifestyle recommendations versus a plate method diet in overweight individuals with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* (2017) 19:e36. doi: 10.2196/jmir.5806
15. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data. *BMJ.* (2021) 372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743
16. Kosinski C, Jornayvaz FR. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies. *Nutrients.* (2017) 9:E517. doi: 10.3390/nu9050517
17. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr.* (2018) 57:1301–12. doi: 10.1007/s00394-018-1636-y
18. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* (2019) 179:1335–44. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2195
19. Jannasch F, Kröger J, Schulze MB. Dietary patterns and type 2 diabetes: a systematic literature review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr.* (2017) 147:1174–82. doi: 10.3945/jn.116.242552
20. Perdomo CM, Frühbeck G, Escalada J. Impact of nutritional changes on nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* (2019) 11:677. doi: 10.3390/nu11030677
21. Eslamparast T, Tandon P, Raman M. Dietary composition independent of weight loss in the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* (2017) 9:800. doi: 10.3390/nu9080800
22. Chiu TH, Lin MN, Pan WH, Chen YC, Lin CL. Vegetarian diet, food substitution, and nonalcoholic fatty liver. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* (2018) 30:102–9. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_109_17
23. Aune D, Giovannucci E, Boffetta P, Fadnes LT, Keum N, Norat T, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause

- mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* (2017) 46:1029–56. doi: 10.1093/ije/dyw319
24. Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, Letenneur L, Dartigues JF, Hejblum BP, et al. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology.* (2018) 90:e1979–88. doi: 10.1212/WNL.0000000000005607
25. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* (1992) 56:320–8. doi: 10.1093/ajcn/56.2.320
26. Kephart WC, Pledge CD, Roberson PA, Mumford PW, Romero MA, Mobley CB, et al. The three-month effects of a ketogenic diet on body composition, blood parameters, and performance metrics in CrossFit Trainees: a pilot study. *Sports.* (2018) 6:E1. doi: 10.3390/sports6010001
27. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, Neu AM, Docimo SG, Vining EP, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol.* (2000) 15:125–8. doi: 10.1007/s004670000443
28. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics.* (2009) 124:e300–4. doi: 10.1542/peds.2009-0217
29. Lin J, Hu FB, Curhan GC. Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2010) 5:836–43. doi: 10.2215/CJN.08001109
30. Haring B, Selvin E, Liang M, Coresh J, Grams ME, Petruski-Ivleva N, et al. Dietary protein sources and risk for incident chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Ren Nutr.* (2017) 27:233–42. doi: 10.1053/j.jrn.2016.11.004
31. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* (2017) 377:1765–76. doi: 10.1056/NEJMra1700312
32. Desrosiers TA, Siega-Riz AM, Mosley BS, Meyer RE. Low carbohydrate diets may increase risk of neural tube defects. *Birth Defects Res.* (2018) 110:901–9. doi: 10.1002/bdr2.1198
33. Bao W, Bowers K, Tobias DK, Olsen SF, Chavarro J, Vaag A, et al. Prepregnancy low-carbohydrate dietary pattern and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* (2014) 99:1378–84. doi: 10.3945/ajcn.113.082966