

Düşük Karbonhidratlı Diyetlerin Tip 2 Diabetes Mellitus Üzerine Metabolik Etkileri

Metabolic Effects of Low-Carbohydrate Diet in the Type 2 Diabetes Mellitus: Review

Nevin ŞANLIER,^a
Yeşim İŞGÜZAR^b

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Gazi Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

^bBeslenme ve Diyetetik Kliniği,
Özel Emek Hastanesi, Gaziantep

Geliş Tarihi/Received: 12.06.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 23.11.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Yeşim İŞGÜZAR

Özel Emek Hastanesi,

Beslenme ve Diyetetik Kliniği, Gaziantep,

TÜRKİYE/TURKEY

isguzaryesim@gmail.com

ÖZET Tip 2 diabetes mellitus, sıklığı her geçen yıl artan, yeterli metabolik kontrol sağlanmadığında uzun dönemde dejeneratif komplikasyonlara yol açabilen kronik bir hastalıktır. Diyabetiklerde beslenme tedavisi ve bireyin uygulayacağı beslenme programı, diyabetin önlenmesi ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Diyabetli bireyin yaşam tarzını ve beslenme alışkanlıklarını göz önünde bulundurarak tedaviyi bireyselleştirmek, diyabet tedavisinde öncelikli hedeflere ulaşmak açısından son derece önemlidir. Diyabet tedavisinde glisemik kontrolün sağlanması ve diyabete eşlik eden diğer metabolik durumların düzeltilmesi diyabetik bireyin uyguladığı beslenme tedavisine bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan, diyabetli hastalarda, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları minimize etmeye odaklanan alternatif tıbbi beslenme yöntemleri bulunmaktadır. Bunlardan birisi de diyabet yönetimi ve tedavisinde glukozun majör kontrol unsuru olan insülini direkt ya da indirekt yoldan etkileyen düşük karbonhidratlı diyet uygulamasıdır. Diyabetli hastaların beslenme programlarında karbonhidrattan gelen enerji yüzdesi, hastanın beslenme alışkanlıklarına, kan glukoz ve lipit düzeylerine göre, her bireyde farklılık gösterse de, düşük karbonhidratlı diyetlerin diabetes mellitus tedavisinde kullanılabilir bir diyet yaklaşımı olduğu belirtilmekte ve alternatif bir beslenme tedavisi olarak düşünülmektedir. Düşük karbonhidratlı diyetlerin kısa dönemde vücut ağırlığını azalttığı, kan glukoz düzeyinde ve lipit profilinde iyileşmeyi sağladığı bilinmektedir. Kısa dönemde düşük karbonhidratlı diyetler ağırlık kaybı, glisemik kontrol ve HbA1c düzeyinde iyileşme yönünden üstünlük sağlarken, bu tarz diyetlerin kardiyovasküler yönden etkileri henüz netlik kazanmamıştır. Karbonhidrat kısıtlı diyetlerin, olumlu metabolik etkilerinin yanı sıra, kardiyovasküler risk yönünden değerlendirilmesi ve güvenilirliğinin sürdürülebilmesi açısından uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyet, karbonhidrat-kısıtlı; diabetes mellitus; metabolik etki

ABSTRACT Type 2 diabetes mellitus is a chronic disease, which may cause in the long term degenerative complications due to obtained inadequate metabolic control, and its incidence increases every year. Nutritional treatment and type of personal diet programs have a great importance to prevent and treat the disease. It is very important to consider the life style and dietary habits of a diabetic patient in order to personalize the treatment and to reach the primary goals to treat diabetes. Monitoring glycemic control and repairing other accompanying metabolic situations is changeable depend upon the nutritional and dietary habits of the diabetic patients. There are alternative medicinal nutritional methods that focuses on minimizing micro vascular and macro vascular complications for patients with Type 2 diabetes mellitus. One of them is application of low carbohydrate diet that effects insulin, which is the major controlling element of the glucose directly or indirectly in diabetes managements and treatment. Energy percentage coming from carbohydrates, patient's dietary habits, blood glucose and lipid levels may vary in every diabetic patient, however low carbohydrate diet thought to be useful and to be an alternative dietary treatment for diabetes mellitus. That is shown that low carbohydrate diet would reduce body mass, lower blood glucose and lipid levels in a short period of time. Even though differing low carbohydrate diets proven to reduce body mass, blood glucose and lipid levels, and enhances glycemic control and HbA1c level would bulge in terms of healing diabetes mellitus, however there is not any proof yet on these types of diets' actual effects on cardiovascular diseases. Long term studies are needed to evaluate the cardiovascular risks besides positive metabolic effects of carbohydrate restricted diet and sustained reliability of these studies.

Key Words: Diet, carbohydrate-restricted; Diabetes mellitus; metabolic effect

doi: 10.5336/healthsci.2015-46760

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Health Sci 2016;1(2):139-48

Tip 2 diabetes mellitus (DM), insülin salınımı, insülin etkisi veya bu faktörlerin her ikisinde de bozukluk olması sonucunda olup, diyabetli bireylerin sıklıkla, yaşamları boyunca hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaç duymamasıyla ortaya çıkan, hiperglisemiyle karakterize kronik metabolik bir hastalıktır.^{1,2}

Uluslararası Diyabet Federasyonu [International Diabetes Federation (IDF)]'nin 2013 verilerine göre, tüm dünyada 387 milyon diyabetli bulunmakta ve bu sayının 2035 yılında 592 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Diyabetin en fazla görüldüğü yaş aralığı 49-50 yaş arası iken 175 milyon diyabetli henüz tanı almadan yaşamaktadır. Ayrıca 2013 yılında 4.9 milyon kişi diyabetten hayatını kaybettiğinden 7 sn'de bir insan diyabetten ölmektedir.³

IDF 2013 verilerine göre, Türkiye'de 20-79 yaş arası yetişkin sayısı 48.294.33 olup, aynı yaş grubundaki 7.043.29 birey diyabetlidir. Ulusal diyabet prevalansı 2013 için %14,58 olup, 20-79 yaş arası diyabetli bireyin 59,786'sı diyabetten ölmektedir. Buna göre ülkemiz Rusya Federasyonu ile birlikte Avrupa'da diyabet açısından en yüksek prevalansa sahip ülke olarak bildirilmektedir.⁴

Obezite, yetersiz beslenme, fiziksel inaktivite, yaş, ailede diyabet öyküsü, etnik köken, doğmamış çocukları etkileyen gebelik boyunca yüksek kan glukozu vb çeşitli ve önemli risk faktörlerinin DM'nin görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir.⁵

Tüm dünyada bu kadar hızla artan DM yönetimi en az tedavisi kadar önemlidir. Hastalığın önlenmesi ve tedavisinde en önemli temel anahtarlardan birisi de beslenme tedavisidir. Çoğu diyabetli için en zorlayıcı kısım diyabetin makrovasküler ve mikrovasküler etkilerini minumuma düşüren beslenme tedavisi ve diyabetik bireylerin nasıl besleneceğine karar vermeyi planlamaktır.⁶

Bu çalışmada, diyabetli hastalarda son dönemlerde makrovasküler/mikrovasküler komplikasyonları minimize etmeye odaklanan, birbirinden farklı tavsiye edilen bu diyet tiplerinden biri olan "düşük karbonhidratlı diyet (DKD)"in DM'li hastalarda metabolik etkileri ve diyabet yönetimi ve tedavisinde uygulanabilirliği incelenecektir.

Son dönemde otorite olarak kabul edilen Amerikan Diyabet Birliği [American Diabetes Association (ADA)], Kanada Diyabet Birliği [Canadian Diabetes Association (CDA)], Avrupa Birliği Diyabet Çalışması için Diyabet ve Beslenme Çalışma Grubu [Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (DNSG-EASD)] gibi çeşitli kuruluşların diyabette beslenme tedavisine yönelik güncel kararları Tablo 1'de görülmektedir.⁷

DM tedavisi ve önlenmesinde diyet müdahalesinin en önemli anahtar bileşen olduğu ancak, etkili diyet stratejisinin hâlâ tartışma konusu olduğu belirtilmektedir. Bu yüzden uzun dönemli ağırlık kaybını artıran ve hipoglisemiyi en iyi kontrol eden diyet tedavisine yönelik kesin ortak bir karar bulunmamaktadır.⁸

Literatürde, diyabet tedavisinde kullanılan çok çeşitli tıbbi beslenme programları bulunmaktadır. Akdeniz tarzı, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), bitkisel kaynaklı (vegan ya da vejeteryen), düşük yağlı ve düşük karbonhidratlı vb. diyetleri kapsayan çeşitli yeme tarzlarının diyabet yönetimi ve tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir.⁹⁻¹⁶

■ DÜŞÜK KARBONHİDRATLI DİYET TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI

DKD tanımının henüz standardize edilememesi en önemli konudur.¹⁷⁻¹⁹ Buna göre bir hastaya ya da sağlık kuruluşuna göre DKD tanımlaması değişkenlik göstermektedir. ADA ve CDA ile Kanada Sağlık Rehberi'ne göre, diyabetik bireylerde yüksek yağ alımını önlemek için günlük enerjinin karbonhidrattan gelen miktarının <%45 ya da günlük karbonhidrat alımının 130 g'ın altında olmaması gerektiği savunulmaktadır.^{6,20} Diyetle günlük olarak alınan karbonhidrat miktarı 130 g'ın altında olduğunda, DKD olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra DKD'nin karbonhidrat içeriği çok çeşitlilik göstermektedir.^{18,19,21}

Amerikan Aile Hekimi Akademisi [The American Academy of Family Physician (AAFP)]'ne göre, DKD'ler, günlük enerji alımını 20-60 g karbonhidrat (genelde %20 karbonhidrattan daha

TABLO 1: Diabetes mellitus tedavisinde çeşitli kuruluşların diyet içeriğine yönelik önerileri.

	ADA 2013	CDA 2013	DNSG-EASD 2004*
Enerji dengesi	Fazla kilolu veya obez yetişkinler için ağırlık kaybına teşvik etmek, sağlıklı bir beslenme modeliyle enerji alımını azaltmak	Aşırı kilolu ya da obez kişilerde daha düşük sağlıklı vücut ağırlığına ulaşmak için dengeli düşük enerjili bir diyet sağlamak	BKİ> 25 kg / m ² olan bireylerde vücut ağırlığını azaltmak veya korumak için günlük enerji alımını kısıtlamak
Makronütrient dağılımı	Kanıtların herkes için ideal bir dağılımı yoktur, bireysel değerlendirme gereklidir	Kişiyeye özel olmak koşuluyla günlük alınan enerjinin %45-60 karbonhidrat, %15-20 protein, %20-35 yağ önerir	%45-60 karbonhidrat, %10-20 protein, ≤%35 yağ önerir
Yeme davranışı	Kişisel seçimler ve metabolik hedefler göz önünde bulundurulmalıdır	Kişisel tercihler ve değerlere dikkat edilmeli	Öneri yok
Gİ ve GY	Düşük glisemik yük ve glisemik indeksli besinler yüksek olanlara tercih edilmelidir	Düşük glisemik indeks ve glisemik yüklü besinler tercih edilmelidir	Karbonhidrattan zengin olan besinlerden glisemik indeksi düşük olanlar tercih edilmelidir
Diyet lifi/posası	En az genel öneri kadar alınmalıdır (25-38 g/gün)	Günlük genel alımdan daha fazla tüketilmelidir (25-50 g/gün)	Yarısı çözülebilir kaynak olmak üzere günde 40 g'dan fazla alınmalıdır
Sükroz ve fruktoz	Şekerli içecekler diyetten çıkarılmalı ya da azaltılmalıdır	Günlük alınan enerjinin en fazla %10'u olmalıdır	Günlük alınan enerjinin en fazla %10'u olmalıdır
Protein	Diyabet ve böbrek hastalığı olanlarda günlük alım altında tüketim önerilmemeli	Böbrek hastası olmayanlarda genel alım; diyabetli ve kronik böbrek hastaları için 0,8 g/kg/gün alım önerilmektedir	Diyabetik ve yeni başlayan nefropatisi olanlarda kesinlikle protein kısıtlaması yapılmalıdır
MUFA ve PUFA	MUFA içeriği zengin diyet önerilmeli	Günlük alınan enerjinin en fazla %20'si MUFA, en fazla %10'u PUFA olmalı	Günlük alınan enerjinin %10-20'si MUFA, en fazla %10'u PUFA kaynaklı olmalıdır
Omega-3	Supleman desteği önermez	Önermez	Önermez
DY, diyet kolesterol ve TY	Günlük alınan enerjinin <%10 DY, 300 mg kolesterol/gün, olabildiğince az TY önerilir	≤ %7 DY, en az TY alımı önerilir	Günlük alınan enerjinin %10'undan azının DY, günlük alınan kolesterolün 300 mg'dan az olması önerilir
Alkol	Gecikmiş hipoglisemi düşünülerek en az düzeyde alım önerilir	Hipoglisemi ve ağırlık kazanımı riski için dikkatli olunmalıdır	İlımlı/az alkol kullanımı önerilir
Sodyum	< 2.300 mg/gün	Spesifik cutoff değeri yok	NaCl alımı < 6 g/gün olmalıdır
Mikronütrient supleman	Vitamin ya da mineral desteği önermez	Rutin olarak önermez	Vitamin ya da mineral desteği önermez

* DNSG-EASD: Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes;

ADA: Amerikan Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association; NaCl: Sodyum klorür; BKİ: Beden kitle indeksi; MUFA: Tekli doymamış yağ asitleri; PUFA: Çoklu doymamış yağ asitleri; TY: Trans yağ; DY: Doymuş yağ; Gİ: Glisemik indeks; GY: Glisemik yük.

az) tüketimi ile kısıtlayan, enerji ihtiyacının kalan kısmını kapatmak için protein ve yağ içeriği artırılmış diyetler olarak ifade etmektedir.¹⁸

Accurso ve ark., ADA'nın günlük tüketilen 2.000 kkal'lik diyet için 130 g'dan az olmasını düşük karbonhidrat, diyetle total enerjinin %26-45 karbonhidrat içermesinin "ılımlı karbonhidrat diyeti" olarak kabul etmişlerdir.²¹ Günlük 30 g karbonhidrat içeren diyetleri ise "çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler" olarak değerlendirmişlerdir. Wheeler ve ark. ise günlük 21-70 g karbonhidrat alımını "çok düşük karbonhidratlı

diyet", karbonhidrat yüzdesi %30-40 arası olduğunda "düşük karbonhidrat kısıtlı diyet", %40-65 olduğunda ise "ılımlı karbonhidratlı diyet" olarak tanımlamaktadırlar.¹⁹

Günlük 20 g karbonhidrat alımı, genelde ketozis ile sonuçlanan "çok düşük karbonhidratlı diyet" olarak düşünülmektedir. Bu karbonhidratlar; düşük karbonhidrat yüksek yağ içeriği sebebiyle vücutta açlık durumuna benzer taklit ile karbonhidratlardan önce yağ yakılmasını desteklemektedir. Normalde besinlerdeki karbonhidratlar, glukozu dönüşerek enerji eldesi için

vücutta taşınmaktadır. Çok düşük karbonhidratlı diyetlerde enerji eldesi için karaciğer; yağları, yağ asitleri ve keton cisimlerine dönüştürmektedir.¹⁷

Diyet ile günlük 40- 60 g karbonhidrat alınır, diyet vücutta keton oluşumuna sebep olmamaktadır. Bu durum DKD'lerin, çok düşük karbonhidratlı diyetlere göre daha tercih edilebilir ve uygulanabilir olduğunu düşündürmektedir.¹⁷

DKD'ler; kırmızı et, kümes hayvanları, balık, yumurta, peynir, sert kabuklu meyveler gibi protein içeriği yüksek; sıvı yağ, tereyağı, zeytin, avakado gibi yağ içeriği yüksek besinler ve yeşil yapraklı sebzelerden oluşan besinler üzerine odaklanmaktadır. İzin verilen karbonhidrat plana göre çeşitlilik gösterirken, bu diyetle makarna, pirinç, ekme gibi tahıl ürünlerinden ve şeker içerikli besinlerden kaçınılmaktadır.¹⁹

Diyabetik bireyler üzerinde diyabetin takip ve tedavi aşamasında düşük yağlı diyet (DYD)'lerin etkin ve başarılı olduğu bilinmektedir.²²⁻²⁵ Son dönemlerde DKD'lerin DM tedavisinde kullanılabilir bir diyet yaklaşımı olduğu belirtilmekte ve alternatif bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.^{26,27}

DKD'nin diyabetli bireylerde risk ve fayda değerlendirilmesi şöyledir:

- Karbonhidrat kısıtlaması, diyabette beslenme tedavisinin birinci hedefi olan glisemik kontrolü düzenlemekte ve insülin dalgalanmalarını azaltmaktadır.

- Karbonhidrat kısıtlı diyetler, ağırlık kaybında en az DYD'ler kadar etkindir.

- Karbonhidrat kısıtlaması, metabolik sendrom belirtilerini düzeltmektedir.

- Karbonhidrat kısıtlamasının yararları, ağırlık kaybı gerektirmemektedir.^{28,29}

DKD'lerin DM tedavisinde uygulanmasında ve yukarıda sıralanan olumlu etkilerini göstermesinde anahtar mekanizma olarak; glukozun glukoneogenez, glukojen metabolizması, lipoliz ve lipogenesisin majör kontrol unsuru olan insülini direkt ya da indirekt yoldan etkilemesi olarak açıklanmaktadır.^{30,31}

DÜŞÜK KARBONHİDRATLI DİYET ÇEŞİTLERİ VE TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA METABOLİK ETKİLERİ

DÜŞÜK KARBONHİDRATLI DİYETLERİN GLİSEMİK KONTROL VE HBA1C ÜZERİNE ETKİLERİ

Tokluk şekeri düzeylerini etkileyen ana makro besin öğesinin, diyetin karbonhidrat bileşeni olduğu, bu nedenle kısıtlı karbonhidratlı diyetlerin tokluk kan şekeri düzeylerini düşürerek, DM diyet tedavisinde mantıklı bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.¹¹ DKD'nin DM'li hastalarda glisemik kontrolü sağladığı, hemoglobin A1C (HbA1c) ve postprandiyal kan glukoz düzeyini düşürdüğü bildirilmektedir.^{32,33} Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, obez diyabetik erkek bireylerde [Low biologically available glucose (LoBAG)] olarak adlandırılan (düşük kullanılabilir biyolojik glukoz) %20 karbonhidrat (protein:yağ oranı= 30:50), yüksek protein DKD ile Amerikan Kalp Derneği [American Heart Association (AHA)]'nin önerilerine uygun %55 karbonhidrat içeren (protein:yağ oranı= 15:30) izokalorik iki diyet uygulaması kıyaslanmıştır. Düşük karbonhidratlı ketojenik olmayan LoBAG diyet önerilere uygun karbonhidrat içeren diyetle kıyaslandığında beş hafta sonunda bireylerin vücut ağırlığında ve lipid profilinde değişiklik gözlenmezken, HbA1c ve postprandiyal kan glukoz düzeyi ile serum insülin konsantrasyonunda öncesine göre %40 azalma olduğu saptanmıştır.³⁴ Buna göre, DKD, DM tedavisinde ağırlık kaybı olmadan da glisemik kontrol üzerinde olumlu etki gösterebilmektedir.

Uzun süre takibinin yapıldığı retrospektif bir çalışma sonucuna göre, karbonhidrat kısıtlı bir diyetin glisemik kontrolünü sağlarken, insülin konsantrasyonunu düşürdüğü ve depolanan yağın yakıt olarak kullanılmasını sağlayarak insülin direncini azalttığı bildirilmektedir. Günlük enerji alımlarının, %20 karbonhidrattan oluşan diyetin standart diyabet diyeti ile kıyaslandığı çalışmada, 44 hafta boyunca takip edilen 16 diyabetli hasta birey üzerinde DKD'nin etkileri incelenmiştir. Buna göre, DKD'nin kan glukoz ve tedavide kullanılan insülin dozunu azalttığı belirtilerek, tedavide olumlu etki gösterdiği saptanmıştır.³⁵

Randomize kontrollü başka bir çalışmada altıncı ayda DKD verilen grupta, düşük yağ alan gruba göre daha düşük ve anlamlı bir açlık glukoz ortalaması olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda DKD grubunda, ortalama glukolize hemoglobin değerlerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Ayrıca yedi katılımcıda insülin ya da oral hipoglisemik ajan kullanımında doz azaltımının olduğu belirtilmiştir.³⁶

Yapılan önemli bir meta-analiz çalışması sonucunda randomize kontrollü 11 çalışmanın dokuzunda DKD'nin diyabetik hastalarda HbA1c seviyesini düşürerek glisemik kontrolü sağlamakta etkili olduğu belirtilmektedir.³⁷ Çok düşük karbonhidratlı diyetler olarak kabul edilen ketojenik diyetlerin, Tip 2 DM tedavisi üzerine yapılmış çalışmalar yetersiz olsa da, bu diyet türünün de glisemik kontrolü sağladığı, farmakoterapik ihtiyacı azalttığı bildirilmiş, hatta Hussain ve ark., ketojenik diyetin Tip 2 DM tedavisindeki etkilerinin DKD'ye göre daha üstün olduğunu ifade etmişlerdir.^{38,39}

Diyabetli bireylerde diyetin karbonhidrat/yağ oranının açlık glisemisini nasıl etkilediğine yönelik yapılan ve solunum katsayısına bağlı olarak ölçüm yapan, indirekt kalorimetre yöntemiyle değerlendirilmiş, prospektif randomize kontrollü bir başka çalışmada da, diyetin karbonhidrat/yağ oranındaki kısa dönemli değişikliklerin, diyabetli bireylerde insülin duyarlılığını etkilemeden yalnızca glukojenoliz oranını düzenleyerek bazal glukoz metabolizmasını etkilediği saptanmıştır.⁴⁰

DÜŞÜK KARBONHİDRATLI DİYETİN VÜCUT AĞIRLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Düşük karbonhidrat diyetleri ile ağırlık kaybı son yıllarda daha yaygın hâle gelmiştir ve kanıtlar bu diyetlerin kısa süreli ağırlık kaybında önemli ve üstün olduğunu göstermektedir.^{37,41}

İki yıl takip edilen, diyabeti olan ve olmayan bireyler üzerinde yapılan randomize bir başka çalışmada, DKD'nin ağırlık kaybında etkili bir diyet yaklaşımı olduğu belirtilmektedir. DKD uygulayan grupta, 24 ay sonunda ortalama $-4,7 \pm 6,5$ kg ağırlık kaybı olduğu gözlenmiştir.⁴² Ancak, düşük karbonhidratlı gruptaki ağırlık kaybının ilk altı ayda gerçekleştiği, sonrasında iki yıla kadar ağırlık artışı

gözlendiği belirtilmiştir. Bu durum diyabetik obez bireylerde düşük yağlı veya Akdeniz diyetine alternatif olarak ağırlık kaybında kişisel tercihler dâhilinde uygulanabilir bir yaklaşım olduğunu savunmaktadır. Ayrıca DKD'lerin normal bireyler, metabolik sendromlu bireyler ya da diyabetli bireylerde vücut ağırlığını azaltmada DYD'lere göre daha etkili olduğu bildirilmektedir.⁴³⁻⁴⁷

Foster ve ark.nın yaptığı bir yıllık randomize kontrollü çalışmada; DKD (20 g/gün) uygulayanlar, geleneksel diyet (%60 CHO) uygulayanlarla kıyaslandığında, 12 ay sonunda gruplar arası anlamlı farklılık olmasa da altıncı ay sonunda DKD yapan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak oldukça fazla ağırlık kaybının söz konusu olduğu saptanmıştır.⁴⁸ Buna göre, DKD'lerin kısa dönemli uygulamasının ağırlık kaybında etkili olduğu anlaşılmaktadır. Diyabetli ve metabolik sendromlu hastalarda, nişasta miktarı yüksek karbonhidratlı diyetler açlık duygusunu stimüle ederek enerji alım dengesini bozabilmektedir.⁴⁹ Boden ve ark.nın yaptığı kısa dönemli (14 gün) çalışmada ise DKD'nin DM hastalarında açlık hissini azaltarak enerji alımını azalttığı ve vücut ağırlıklarını ortalama 1,34 kg azalttığı saptanmıştır.⁴⁹

DIYABET TEDAVİSİNDE DÜŞÜK KARBONHİDRATLI DİYETİN LİPİT PROFİLİ VE BAZAL İNSÜLİN DÜZEYİNE ETKİLERİ

DKD'nin lipit profiline olumlu etkilerinin olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışmalar mevcuttur.^{34-36,50-52} Ayrıca, diyabet tedavisinde DKD, DYD ile kıyaslandığında, glisemik kontrolü sağlamada daha üstün olmadığı ancak, kardiyovasküler risk açısından güvenilir olduğu, DKD yaklaşımının tıbbi beslenme tedavisinde metabolik sendrom kriterlerini düzelterek, diyabetli ve diyabetli olmayan bireylerde lipit profiline ters bir etkisinin olmadığı ve alternatif bir tedavi olarak kabul edilebilir olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.⁵³⁻⁵⁵ İsveç'te yapılan, iki yıl boyunca takip edilen prospektif bir çalışmada, diyabetik bireylerde DKD (%20) ile DYD'nin (%30) metabolik etkileri incelenmiştir. Önemli ve olumlu bir etki olarak altıncı ayda DKD grubunda HDL-kolesterol anlamlı bir yükselme göstermiştir. DKD grubunda,

1,15±0,36 mmol/L olan başlangıç yüksek yoğunluklu lipoprotein [High density lipoprotein (HDL)] kolesterol seviyesi, çalışma sonunda 1,37±0,46 mmol/L'ye yükselmiştir.⁵³ DYD uygulayanlarda ise 24 ayda bazal HDL seviyesi 1,14±0,32 mmol/L'den 1,26±0,34 mmol/L'ye yükselmiştir. Farklılık istatistiksel anlamlı bulunmuştur. İnsülin dozundaki azalma altı ayda yalnızca DKD grubunda görülmüş, ortalama insülin dozu açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Diyabetik (n=13) ve nondiyabetik (n=13) bireylerden oluşan, üç ay takip edilen randomize kontrollü bir çalışmada, kontrol grubuna "Dietary Guidelines of Diabetes UK" önerilerine göre hazırlanmış düşük glisemik indeksli, total yağ ve doymuş yağ alımları kısıtlı, günlük beş porsiyon sebze meyve içeren ve enerji alımlarını günlük 500 kkal azaltan diyet uygulanırken, müdahale grubuna günlük 40 g karbonhidrat içeren düşük karbonhidratlı, ağırlıklı sebze ve meyvelerden oluşan ve yağsız hayvansal kaynakların kullanıldığı bir diyet uygulanmıştır. DKD uygulayan bireylerde HDL-kolesterolde ve trigliserit değerlerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır.⁵⁴

Miyashita ve ark. tarafından yapılan, farmakoterapi uygulanmayan dört hafta boyunca takip edilen 22 obez diyabetli bireye, izokalorik (1000 kkal/gün) DKD (%40 karbonhidrat, %25 protein ve %35 yağ) ile DYD (%65 karbonhidrat, %25 protein ve %10 yağ) uygulanmıştır.⁵⁵ Aynı şekilde gruplar arası anlamlı farklılık görülmesi de, DYD uygulayan grubun total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ortalama %20 düşüş gösterirken, DKD uygulayan grupta %40-50 gibi yüksek bir düşüş saptanmıştır. Düşük karbonhidrat grubunda, DYD grubuna göre bazal insülin ve HDL-kolesterol düzeylerinde anlamlı olarak artış görülmüştür.

Bu çalışmalara zıt olarak, düşük karbonhidrat yüksek yağlı diyetlerin, diyabetiklerde ilerisi için ciddi kardiyovasküler etkilere sebep olabileceğini belirten başka bir randomize kontrollü çalışmada, farmakoterapi ya da diyet tedavisi almayan diyabetli bireylerde karbonhidrat kısıtlı diyet (%35 CHO) ile geleneksel ADA diyeti (%45-60 CHO) kıyaslanmıştır. Çalışma sonucuna göre DKD'ler, di-

yabetli hastalarda doymuş yağ alımını yükselterek günlük posa alımını düşürdüğü ve diyetle alınan doymuş yağ miktarının, ADA'nın önerdiğinden nerdeyse iki katından fazla olduğunu ortaya koymuştur.⁵⁶

DÜŞÜK KARBONHİDRAT/YÜKSEK PROTEİNLİ DİYETLERİN DİABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE METABOLİK VE KARDİOVASKÜLER ETKİLERİ

İzokalorik DKD ile düşük yağ içeren diyetlerin kıyaslaması olduğu gibi, izokalorik yüksek karbonhidrat ve düşük karbonhidrat/yüksek protein içerikli diyetle kıyaslanan ve diyabet tedavisinde uygun ve alternatif bir diyet olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.^{57,58}

Randomize kontrollü yapılan bir çalışmada, izokalorik düşük karbonhidrat/yüksek proteinli diyet (%43 CHO, %33 protein) ile düşük proteinli diyetin metabolik etkileri (%53 CHO, %19 protein) direnç egzersiz eğitimi yapan ya da yapmayan 83 DM'li erkek ve kadın bireyde kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda, düşük karbonhidrat yüksek proteinli diyetin, direnç egzersizi yapan bireylerde diğer diyete kıyasla vücut ağırlığı ve vücut yağ oranını azaltmaya yönelik anlamlı olarak daha üstün olduğu saptanmıştır. Bu durumda, diyabet tedavisinde glisemik kontrolü sağlamada daha üstün olmadığı ancak, lipit profilinde, insülin, kan basıncı, HbA1c, kan glukoz seviyesinde benzer düşüşlerle birlikte gruplar arası anlamlı farklılık olmadığından, kardiyovasküler açısından risk teşkil etmediği ve uygulanabilir olduğu belirtilmiştir.⁵⁹ Larsen ve ark. nın yaptığı bir yıllık randomize kontrollü başka bir çalışmada, yüksek protein/DKD (%40 CHO, %30 protein) ile diyabetiklere uygun önerilerle hazırlanmış diyet (%55 CHO, %15 protein) kıyaslanarak diyabetiklerdeki metabolik etkileri incelenmiştir.⁶⁰ Çalışma sonucunda, ağırlık kaybı bakımından iki grup arasında anlamlı farklılığın olmadığı, her iki grupta da HbA1C düzeyinde benzer düşüş ve lipit profilinde benzer iyileşme olduğu belirtilmektedir. Yalnızca düşük karbonhidrat/yüksek protein grubunda insülin ve sülfonilüre terapisinin azalmasıyla paralel olarak, hipoglisemik

ilaç kullanım düzeyinde ve 12 ay sonunda sistolik kan basıncında anlamlı olarak düşme bulunmuştur. Renal fonksiyonlar üzerinde ise önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Bu çalışmaların tersine Sargrad ve ark.nın yaptığı çalışmada, yüksek karbonhidratlı diyet verilen grupta, HbA1c düzeyi ve plazma glukoz değerleri anlamlı oranda düşük bulunmuştur.⁶¹ Düşük karbonhidrat/yüksek proteinli diyetle bu değişiklikler gözlenmezken, sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı düşüşler olmuştur.

Ancak, düşük karbonhidrat/yüksek proteinli diyetlerin, diyabetik kişilerde renal yük ve kardiyovasküler olumsuz etkilere sebep olacağı konusunda tartışmalar henüz net olmamakla birlikte, diyabetiklerde kardiyovasküler etkileri üzerine yapılmış fazla bir çalışma bulunmamaktadır. Konuya ilişkin obez diyabetli bireylerde, DKD'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisini üç hafta süreyle inceleyen prospektif kontrollü çalışmada, izokalorik olan geleneksel diyabet diyeti ile %25 karbonhidrat (düşük GI), %30 protein ve %45 yağ içeren ketojenik olmayan diyetin metabolik etkileri kıyaslanmıştır. Düşük karbonhidrat diyeti uygulanan bireylerde, diğer gruba kıyasla insülin direnci, açlık ve yemek sonrası trigliserit düzeyi, kan basıncı ile diastolik kardiyak fonksiyon ve postprandiyal proinsülin değerlerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Düşük karbonhidrat (glisemik indeksli)/yüksek proteinli diyetin diastolik disfonksiyonu azalttığı, insülin direncini iyileştirdiği ve diyabetik kardiyomiyopati ile metabolik sendrom başlangıcını önlediği ya da ertelediği belirtilmiştir.⁶²

Düşük karbonhidrat/yüksek proteinli diyetlerde bir diğer önemli nokta, hangi tür protein kaynağının tüketildiğidir. DKD'lerin, protein ve yağ içeriğinin kırmızı et ve işlenmiş et dışındaki besinlerden sağlanması gerekmektedir. De Koning ve ark.nın, DKD skoru ile sağlıklı erkek bireylerde diyabet insidansını karşılaştırdıkları prospektif kohort çalışmalarına, 51.529 birey katılmış ve 20 yıl boyunca takip edilmiştir. Düşük karbonhidrat-yüksek hayvansal protein ve yağ içerikli bir diyet skorumun erkeklerde Tip 2 DM için pozitif anlamda risk taşıdığı saptanmıştır.⁶³

DIABETES MELLİTUS TEDAVİSİNDE DÜŞÜK KARBONHİDRATLI DİYETİN METABOLİK ETKİLERİNİN DİĞER DİYET ÇEŞİTLERİYLE KIYASLANMASI

DKD'lerin, diyabet tedavisinde metabolik etkileri açısından, geleneksel diyabet diyetleriyle kıyaslandığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar incelendiğinde ortak sonuç olarak, geleneksel diyete uyum söz konusu olduğunda DKD'lerin diyabetli bireylerde alternatif bir tercih olarak uygulanabileceği sonucuna varılmıştır.⁶⁴⁻⁷⁰

Fazla kilolu 259 diyabetik bireyin bir yıl süresince düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti (%35 CHO), diyabet tedavisinde ADA önerilerine uygun diyet (%50-55) ile Akdeniz tipi (%50-55 düşük glisemik indeksli CHO) diyet uygulama sonuçlarının karşılaştırıldığı prospektif bir çalışmada, DKD'nin etkilerinden olan düşük insülin ihtiyacı sonucunda visseral yağ birikiminin azaltılmasında ve lipit profilinde olumlu etkilerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir. On iki ay sonunda vücut ağırlığı, beden kitle indeksi (BKİ) ve bel çevresinde tüm diyet uygulamalarından sonra düşüş bulunmuş, DKD diyeti ile HbA1c düzeyinin %8,3'ten %6,5'e gerilediği ve bu gruptaki bireylerde ADA diyetine kıyasla çok önemli düşüş olduğu saptanmıştır. Üç grupta da zamanla açlık insülin seviyesi artarken, HbA1C, kan lipitleri ve "Homeostasis model assessment (HOMA)" değerlerinde azalma bulunmuştur. DKD uygulayan hastalarda ADA diyeti uygulayanlara kıyasla HbA1c düşüşü, DKD ve geleneksel Akdeniz diyeti uygulayan hastalarda trigliserit düşüşü daha fazla bulunmuştur. Düşük yoğunluklu lipoprotein [Low density lipoprotein (LDL)] kolesterol her üç diyet sonucunda benzer düşüş göstermiştir.¹¹ HbA1c ve glisemik kontrol üzerine Akdeniz diyetinin üstünlüğü, MUFA içeriğinin artışına paralel olarak insülin duyarlılığını iyileştirmesine atfedilirken, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyetinin LDL kolesterol ve trigliserit düzeyini ve postprandiyal hiperglisemiyi düşürdüğü bildirilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁸

DKD'nin (CARD, karbonhidrat:protein:yağ= 45:16:26) geleneksel diyetle (karbonhidrat:protein:yağ= 57:18:33) kıyaslandığı uzun dönemli (iki yıl) randomize bir başka çalışmada, diyabetlilerde

ilaç takviyesi olmadan serum kolesterol değerlerini iyileştirdiği, BKİ ve HbA1c değerlerini düşürdüğünü belirtmektedir.⁶⁹ Bir diğer randomize kontrollü çalışmada, bir aylık DASH diyeti uygulamasından sonra, diyabetli obez bireylere verilen düşük karbonhidratlı modifiye “Atkins” diyet (25 g CHO/gün) ile ADA’ya uygun hazırlanmış diyet kıyaslandığında, gruplar arası anlamlı farklılık olmaksızın her iki grupta da HbA1c ve vücut ağırlığında benzer düşüşler gözlenmiştir. Her iki grupta da HbA1C düzeyi altıncı hafta, üçüncü ay, altıncı ay ve birinci yılda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.⁷⁰

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kısa ve uzun süreli çeşitli çalışmalarda değişik düzeylerde karbonhidrat kısıtlaması yapılan izokalorik teropatik diyet uygulamalarının, normal veya metabolik hastalıkları mevcut olan bireylerde vücut ağırlığı, lipid düzeyleri, glukoz ve insülin düzeyi, kan basıncı ve diğer önemli kardiyovasküler risk markerları üzerine etkisinin DYD ile eş değer veya DYD’ye göre daha olumlu etkilerinin olduğuna yönelik kanıtlar mevcuttur. Bunun yanı sıra, DKD’lerin paradigma olduğu; diyet içeriğinin, makrobesin oranlarının değiştirilmesinin metabolik profili etkileyebileceği de düşünülmektedir.⁷¹ Diyabetli hastalarda uygulanan kısa dönemli (iki yıla kadar) karbonhidrat kısıtlı diyetler, ağırlık

kaybı, glisemik kontrol ve trigliserit düzeyinin iyileştirilmesinde etkili olabilirken, renal yükü artırması, posa, antioksidan ve vitaminler gibi mikronütrient alımının az olması bir dezavantaj olarak değerlendirilebilir. Tip 2 DM tedavisinde, metabolik kontrol ve glisemik kontrol gelişiminde akılcı bir yaklaşım olduğu ve karbonhidrat kısıtlamasının metabolik sendrom bileşenlerini iyileştirmede, dolayısıyla diyabetin önlenmesinde uygun potansiyel bir diyet tedavi ilkesi olduğu belirtilmektedir. Bu durumda esas üzerinde durulması gereken konunun karbonhidrat yerine gelen besin ögesi çeşidi ve hangi karbonhidrat tipinin kısıtlandırıldığı noktasıdır. Karbonhidrat yerine protein kaynakları artırılırken işlenmiş kırmızı et olmaması gerekmektedir. Karbonhidrat kısıtlı diyetler, diyabetiklerde trigliserit, HbA1C ve glukoz üzerine olumlu etki gösterirken, kardiyovasküler hastalıklar ve etkileri üzerine pozitif ya da negatif etkileri henüz tam olarak netleşmemiştir. Sonuç olarak ADA’nın günlük sınır olarak belirlediği 130 g karbonhidrat alımından daha az karbonhidrat tüketilmesi gerektiğine dair klinik bir tavsiye ve kanıtlar yoktur. Bu nedenle, konuya ilişkin kesin öneride bulunmak doğru olmamakla birlikte Tip 2 diyabetli hastalarda genel güvenilirliğinin her zaman sürdürülebilir olduğuna dair uzun dönemli, randomize kontrollü daha fazla çalışmaya ve kanıta ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Turkish Diabetes Association, National Diabetes Consensus Group. Chapt. 1. [Diagnosis, classification and monitoring principles of diabetes mellitus]. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. Güncellenmiş 3. Baskı. İstanbul: Armoni Nüans Baskı Sanatları; 2013. p.17-23.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37(1):81-90.
3. International Diabetes Federation. [Regional overviews]. IDF Diabetes Atlas. Chapt. 3. 6thed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. p.51-68.
4. International Diabetes Federation. [Country summary table: estimates for 2013]. IDF Diabetes Atlas. 6thed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. p.126.
5. International Diabetes Federation. [What is diabetes?]. IDF Diabetes Atlas. Chapt. 1. 6thed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. p.22-3.
6. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendation for the management of adults with diabetes. Diabetes Care 2014;37(1):120-43.
7. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. Lancet 2014;383(9933):1999-2007.
8. Ben-Avraham S, Harman-Boehm I, Schwarzfuchs D, Shai I. Dietary strategies for patients with type 2 diabetes in the era of multi-approaches: review and results from the Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT). Diabetes Res Clin Pract 2009;86(1):41-8.
9. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. N Engl J Med 2013; 368(14):1279-90.
10. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. Ann Intern Med 2009;151(5): 306-14.

11. Elhayany A, Lustman A, Abel R, Attal-Singer J, Vinker S. A low carbohydrate Mediterranean diet improves cardiovascular risk factors and diabetes control among overweight patients with type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective randomized intervention study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(3):204-9.
12. Azadbakht L, Fard NR, Karimi M, Baghaei MH, Surkan PJ, Rahimi M, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) eating plan on cardiovascular risks among type 2 diabetic patients: a randomized crossover clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34(1):55-7.
13. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1777-83.
14. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30(6):1374-83.
15. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert GA, et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37(11):2909-18.
16. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140(10):778-85.
17. Wylie-Rosett J, Davis NJ. Low-carbohydrate diets: an update current research. *Curr Diab Reports* 2009;9(5):396-404.
18. Last AR, Wilson SA. Low-carbohydrate diets. *Am Fam Physician* 2006;73(11):1942-8.
19. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis E, Wylie-Rosett J, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35(2):434-45.
20. Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Hussein N, Sievenpiper JL, Williams SL. Clinical practice guidelines: nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2013;37(1):45-55.
21. Accurso A, Bernstein RK, Dahlqvist A, Draznin B, Feinman RD, Fine EJ, et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr Metab (Lond)* 2008;8(5):5-9.
22. Barnard ND, Gloede L, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Green AA, et al. A low fat vegan diet elicits greater macronutrient changes, but is comparable in adherence and acceptability, compared with a more conventional diabetes diet among individuals with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2009;109(2):263-72.
23. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, et al. A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1777-83.
24. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Green A, et al. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1588-96.
25. Turner-McGrievy G, Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Gloede L, Green AA. Changes in nutrient intake and dietary quality among participants with type 2 diabetes following a low-fat vegan diet or a conventional diabetes diet for 22 weeks. *J Am Diet Assoc* 2008;108(10):1636-45.
26. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in c-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008;87(1):114-25.
27. de Luis DA, Izaola O, Aller R, de la Fuente B, Bachiller R, Romero E. Effects of a high protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet on adipocytokine levels and insulin resistance in obese patients along 9 months. *J Diabetes Complications* 2015; 29(7):950-4.
28. Bernstein RK. Dr. Bernstein's Diabetes Solution: The Complete Guide to Achieving Normal Blood Sugars. Newly rev. and updated ed. New York: Little, Brown and Co.; 2007. p.519.
29. Nielsen JV, Jönsson E, Ivarsson A. A low carbohydrate diet in type 1 diabetes: clinical experience--a brief report. *Ups J Med Sci* 2005;110(3):267-73.
30. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin. *Diabetes* 2006;55(8):2392-7.
31. Reusch JE, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(4):455-63.
32. Nielsen JV, Jönsson E, Nilsson AK. Lasting improvement of hyperglycaemia and body-weight: low-carbohydrate diet in type 2 diabetes--a brief report. *Ups J Med Sci* 2005;110(1):69-73.
33. Hu T, Mills KT, Yao L, Demanelis K, Eloustaz M, Yancy WS Jr, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2012;176(7):44-54.
34. Nuttal FQ, Gannon MC. The metabolic response to a high-protein, low carbohydrate diet in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006;55(2):243-51.
35. Nielsen JV, Joensson EA. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 months follow-up. *Nutr Metab (Lond)* 2008;5:14.
36. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348(21):2074-81.
37. Kirk JK, Graves DE, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(1):91-100.
38. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr* 2013;67(8): 789-96.
39. Hussain TA, Mathew TC, Dashti AA, Asfar S, Al-Zaid N, Dashti HM. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition* 2012;28(10): 1016-21.
40. Allick G, Bisschop PH, Ackermans MT, Enderdt E, Meijer AJ, Kuipers F, et al. A low-carbohydrate/high-fat diet improves glucoregulation in type 2 diabetes mellitus by reducing postabsorptive glycogenolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(12):6193-7.
41. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(3):285-93.
42. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359(3):229-41.
43. Feinman RD, Fine EJ. Thermodynamics and metabolic advantage of weight loss diets. *Metab Syndr Relat Disord* 2003;1(3):209-19.
44. Krieger JW, Sitren HS, Daniels MJ, Langkamp-Henken B. Effects of variation in protein and carbohydrate intake on body mass and composition during energy restriction: a meta-regression 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):260-74.

45. Volek JS, Feinman RD. Carbohydrate restriction improves the features of metabolic syndrome. Metabolic syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2(31).
46. 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(2):276-84.
47. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y, et al. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161(5):309-18.
48. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348(21):2082-90.
49. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;142(6):403-11.
50. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293(1):43-53.
51. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorierestricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1617-23.
52. Aude YW, Agatston AS, Lopez-Jimenez F, Lieberman EH, Marie A, Hansen M, et al. The national cholesterol education program diet vs a diet lower in carbohydrates and higher in protein and monounsaturated fat: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2141-6.
53. Gulbrand H, Dizdar B, Bunjaku B, Lindström T, Bachrach-Lindström M, Fredrikson M, et al. In type 2 diabetes, randomisation to advice to follow a low-carbohydrate diet transiently improves glycaemic control compared with advice to follow a low-fat diet producing a similar weight loss. *Diabetologia* 2012;55(8):2118-27.
54. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR. Treatment a low-carbohydrate diet is more effective in reducing body weight than healthy eating in both diabetic and non-diabetic subjects. *Diabet Med* 2007;24(12):1430-5.
55. Miyashita Y, Koide N, Ohtsuka M, Ozaki H, Itoh Y, Oyama T, et al. Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65(3):235-41.
56. Ma Y, Olendzki BC, Hafner AR, Chiriboga DE, Culver AL, Andersen VA, et al. Low-carbohydrate and high-fat intake among adult patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *Nutrition* 2006;22(11-12):1129-36.
57. Krebs JD, Elley C-R, Parry-Strong A, Lunt H, Drury PL, Bell DA, et al. The Diabetes Excess Weight Loss (DEWL) Trial: a randomized controlled trial of high-protein versus high-carbohydrate diets over 2 years in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55(4):905-14.
58. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2012;96(6):1281-98.
59. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(5):969-76.
60. Larsen RN, Mann NJ, Maclean E, Shaw JE. The effect of high-protein, low-carbohydrate diets in the treatment of type 2 diabetes: a 12 month randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011;54(4):731-40.
61. Sargrad KR, Homko C, Mozzoli M, Boden G. Effect of high protein vs high carbohydrate intake on insulin sensitivity, body weight, hemoglobin A1c, and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 2005;105(4):573-80.
62. Bibra HV, Wulf G, Sutton MJ, Pfütznner A, Schuster T, Heilmeyer P. Low-carbohydrate/high-protein diet improves diastolic cardiac function and the metabolic syndrome in overweight-obese patients with type 2 diabetes. *IJC Metabolic & Endocrine* 2014;2:11-8.
63. de Koning L, Fung TT, Liao X, Chiuve SE, Rimm EB, Willett WC, et al. Low-carbohydrate diet scores and risk of type 2 diabetes in men. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):844-50.
64. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97(3):505-16.
65. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-Style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(12):1440-6.
66. Schwenke DC. Insulin resistance, low-fat diets, and low-carbohydrate diets: time to test new menus. *Curr Opin Lipidol* 2005;16(1):55-60.
67. Lara-Castro C, Garvey WT. Diet, insulin resistance, and obesity: zoning in on data for Atkins dieters living in South Beach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4197-205.
68. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(3):249-55.
69. Haimoto H, Iwata M, Wakai K, Umegaki H. Long-term effects of a diet loosely restricting carbohydrates on HbA1c levels, BMI and tapering of sulfonylureas in type 2 diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79(2):350-6.
70. Goldstein T, Kark JD, Berry EM, Adler B, Ziv E, Raz I. The effect of a low carbohydrate energy-unrestricted diet on weight loss in obese type 2 diabetes patients-a randomized controlled trial. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 2011;6(4):e178-86.
71. Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-carbohydrate diet review: shifting the paradigm. *Nutr Clin Pract* 2011;26(3):300-8.