

指南与共识

生酮饮食干预2型糖尿病
中国专家共识(2019年版)Chinese expert consensus of ketogenic diet
intervention for type 2 diabetes (2019)

江波¹, 邹大进², 马向华³, 成兴波⁴, 鲁燕⁴, 陈莉明⁵, 保志军⁶,
徐向进⁷, 孙萍⁸, 唐伟⁹, 赖晓阳¹⁰, 陆卫平¹¹, 贾平平¹, 郭增清¹²,
朱翠凤¹³, 李增宁¹⁴, 张片红¹⁵, 郑锦峰¹⁶, 陈洁⁶, 陈秋霞¹⁷,
翁敏¹⁸, 赵绮华¹⁹, 刘建萍¹⁰, 陈春霞¹, 杨柳青¹

- (1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京, 100038; 2. 海军军医大学长海医院, 上海, 200433;
3. 江苏省人民医院, 江苏 南京, 210029; 4. 苏州大学附属第一医院, 江苏 苏州, 215006;
5. 天津医科大学代谢病医院, 天津, 300070; 6. 复旦大学附属华东医院, 上海, 200040;
7. 南京军区福州总医院, 福建 福州, 350025; 8. 山西医科大学第一医院, 山西 太原, 030001;
9. 江苏省省级机关医院, 江苏 南京, 210024; 10. 南昌大学第二附属医院, 江西 南昌, 330000;
11. 江苏省淮安市第一人民医院, 江苏 淮安, 223300; 12. 福建省肿瘤医院, 福建 福州, 350108;
13. 南方医科大学深圳医院, 广东 深圳, 518110; 14. 河北医科大学附属第一医院, 河北 石家庄, 050011;
15. 浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州, 310009; 16. 解放军东部战区总医院, 江苏 南京, 210002;
17. 浙江省衢州市柯城人民医院, 浙江 衢州, 324000; 18. 昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明, 650032;
19. 江苏省苏北人民医院, 江苏 扬州, 225001)

关键词: 2型糖尿病; 生酮饮食; 胰岛素抵抗; 代谢综合征; 低碳水化合物饮食; 胰岛β细胞

中图分类号: R 587.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)03-001-06 DOI: 10.7619/jcmp.201903001

1 中国2型糖尿病流行病学现状

近年来,中国的糖尿病患病率不断攀升,截至2013年,中国18岁及以上人群糖尿病患病率已达10.4%^[1],即13.8亿人口中有1.4亿糖尿病患者,位居全球第一,且仍有63%的糖尿病患者未得到确诊。

中国糖尿病患者的主要发病风险因素为肥胖、遗传、饮食和体力活动减少等,与其他国家地区类似,但妊娠合并糖尿病及青年糖尿病患病者日渐增多,且血糖控制更差。超重和肥胖人群的糖尿病患病风险显著增加,肥胖人群糖尿病患病率升高了2倍。2013年根据体质量指数(BMI)分层显示,中国BMI < 25 kg/m²者糖尿病患病率为7.8%, BMI为25 ~ < 30 kg/m²者患病率为15.4%, BMI ≥ 30 kg/m²者患病率为21.2%^[2]。

与欧美白种人群相比,包括中国人在内的东

亚2型糖尿病人群具有以下特点:患者餐后血糖升高更显著,胰岛素分泌代偿功能更差^[3-4]。

2 2型糖尿病的临床特征

根据世界卫生组织(WHO)1999年的糖尿病病因学分型体系,可将糖尿病分为4个大类,即1型糖尿病、2型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病(GDM)。

一项发表在*The Lancet Diabetes & Endocrinology*的最新研究中,研究者根据患者的BMI、糖尿病诊断年龄、糖化血红蛋白(HbA1C)、β细胞功能、胰岛素抵抗和糖尿病相关抗体的存在与否等6项指标将患者进行分类,比较了患者的疾病进展、并发症和治疗情况,最终确定了5种不同形式的糖尿病:①严重的自身免疫性糖尿病(相当于1999年WHO的糖尿病病因学分型体系的1型糖尿病),特点为胰岛素缺乏症和自身抗体的存在;

收稿日期: 2019-01-10 录用日期: 2019-01-26

执笔人: 鲁燕

② 严重的缺乏胰岛素的糖尿病,特点为年龄较小、胰岛素缺乏、代谢控制不良和最高的视网膜疾病风险,但没有自身抗体;③ 严重的胰岛素抵抗性糖尿病,特点为严重的胰岛素抵抗和较高的肾病风险;④ 轻度肥胖相关糖尿病,在肥胖个体中最常见;⑤ 轻度年龄相关糖尿病,在老年人中最常见^[5]。这种新的分型体系显示,2/3 的成人糖尿病都与肥胖相关。

2 型糖尿病的病理生理学特征为胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降(胰岛素抵抗)伴随胰岛β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少(或相对减少)^[2]。其中,肥胖的 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗更加明显,且往往合并其他代谢紊乱,如高血脂、高尿酸等,对于此类患者的血糖综合管理,应包括降血糖、降血压、调节血脂、抗血小板、控制体质量和改善生活方式等。对于体质量的管理,特别是减脂,尤为重要。

3 2 型糖尿病干预的重要性

2 型糖尿病患者长期的高血糖状态会导致全身大血管、微血管病变,累及心脏、肾脏、脑等器官,导致糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、卒中、心血管疾病、糖尿病神经病变等并发症。其中,糖尿病肾病为终末期肾脏疾病的首要原因,糖尿病视网膜病变为成人失明的首要原因,糖尿病神经病变为非外伤性远端截肢的首要原因,糖尿病患者的心血管死亡率和卒中发生率均较正常人增加 2~4 倍。

糖尿病并发症不仅危害患者的健康,也给家庭和社会带来沉重的经济负担,占用了大量的医疗资源。研究^[6]表明,中国 81.00% 的糖尿病相关医疗费被用来治疗各种并发症,2 型糖尿病合并微血管、大血管病变及同时合并两种病变的患者的年直接医疗费用分别是无并发症组的 3.18 倍、4.13 倍和 10.35 倍。因此,针对糖尿病患者进行干预,早发现、早治疗、早达标、延缓疾病的进展十分必要。

糖尿病缓解临床试验(DiRECT)是首个证实通过饮食和生活方式干预可实现 2 型糖尿病缓解并以此作为主要终点的随机试验。研究人群为 20~65 岁,过去 6 年内被诊断 2 型糖尿病的患者。研究结果显示,随访 12 个月时,24.0% 的干预组患者体质量下降 ≥ 15.0 kg,而对照组未观察到体质量下降超过 15.0 kg 的患者;干预组平均体质量下降 10.0 kg,对照组下降 1.0 kg($P <$

0.0001)。基于干预组体质量下降更为显著,其糖尿病缓解率达到 46.0%,而对照组糖尿病缓解率仅 4.0%。试验终点时,有 22.0% 参与者恢复到非糖尿病状态,停止服用抗糖尿病药物^[7]。该研究进一步证实,对 2 型糖尿病早期患者进行专业指导下的规范化体质量管理非常重要。

4 饮食干预和运动是 2 型糖尿病的首选干预方式

流行病学研究^[8-9]表明,肥胖、高热量饮食、体力活动不足是 2 型糖尿病的主要环境因素。多项随机对照研究^[10-11]显示,进行饮食干预和增加日常活动量能够大幅降低 2 型糖尿病发生风险,有效减轻体质量,降低心血管死亡和全因死亡风险。通过对糖耐量异常(IGT)患者进行生活方式的干预,能够有效降低其进展为 2 型糖尿病的风险,是针对 2 型糖尿病高危人群首选的干预方式,但目前中国人群对于体力活动和其他健康生活行为的干预仍不足^[12]。

《中国 2 型糖尿病膳食指南》^[13]提出,糖尿病患者的饮食要遵循平衡膳食的原则,在控制总能量的前提下调整饮食结构,满足机体对各种营养素的需求,并达到平稳控糖、降低血糖波动、预防糖尿病并发症的目的。糖尿病患者的运动应以中等强度、有氧运动为主,至少 3 次/周,不少于 20 min/次。目前,适用于糖尿病患者的膳食模式主要包括^[14]:① 低血糖指数膳食(LGI):以低血糖指数食物(血糖指数 ≤ 55)为主的膳食结构。常见的低血糖指数食物有紫米、糯米、黄豆、燕麦、干小麦粉等。② 低碳水化合物膳食(LCD):指碳水化合物的量小于日常热量摄入总量的 40.0% 的膳食结构。通过减少碳水化合物摄入,从而降低葡萄糖代谢,并相应增加脂肪与蛋白质消耗。③ 地中海膳食(MED):20 世纪 60 年代由 Ancel Keys 首次提出,是地中海地区居民所特有的膳食模式。富含丰富的蔬菜、水果、全谷食物、坚果等植物性食物,提倡适量摄入鱼类、禽类制品,少量摄入红肉、加工肉、甜食及乳制品,餐间适量饮用红酒。

5 生酮饮食

5.1 生酮饮食的历史沿革

生酮饮食是一种以高脂肪、低碳水化合物为主,辅以适量蛋白质和其他营养素的饮食方案。这一概念由美国医师 Wilder^[15]在 1921 年首次提

出,他利用生酮饮食使机体产生酮体模拟饥饿状态,以替代针对癫痫的饥饿疗法,随后这种饮食被广泛应用于癫痫的治疗中。经过多年的研究和应用,生酮饮食已发展出4种主要的模式,即经典生酮饮食(KD)、改良阿特金斯饮食(MAD)、中链甘油三酯饮食(MCT)与低血糖指数治疗(LGIT)^[16-19]。随着研究的不断深入,其应用领域也不断扩大,目前已用于肥胖、2型糖尿病、肿瘤、自闭症、帕金森病、阿尔兹海默病、多囊卵巢综合征、脑脊髓损伤等多种疾病的治疗中。

5.2 营养性酮症和糖尿病性酮症

营养性酮症是指人体在极度饥饿或极少碳水化合物摄入的情况下,肝脏将适量脂肪转化为酮体后释放入血液的一种状态。此时血液中的酮体控制在0.5~3.0 mmol/L,通常伴随着血糖的降低,而血液pH值正常,无酸中毒症状。

糖尿病性酮症是一种严重的病理性状态。由于胰岛素的相对或绝对不足,拮抗胰岛素的因素增多,患者血糖升高,大量的脂肪分解为酮体并释放到血液中,患者出现高血糖、高血酮、高尿酸、水、电解质紊乱,酸碱失衡。因为酮体本身偏酸性,血酮大幅度升高会导致严重的酸中毒,甚至威胁生命。此时血酮浓度通常>3.0 mmol/L^[2]。

5.3 生酮饮食治疗2型糖尿病的理论依据

5.3.1 低碳水化合物摄入与血糖下降,血糖波动减少:碳水化合物在人体内消化后,主要以葡萄糖的形式被吸收,具有直接升高血糖的作用。减少碳水化合物的摄入可通过调节肝糖原的分解速率影响糖的基础代谢,从而降低血糖指标^[20]。美国糖尿病协会(ADA)^[21]也建议将限制碳水化合物的摄入作为糖尿病治疗的组成部分。生酮饮食中强调严格限制碳水化合物的摄入,减少了肠道单糖的吸收,从而降低了血糖水平,减少了血糖的波动。

5.3.2 反馈性胰岛素水平下降:低碳水化合物导致血糖水平的下降,随之带来反馈性胰岛素的波动减少、峰值和曲线下面积的减少^[22]。

5.3.3 胰岛素受体敏感性改变:生酮减脂过程中,既保证基础营养素供给,又保持能量负平衡,摄入小于消耗,饮食调整过程中,配合适当运动,尤其是抗阻运动,能够增加胰岛素敏感性。实验^[23]证实低碳水化合物饮食能够有效改善胰岛素/葡萄糖比例,使胰岛素敏感性得到改善。

5.3.4 胰岛素生长因子-1(IGF-1)水平下降:多项研究^[24-26]表明,在进行生酮治疗过程中,患者血清

IGF-1水平降低,而阻断IGF-1活性、促进其凋亡的胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)、IGFBP-3等结合蛋白的水平显著升高。

5.3.5 其他代谢综合征的干预证据:肥胖与血脂异常的发病率增加密切相关,体内多余的脂肪组织蓄积导致炎症反应,上调游离脂肪酸释放入血,从而增加三酰甘油水平,对于伴有胰岛素抵抗的2型糖尿病患者尤甚。富含高能量、高脂肪以及高果糖的饮食结构是导致人肝内三酰甘油含量增加的重要原因,而流行病学研究^[27-28]表明,低碳水化合物饮食可以改善心血管危险因素,尤其对血浆脂类如三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇以及高密度脂蛋白胆固醇有显著改善。

6 生酮饮食治疗2型糖尿病的临床研究

生酮饮食作为一种新的2型糖尿病治疗方法,已开展了大量的临床研究。Saslow LR等^[29]一项随机对照研究将生酮饮食与中碳水-限制卡路里-低脂饮食(MCCR)对比,发现生酮饮食可降低2型糖尿病患者的HbA1C水平、体质量、糖尿病相关药物使用量。其另一项随机对照试验^[30]将生酮饮食与ADA建议的饮食方式对比,发现生酮饮食可明显降低2型糖尿病患者HbA1C、甘油三酯及体质量水平。西班牙的一项多中心随机临床试验^[31]证实,与低热量饮食比较,生酮饮食能有效改善2型糖尿病患者的血糖控制,降低其体质量,且具有良好的安全性和耐受性。Partsalaki I等^[32]研究表明,生酮饮食能有效降低体质量,减小腰围,改善患者的空腹胰岛素水平和胰岛素抵抗。E. Myette-Cote等^[33]的一项随机交叉研究证实,生酮饮可以迅速稳定2型糖尿病患者的血糖,减少血糖波动,显著改善患者的血糖控制和空腹胰岛素水平。在生酮饮食的基础上增加餐后步行则能够进一步改善血糖控制。朱兵等^[34]采用以生酮饮食和运动相结合的综合治疗方案治疗2型糖尿病患者,结果显示,患者体质量、甘油三酯、空腹血糖、餐后2h血糖、HbA1C均明显下降;同时,在治疗过程中,许多糖尿病患者的其他症状,如失眠、畏寒、便秘、皮肤瘙痒、四肢麻木、视力减退、脂肪肝、高血压、心脏功能减退等症均消失或得到明显改善。

7 生酮饮食干预2型糖尿病专家意见

7.1 适应证和禁忌证

① 适应证:年龄18~65周岁,超重或肥胖

(BMI > 24 kg/m²), 体脂率高于同龄正常标准, 肝、肾功能正常, 无严重糖尿病慢性并发症的 2 型糖尿病患者。

② 禁忌证: 禁忌证又分为代谢禁忌与一般状况禁忌。

代谢禁忌: 1 型糖尿病、妊娠糖尿病、肉毒碱缺乏症、肉毒碱棕榈酰基转移酶 I 或 II 缺乏症、肉毒碱转移酶 II 缺乏症、脂肪酸 β-氧化缺乏症、中链酰基脱氢酶缺乏症、长链酰基脱氢酶缺乏症、短链酰基脱氢酶缺乏症、长链 3-羟基脂酰辅酶缺乏症、中链 3-羟基脂酰辅酶缺乏症、丙酮酸羧化酶缺乏症、卟啉病。

一般状况禁忌: 重要生命器官(心、肝、肺、肾等)功能严重障碍患者、胰腺炎病史、活动性胆囊疾病、中重度肝功能损害、频发痛风、脂肪消化障碍、肾衰病史、怀孕和哺乳、正在感染或者体质非常差、不能配合的患者。

7.2 干预方式

7.2.1 生酮饮食的结构^[35-36]:

① 净碳水化合物(除外膳食纤维): 小于 100 g/d。

② 蛋白质: 1 g/(kg·d)。

③ 脂肪: 除碳水化合物、蛋白质来源外, 其他能量需求全部以脂肪给予, 总能量参照基础代谢率给予。对于脂肪摄入, 应该从富含 ω-3 的食物中获得脂肪, 如三文鱼、金枪鱼、秋刀鱼、沙丁鱼等; 摄入含单不饱和和脂肪酸较高的食物, 如鳄梨(牛油果)、橄榄油。

④ 膳食纤维: 每日推荐给予 30 g 膳食纤维, 早、晚各 15 g。

⑤ 每天不少于 2 000 mL 的饮水量。

⑥ 每日补充适量维生素和微量元素。

⑦ 每天保持适量运动。实际应用时, 可根据患者血糖、血脂和血酮水平、氮平衡、耐受性等情况进行个体化动态调整。以减脂增肌为目标, 建议辅助无氧抗阻运动为主, 不推荐大量、超负荷的有氧运动。由静到动, 由稳定到不稳定, 由不使用器械到使用器械, 循序渐进, 以自我感觉尚轻松为标准。运动时间逐步延长, 10~20 min/组为宜, 1~2 组/d 即可。

7.2.2 干预时长: 生酮减脂一般分为 3 个阶段, 内容如下:

① 营养干预的第一阶段——启动脂肪分解阶段(即“启动期”)

在启动期, 主要是通过合理的饮食调整(生

酮饮食)、适度的运动和重塑健康生活方式, 加上专业营养师的全程跟踪指导服务, 使受干预人群启动自身脂肪分解机能, 消耗体内堆积的脂肪, 达到减脂、减重的目的。启动期一般为 2~12 周, 考虑到较长时间低碳水饮食对人体的影响, 超过 12 周末达到目标的可以暂停几周, 采取过渡期饮食模式再重新启动。

② 营养干预的第二阶段——减重过渡阶段(即“减重期”)

在减重期, 受干预人群基本达到或达到减重目标后, 逐步由启动期饮食向正常饮食过渡的阶段。在此阶段由营养师向患者传授体质量维持的方法及注意要点, 为防止体质量反弹做好准备。在此阶段逐步增加碳水化合物的供给, 可以显著减少腹痛、腹泻等的发生。

③ 营养干预的第三阶段——体质量维持阶段(即“维持期”)

维持期是受干预人群完成减重过渡期后, 进入体质量控制、维持的阶段。通过定期的回访观察患者体质量维持的情况, 指导患者饮食和生活方式, 防止体质量反弹。在整个过程中, 减脂的 2 型糖尿病患者需要监测血糖及其他代谢指标情况, 及时调整药物治疗方案。

生酮减脂任意一个阶段, 如果出现或患者难以耐受、出现肝肾功能改变、高尿酸血症则为终止事件, 终止后可以切换为过渡期饮食继续观察, 或停止干预恢复正常饮食。

7.3 2 型糖尿病患者生酮饮食中降糖、降脂等药物的停药/减量时机

2 型糖尿病患者在生酮干预的过程中, 随着良好生活方式的建立, 一般会出现血糖下降, 控制良好的情况, 可以根据患者的血糖的情况调整降糖药的方案和剂量, 甚至停用降糖药物。随着体质量、体脂率的下降, 血压、血脂、尿酸等代谢指标也会有获益, 可根据检测指标调整相关药物。

7.4 基线评估与随访

在实施生酮饮食前, 需先对患者进行基线评估, 内容包括: ① 测量腰腹围、三头肌皮褶厚度、血压, 做人体成分分析、眼底照相、感觉阈值测定、骨密度测定等; ② 检查肝、胆、胰及脾 B 超、卵巢附件超声(女性), 化验血常规、血糖、血脂、肝肾功能、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、C 肽、甲状腺功能等; ③ 询问家族史、药物史、吸烟史、疾病史、饮食、运动习惯等。

肥胖的 2 型糖尿病患者常合并脂肪肝、肝功

能异常和高尿酸血症,必要时需要先给予对症治疗,待肝功能、尿酸恢复或接近正常后再启动生酮饮食。生酮饮食可以使患者的尿酸进一步升高,诱发痛风,合并痛风的2型糖尿病患者需在进行充分评估后,谨慎决定是否进行生酮饮食治疗。

开始实施生酮饮食后,需进行如下随访:每周进行1h的交流,与专业人员交流主观感受,包括食欲、不适症状等,以便及时调整饮食方案。开始生酮饮食时,可以每日通过血酮仪检测血酮或者尿酮试纸检测尿酮来评估酮体的产生状况,减脂过程稳定后逐渐过渡到每周1~2次。并根据患者的血糖控制情况决定血糖监测的频率,维持血糖、血酮二者比值(G/K)=1为理想状态,并根据血糖情况调整降糖药物方案或剂量。每1~2周进行人体成分测量,每月检测患者的肝肾功能、血脂、血清胰岛素水平等。

7.5 疗效评价

① 较干预前体质量下降明显,达到预期体质量。

② 体脂率达标,正常男性20.0%以内,女性28.0%以内。

③ 内脏脂肪达标,低于80.0 cm²。

④ 腰围更接近正常值,男性≤85.0 cm,女性≤80.0 cm。

⑤ 减重过程中尽可能保证肌肉量不下降太多,不超过体质量下降总数的10.0%。

⑥ 找到自己体质量调定点,学会管理体质量。

⑦ 更稳定的血糖。

⑧ 尽可能减少相关药物剂量或种类。

⑨ 其他代谢综合征指标改善。

7.6 不良反应及对策

生酮饮食有一些潜在的不良反应,这些不良反应大多是临时的,当身体适应使用酮体替代葡萄糖作为主要燃料后可以自然消失。患者在生酮饮食期间产生的不良反应如下:

① 低血糖反应:限制碳水化合物后4~7 d后,部分减脂会出现虚弱、心慌、心悸、出冷汗等低血糖现象。生酮治疗1周后,这些现象一般将会自行消失。

必要时监测血糖,患者血糖>3.9 mmol/L,无症状时可以不处理。如有典型低血糖症状(昏睡、出汗、全身乏力、面色苍白等),且血糖<3.9 mmol/L,可给予对症处理^[2]。同时,调整患者生酮饮食的方式,使用柔性生酮饮食,逐步减少

患者饮食中的碳水化合物比例,最终达到生酮饮食的低碳水化合物要求,可显著降低上述现象的发生。

② 饥饿感:在机体转换为以酮体为主要能量来源的过程中,出现饥饿感是正常现象。随着时间的推移,机体逐步适应酮症状态后,饥饿感会逐渐消失,这一过程需要一至数周。

③ 面色潮红和心率加快:在生酮的第1周,少数患者会反馈出现面色潮红和心率加快,可能因为低血糖、酮体产生,或轻度的酸中毒表现。及时监测血糖,确认血糖的水平,若出现低血糖,处理方法同上。嘱患者多饮水、饮用苏打水进行纠正。一般情况下无需就医,0.5 h左右可缓解。

④ 皮肤瘙痒与风疹:呼吸道、皮肤和泌尿道是酮体排出体外的3个重要途径。少数敏感的患者对外排的酮体皮肤过敏,产生瘙痒和风疹等过敏现象^[37],建议减脂者每天洗澡2次,用弱碱性沐浴露洗澡,1~2周后即可缓解,必要时降低生酮饮食的脂肪比例,减少酮体的产生。

⑤ 便秘:生酮疗法是一个低纤维、低渣饮食疗法,便秘是一种常见临床症状。便秘也有可能和矿物质如镁缺乏或脱水相关。可以使用促进肠道蠕动的药物,如应用枸橼酸莫沙必利、补充镁剂、补充膳食纤维等来解决。

8 展望

饮食干预是针对2型糖尿病最简单、最有效、最经济的首选干预方式,是2型糖尿病治疗中贯穿全程的基石。目前已有多项研究证实,针对2型糖尿病患者进行生酮饮食可有效减轻体质量、降低血糖、减少血糖波动、改善胰岛素抵抗、改善代谢指标、改善生活质量。随着相关研究的不断深入和临床应用经验的不断丰富,生酮饮食疗法在2型糖尿病的治疗方面将拥有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Wang L M, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317 (24): 2515 - 2523.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会, 贾伟平. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4 - 67.
- [3] Yang W Y, Lu J M, Weng J P, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (12): 1090 - 1101.
- [4] Bi Y F, Lu J L, Wang W Q, et al. Cohort profile: risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (REACTION) study [J]. J Diabetes, 2014, 6(2): 147 - 157.
- [5] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups

- of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(5): 361–369.
- [6] 胡善联, 刘国恩, 许樟荣, 等. 我国糖尿病流行病学和疾病经济负担研究现状 [J]. *中国卫生经济*, 2008, 27(8): 5–8.
- [7] Lean M E, Leslie W S, Barnes A C, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10120): 541–551.
- [8] Pan X R, Li G W, Hu Y H, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(4): 537–544.
- [9] Li G W, Zhang P, Wang J P, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study [J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1783–1789.
- [10] Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study [J]. *Lancet*, 2006, 368(9548): 1673–1679.
- [11] Knowler W C, Barrett-Connor E, Fowler S E, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(6): 393–403.
- [12] Tian Y, Jiang C M, Wang M, et al. BMI, leisure-time physical activity, and physical fitness in adults in China: results from a series of national surveys, 2000–14 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6): 487–497.
- [13] 葛声, 张片红, 马爱勤, 等. 《中国 2 型糖尿病膳食指南》及解读 [J]. *营养学报*, 2017, 39(6): 521–529.
- [14] 石志宜, 司曼丽, 顾平. 不同膳食模式在妊娠期糖尿病患者中的应用现状 [J]. *护理学报*, 2017, 24(3): 40–44.
- [15] Wilder R. The effects of ketonemia on the course of epilepsy [J]. *Mayo Clin Proc*, 1921, 2: 307–308.
- [16] Huttenlocher P R. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy [J]. *Pediatr Res*, 1976, 10(5): 536–540.
- [17] Kossoff E H, McGrogan J R, Bluml R M, et al. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 421–424.
- [18] Pfeifer H H, Lyczkowski D A, Thiele E A. Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 8): 42–45.
- [19] Kossoff E H, Zupec-Kania B A, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group [J]. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 175–192.
- [20] Ludwig D S, Ebbeling C B. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond “calories in, calories out” [J]. *JAMA Intern Med*, 2018, 178(8): 1098–1103.
- [21] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2013 [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1): S11–S66.
- [22] Sumithran P, Prendergast L A, Delbridge E, et al. Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2013, 67(7): 759–764.
- [23] Boden G, Sargrad K, Homko C, et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes [J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(6): 403–411.
- [24] Freedland S J, Mavropoulos J, Wang A, et al. Carbohydrate restriction, prostate cancer growth, and the insulin-like growth factor axis [J]. *Prostate*, 2008, 68(1): 11–19.
- [25] Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, et al. Growth dependence on insulin-like growth factor-I during the ketogenic diet [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 297–303.
- [26] Cheng C M, Kelley B, Wang J, et al. A ketogenic diet increases brain insulin-like growth factor receptor and glucose transporter gene expression [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6): 2676–2682.
- [27] Jung U J, Choi M S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6184–6223.
- [28] Martens E A, Gatta-Cherifi B, Gonnissen H K, et al. The potential of a high protein-low carbohydrate diet to preserve intrahepatic triglyceride content in healthy humans [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109617.
- [29] Saslow L R, Daubenmier J J, Moskowitz J T, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes [J]. *Nutr Diabetes*, 2017, 7(12): 304–309.
- [30] Saslow L R, Mason A E, Kim S, et al. An online intervention comparing a very low-carbohydrate ketogenic diet and lifestyle recommendations versus a plate method diet in overweight individuals with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *J Med Internet Res*, 2017, 19(2): e36–e47.
- [31] Goday A, Bellido D, Sajoux I, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutr Diabetes*, 2016, 6(9): e230–e239.
- [32] Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis B E. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(7/8): 697–704.
- [33] Myette-Côté É, Durrer C, Neudorf H, et al. The effect of a short-term low-carbohydrate, high-fat diet with or without postmeal walks on glycemic control and inflammation in type 2 diabetes: a randomized trial [J]. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2018, 315(6): R1210–R1219.
- [34] 朱兵, 林岭, 汤其强, 等. 高脂低碳饮食综合方案对 2 型糖尿病的疗效研究 [J]. *中国临床保健杂志*, 2014, 17(4): 390–391.
- [35] Neal E G, Zupec-Kania B, Pfeifer H H. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies [J]. *Epilepsia Res*, 2012, 100(3): 267–271.
- [36] Frommelt L, Bielohuby M, Stoehr B J, et al. Effects of low-carbohydrate, high-fat diets on apparent digestibility of minerals and trace elements in rats [J]. *Nutrition*, 2014, 30(7/8): 869–875.
- [37] Michaels J D, Hoss E, DiCaudo D J, et al. Prurigo pigmentosa after a strict ketogenic diet [J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(2): 248–251.