Thai JPEN

Better Nutrition for Better Life

บทความทบทวนวิชาการ/ Review article

Received: 7 September 2020
Revised: 5 April 2021
Accepted: 6 April 2021

อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสำหรับโรคอ้วน - ประโยชน์และความเสี่ยงต่อสุขภาพ

ชายธง ชูเรืองสุข

หน่วยโภชนศาสตร์คลินิกและโรคอ้วน สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

Low Carbohydrate Diets for Obesity - Benefits and Harms

Chaitong Churuangsuk

Clinical Nutrition and Obesity Medicine Unit, Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University

Thai JPEN 2021;29(2):71-81.

บทคัดย่อ

อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำกำลังได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายในการใช้เป็นอาหารลดน้ำหนักและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ปัจจุบันยังไม่มีนิยามของอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำอย่างเป็นทางการแต่ได้มีการนำเสนอให้ใช้ปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่น้อยกว่า 50 ถึง 130 กรัม หรือน้อยกว่าร้อยละ 10 ถึงร้อยละ 40 ของพลังงานรวมต่อวัน อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสามารถใช้ลดน้ำหนักตัวได้อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคอ้วนและทำให้การควบคุมน้ำตาลสะสมในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดีขึ้น แต่ผลต่อการลดน้ำหนักและการควบคุมระดับน้ำตาลสะสมนี้เป็นเพียงช่วงระยะเวลาสั้น 6 เดือนถึง 1 ปี และไม่แตกต่างจากการใช้อาหารลดน้ำหนักรูปแบบอื่น ๆ อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเพิ่มความเสี่ยงทำให้ได้รับวิตามินและแร่ธาตุไม่เพียงพอ รวมถึงความเสี่ยงในการเพิ่มขึ้นของระดับคอเลสเตอรอล ชนิด LDL และความเสี่ยงต่อสุขภาพในระยะยาว เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคหลอดเลือดสมองและหัวใจและอัตราการเสียชีวิต ซึ่งความเสี่ยงต่าง ๆ เหล่านี้อาจขึ้นอยู่กับการเลือกชนิดอาหารที่จะใช้ทดแทนคาร์โบไฮเดรต ดังนั้นผู้ที่ต้องการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำควรอยู่ภายใต้การดูแลของบุคลากรทางการแพทย์ในการให้คำแนะนำการเลือกอาหารและ/หรือร่วมกับการใช้วิตามินและแร่ธาตุเสริมอาหารเพื่อลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นขณะรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ

Abstract

Low carbohydrate diets have become popular for weight loss and type 2 diabetes management. Despite no consensus, some authors proposed low-carbohydrate diets as carbohydrate intake below 50 grams or 130 grams/day or less than 10% or 40% of energy intake per day. Rigorous evidence shows that low-carbohydrate diets are effective for weight loss and glucose control in people with obesity and/or type 2 diabetes. However, these results usually last for 6-12 months, and are not superior to other weight loss diets. Low-carbohydrate diets could increase

Corresponding author: Chaitong Churuangsuk
Clinical Nutrition and Obesity Medicine Unit, Division of Internal Medicine, Prince of Songkla University
Hat Yai, Songkhla, Thailand
Email: churuangsuk@gmail.com; chaitong.c@psu.ac.th

risk of vitamin and mineral inadequacy and cause an increase in LDL-cholesterol level. Long-term evidence also links low-carbohydrate diets to incident type 2 diabetes, cardiovascular diseases and mortality. Alternative food choices/sources to replace carbohydrate could minimize the detrimental effects generated from low-carbohydrate diets. Health supervision for people who wish to pursue long-term low-carbohydrate diets is needed, as well as ensuring micronutrient adequacy by food selection or supplementation should be considered.

คำสำคัญ: อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ, อาหารคีโตเจนิก, สารอาหารหลัก, โรคอ้วน, เบาหวานชนิดที่ 2
Keywords: low carbohydrate diet, ketogenic diet, macronutrients, obesity, type 2 diabetes

บทนำ

อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ (low carbohydrate diets) กลับมาได้รับความนิยมอีกครั้งทั้งในแง่ของการใช้เป็นอาหารสำหรับลดน้ำหนักและใช้เป็นรูปแบบอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes)[1,2] อย่างไรก็ตาม ประโยชน์และความปลอดภัยต่อสุขภาพในระยะยาวจากการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำยังคงเป็นที่ถกเถียงในวงวิชาการและยังขาดการสนับสนุนจากหลักฐานเชิงประจักษ์ บทความนี้ได้ทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์ที่เป็นปัจจุบันถึงประโยชน์และความเสี่ยงจากการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ

นิยามอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ

อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำที่เป็นที่นิยมและรู้จักกันอย่างแพร่หลาย ยกตัวอย่างเช่น อาหารแอทกินส์ (atkins diet) อาหารพาลีโอเลธิคส์ (paleolithic diet) หรืออาหารคีโตเจนิก (ketogenic diet) อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำที่เป็นที่รู้จักมากที่สุด คือ อาหารสูตรแอทกินส์ ซึ่งคิดค้นโดยนายแพทย์ Robert C. Atkins ผู้เขียนหนังสือ Dr. Atkins New Diet Revolution มียอดขายถล่มทลายทั่วโลก โดยอาหารสูตรนี้ได้แบ่งการรับประทานอาหารออกเป็น 2 ระยะ ระยะที่ 1 จะกำหนดปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่จะบริโภคได้ไม่เกิน 20 กรัมต่อวัน โดยไม่บริโภคอาหารประเภทข้าว แป้ง ขนมปัง เส้นก๋วยเตี๋ยวและเส้นพาสต้าชนิดต่าง ๆ รวมไปถึงธัญพืช ผลไม้ (ยกเว้นตระกูลเบอร์รี่) ผักหัวและผลิตภัณฑ์จากนม แต่สามารถบริโภคอาหารกลุ่มไขมันและโปรตีนได้ไม่จำกัด เช่น เนื้อสัตว์ ชีส ครีม และเนย โดยทั่วไประยะที่ 1 นี้จะอยู่ที่ประมาณ 2 สัปดาห์หรือจนกว่าน้ำหนักจะลดลงจนถึงระดับที่พอใจแล้วจึงเข้าสู่ระยะที่ 2 โดยจะค่อยๆ เพิ่มการรับประทานอาหารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตขึ้นไปเรื่อย ๆ จนถึงปริมาณที่สามารถรักษาน้ำหนักตัวให้คงที่ไว้ได้[3] ณ ปัจจุบัน ยังไม่มีนิยามหรือคำจำกัดความของอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำอย่างเป็นทางการ นิยามของอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำในงานวิจัยต่าง ๆ พบว่ามีความหลากหลายมากซึ่งมีตั้งแต่การกำหนดนิยามแบบสัดส่วนร้อยละของพลังงานจากคาร์โบไฮเดรตเทียบกับพลังงานโดยรวมต่อวัน (percentage of total energy intake from carbohydrate) หรือแบบจำนวนกรัมของคาร์โบไฮเดรตที่ได้จากอาหารที่รับประทานต่อวัน นิยามที่พบใช้บ่อยในงานวิจัย คือ ปริมาณคาร์โบไฮเดรตตั้งแต่ ต่ำกว่าร้อยละ 20 ถึง ต่ำกว่าร้อยละ 45 ของพลังงานโดยรวมต่อวัน หรืออาจจะเทียบเท่าได้กับปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่น้อยกว่า 60 กรัม ถึง น้อยกว่า 120 กรัมต่อวัน[2,4-6]

อย่างไรก็ตาม กลุ่มของนักวิจัยจำนวนหนึ่งได้ทำการนำเสนอกำหนดนิยามของอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำขึ้นมาเพื่อใช้ในการสื่อสารให้ตรงกัน โดยในปี ค.ศ. 2011 Frigolet และคณะได้กำหนดอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำไว้ว่าควรมีปริมาณคาร์โบไฮเดรตต่ำกว่าร้อยละ 40 ของพลังงานรวมในแต่ละวัน และ ต่ำกว่าร้อยละ 20 สำหรับอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำมาก (very low carbohydrate diets)[7] ถัดมาในปี ค.ศ. 2015 นักวิจัยอีกกลุ่มนำโดย Feinman และคณะ ได้เสนอนิยามอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำที่แบ่งแยกย่อยออกเป็นหลายกลุ่มเพื่อความชัดเจนมากขึ้น ดังนี้ อาหารคาร์โบไฮเดรตสูง (มากกว่า

ตารางที่ 1 นิยามอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ

ระดับ	ปริมาณคาร์โบไฮเดรต		ตัวอย่าง
	Feinman และคณะ	**Frigolet และคณะ**	
อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำมาก อาหารคีโตเจนิก (very low carbohydrate diet/ ketogenic diet)	ต่ำกว่าร้อยละ 10 ของพลังงานต่อวัน หรือ ต่ำกว่า 20-50 กรัมต่อวัน	ต่ำกว่าร้อยละ 20 ของพลังงานต่อวัน หรือ ต่ำกว่า 20-50 กรัมต่อวัน	Atkins diet Ketogenic diet
อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ (low carbohydrate diet)	ต่ำกว่าร้อยละ 26 ของพลังงานต่อวัน หรือ ต่ำกว่า 130 กรัมต่อวัน	ร้อยละ 20-40 ของพลังงานต่อวัน	Zone diet
อาหารคาร์โบไฮเดรตปานกลาง (moderate carbohydrate diet)	ร้อยละ 26-45 ของพลังงานต่อวัน	-	
อาหารคาร์โบไฮเดรตสูง (high carbohydrate diet)	มากกว่าร้อยละ 45 ของพลังงานต่อวัน	-	

ร้อยละ 45) อาหารคาร์โบไฮเดรตปานกลาง (ร้อยละ 26-45) อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ (ต่ำกว่าร้อยละ 26 หรือต่ำกว่า 130 กรัม) และอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำมากหรืออาหารคีโตเจนิก (very low carbohydrate diets / ketogenic diet) (ต่ำกว่าร้อยละ 10 หรือต่ำกว่า 20-50 กรัม)[8] ตารางที่ 1 ได้แสดงการเปรียบเทียบนิยามอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำแบ่งตามปริมาณการบริโภคคาร์โบไฮเดรตต่อวัน

จากนิยามข้างต้นจะสังเกตได้ว่า อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำมักจะถูกมองเพียงด้านเดียว คือ ปริมาณคาร์โบไฮเดรต แต่สารอาหารกลุ่มโปรตีนและไขมันมักไม่กล่าวถึง ทั้ง ๆ ที่ชนิดและปริมาณของอาหารกลุ่มโปรตีนและไขมันที่รับประทานทดแทนคาร์โบไฮเดรตก็ส่งผลต่อร่างกายเช่นเดียวกัน ยกตัวอย่าง เช่น อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำร่วมกับมีไขมันอิ่มตัวสูงจะส่งผลให้ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้มากกว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำที่มีไขมันไม่อิ่มตัวสูง[9,10]

Carbohydrate insulin model of obesity

สมมติฐานที่อธิบายการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัวและเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไป คือ หลักการสมดุลพลังงาน (calorie balance) โดยที่พลังงานที่รับประทานเข้าไปจะเท่ากับพลังงานที่ร่างกายใช้ไปในแต่ละวันจึงจะทำให้น้ำหนักตัวคงที่ แต่หากพลังงานที่รับเข้าประทานเข้าไปมากกว่าพลังงานที่ถูกใช้ (positive calorie balance) ก็จะเกิดพลังงานสะสมในรูปของไขมันส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและเกิดเป็นโรคอ้วน ในทางตรงกันข้าม Ludwig และคณะ ได้นำเสนอทฤษฎีใหม่ของการเกิดโรคอ้วนโดยได้มองแบบย้อนกลับ เริ่มจากการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตสูงจะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินเพื่อตอบสนองต่อปริมาณกลูโคสที่เพิ่มขึ้นในเลือด ฮอร์โมนอินซูลินที่ถูกกระตุ้นออกมานี้ทำให้เกิดกระบวนการสร้างไขมันจากการนำกลูโคสและกรดไขมันอิสระเข้าสู่เซลล์ (lipogenesis) ส่งผลให้ร่างกายรับรู้ว่ากลูโคสและกรดไขมันอิสระเหล่านี้ลดลง ซึ่งทั้งกลูโคสและกรดไขมันอิสระเป็นสารอาหารที่ร่างกายสามารถเปลี่ยนเป็นพลังงานได้ (energy substrates) เมื่อร่างกายรับรู้ว่าสารเหล่านี้ลดลงจึงกระตุ้นให้เกิดความหิวและส่งผลให้รับประทานมากขึ้นไป เกิดเป็นวงจรเช่นนี้ไปเรื่อย ๆ จนน้ำหนักตัวเพิ่มมากขึ้นในท้ายที่สุด[11]

อย่างไรก็ตาม Hall และคณะ ได้ทำการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมานโดยรวบรวมการศึกษาแบบ controlled feeding trials จำนวน 32 การศึกษา มีผู้เข้าร่วมวิจัยรวมทั้งหมด 563 คน และครอบคลุมระยะเวลาตั้งแต่ 1 ถึง 54 สัปดาห์ ซึ่งเป็นวิจัยที่ควบคุมปริมาณการรับประทานอาหารของผู้เข้าร่วมวิจัยอย่างเข้มงวด โดยการจัดอาหารให้ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนและมีการกำหนดปริมาณพลังงานและสารอาหารหลักอย่างถูกต้องตามวัตถุประสงค์ ทำให้ลดความโน้มเอียงที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะไปรับประทานอาหารนอกเหนือจากที่คณะผู้วิจัยจัดไว้ให้ ข้อมูลการบริโภคอาหารทั้งพลังงานรวมและ

สัดส่วนสารอาหารจึงถือว่ามีความถูกต้องและเที่ยงตรง การศึกษาเหล่านี้ได้เปรียบเทียบอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงไขมันต่ำ (low fat diets) กับอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำไขมันสูง (โดยมีระดับโปรตีนคงที่) ต่อการเปลี่ยนแปลงของการเผาผลาญปริมาณพลังงานที่ใช้ในแต่ละวัน (daily energy expenditure) และปริมาณไขมันในร่างกาย ซึ่งผลการศึกษาพบความแตกต่างในผลลัพธ์ทั้งสองนี้เพียงเล็กน้อยเท่านั้นและไม่มีความสำคัญทางคลินิก โดยให้ผลการศึกษาดังนี้ อาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงไขมันต่ำ ส่งผลให้ร่างกายเพิ่มการเผาผลาญพลังงานได้มากกว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ 26 กิโลแคลอรี่ต่อวัน ($p < 0.0001$) และลดไขมันในร่างกายได้มากกว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ 16 กรัมต่อวัน ($p < 0.0001$) สรุปได้ว่า เมื่อกำหนดพลังงานที่รับประทานให้เท่ากัน ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนความแตกต่างของสัดส่วนสารอาหารต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวหรือไขมันในร่างกาย จึงไม่สนับสนุนแนวคิด carbohydrate insulin model[12]

อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำกับการลดน้ำหนัก

เมื่อ 150 กว่าปีก่อน อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเป็นที่นิยมใช้เพื่อลดน้ำหนักในยุคแรก ๆ คาดว่าน่าจะมาจากการตีพิมพ์จดหมายของ William Banting ในปี ค.ศ. 1863 โดยเขาได้เขียนจดหมายรายงานน้ำหนักตัวที่ลดลงกว่า 20 กิโลกรัม ในช่วง 1 ปี ที่เขาปรับการรับประทานอาหารโดยงดขนมปัง มันฝรั่ง เบเกอรี่ นม น้ำตาลและผลไม้เกือบทุกชนิด จากนั้นอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำได้กลับมาเป็นที่นิยมอีกครั้งจากหนังสือขายดี Dr. Atkins New Diet Revolution ของนายแพทย์ Robert C. Atkins เป็นเวลามากกว่า 30 ปีแล้วตั้งแต่หนังสือออกวางจำหน่ายจนถึงปัจจุบันที่อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำยังคงเป็นที่นิยมสำหรับการลดน้ำหนักเรื่อยมา[13]

การศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมานจำนวนมากครอบคลุมปริมาณการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมระหว่าง 5-23 การศึกษาและมีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยระหว่าง 447-3,209 คน ได้เปรียบเทียบอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำกับอาหารไขมันต่ำต่อการลดน้ำหนักในหลากหลายการทดลองให้ผลไปในทางเดียวกันซึ่งพบว่าอาหารทั้งสองชนิดสามารถใช้ลดน้ำหนักได้ใกล้เคียงกัน[4,6,14-18] โดยอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำที่ใช้ในการศึกษาเหล่านี้ ปริมาณคาร์โบไฮเดรตถูกกำหนดไว้ที่ น้อยกว่า 60 กรัมต่อวัน หรือน้อยกว่าร้อยละ 20 ของพลังงานที่ได้รับต่อวัน ไปจนถึง น้อยกว่า 120 กรัมต่อวัน หรือน้อยกว่าร้อยละ 40 ของพลังงานที่ได้รับต่อวัน ค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวที่ลดลงอยู่ที่ประมาณ 7 กิโลกรัม ในช่วงระยะเวลา 6-12 เดือน[19] อย่างไรก็ตาม ในช่วง 6 เดือนแรก อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสามารถลดน้ำหนักตัวได้มากกว่าอาหารไขมันต่ำอยู่ที่ประมาณ 1-4 กิโลกรัม แต่ความแตกต่างในการลดน้ำหนักของอาหารทั้งสองชนิดนี้จะลดน้อยลงจนแตกต่างกันไม่เกิน 1 กิโลกรัมที่ระยะเวลา 12 เดือน ซึ่งความแตกต่างเพียงเล็กน้อยนี้ไม่มีประโยชน์ทางคลินิกและเป็นผลมาจากการที่อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำทำให้เกิดการลดลงของไกลโคเจนและมีการสูญเสียน้ำร่วมด้วย[20]

อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำกับการควบคุมน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน

อย่างที่ทราบกันดีว่าปริมาณคาร์โบไฮเดรตสัมพันธ์โดยตรงกับระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร ทำให้เกิดสมมติฐานที่ว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำน่าจะช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร (postprandial glucose excursion) และลดระดับน้ำตาลสะสม (HbA1c) ลงได้ ทำให้โรคเบาหวานควบคุมได้ดีขึ้น[21] การศึกษา Virta study ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำคีโตเจนิกสามารถลดระดับน้ำตาลสะสมลงจาก 7.6% เป็น 6.3% ที่ระยะเวลา 1 ปี และผู้ป่วยสามารถลดการใช้ยาเบาหวานลงได้จากร้อยละ 57 เหลือเพียงร้อยละ 30 นอกจากนี้ ร้อยละ 94 ของผู้ป่วยสามารถหยุดใช้ยาอินซูลินได้ แต่ผลการศึกษาที่น่าสนใจนี้ล้วนเกิดจากการลดลงของน้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย ซึ่งค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวที่ลดลงอยู่ที่ 14 กิโลกรัมในระยะเวลา 1 ปี[22]

แต่เมื่อเปรียบเทียบกับอาหารคาร์โบไฮเดรตสูง การศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมานพบว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสามารถลดระดับน้ำตาลสะสมในเลือดลงได้มากกว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตสูงที่ประมาณ 0.26% ถึง 0.36% ในระยะ 6 เดือนถึง 1 ปี[18] ทั้งนี้ความแตกต่างเพียงเล็กน้อยนี้อาจจะไม่มีความสำคัญทางคลินิกหรืออาจสรุปได้ว่าอาหารทั้งสองชนิดสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ใกล้เคียงกัน ทั้งนี้คุณภาพของหลักฐานค่อนข้างไปทางปานกลางถึงต่ำมาก ดังแสดงในตารางที่ 2

มีข้อสังเกตว่า การศึกษาผลของปริมาณคาร์โบไฮเดรตต่อการควบคุมระดับน้ำตาลสะสมในผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมดเป็นการศึกษาผลต่อการลดน้ำหนัก ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าการลดน้ำหนักจะส่งผลให้ระดับน้ำตาลสะสมลดลงด้วยเช่นกัน

ตารางที่ 2 ผลของอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเทียบกับอาหารไขมันต่ำในการลดระดับน้ำตาลสะสม

ระยะเวลา	ชนิดการศึกษาและจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย	ความแตกต่างค่าเฉลี่ยของการลดลงของระดับน้ำตาลสะสม HbA1c (%) ระหว่างอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเทียบกับอาหารไขมันต่ำ*	GRADE Certainty of evidence
2 เดือน	2 RCTs, n = 42	-1.38% (-2.64, -0.11)	Very low
4 เดือน	4 RCTs, n = 201	-0.55% (-0.93, -0.17)	Low
6 เดือน	7 RCTs, n = 539	-0.26% (-0.5, -0.02)	Moderate
1 ปี	4 RCTs, n = 390	-0.36% (-0.58, -0.14	Low
2 ปี	3 RCTs, n = 199	+0.02% (-0.37, +0.41)	-

* หมายเหตุ: ค่าติดลบหมายถึงอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสามารถลดระดับน้ำตาล HbA1c ได้มากกว่าอาหารไขมันต่ำ

RCT, randomized controlled trial

และในระยะสั้นนั้นอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ จะลดน้ำหนักตัวได้มากกว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตสูงอยู่ที่ 1-2 กิโลกรัม[18,23] ดังนั้นจึงกล่าวได้ ยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์มากพอที่จะบอกว่าระดับน้ำตาลสะสมที่ลดลงเป็นผลโดยตรงจากการลดปริมาณคาร์โบไฮเดรตเพียงอย่างเดียว การศึกษาอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำที่มุ่งเป้าเพื่อลดระดับน้ำตาลสะสมโดยที่ไม่หวังผลลดน้ำหนักตัว (non-weight loss trial) ยังมีไม่มากนัก Skytte และคณะ ได้ทำการศึกษาอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำชนิดโปรตีนสูงในผู้ป่วยเบาหวานเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำโปรตีนสูงมีระดับน้ำตาลสะสมลดลง 0.6% จากค่าเริ่มต้น เมื่อเปรียบเทียบกับอาหารควบคุมที่ลดลงเพียง 0.1% จากค่าเริ่มต้น แต่การศึกษานี้มีขนาดเล็ก (n=28) และศึกษาในระยะสั้นเพียง 6 สัปดาห์ จึงยังต้องการการศึกษาขนาดใหญ่และระยะเวลานานขึ้นเพื่อยืนยันผลการศึกษาต่อไป[24]

ความเสี่ยงทางสุขภาพจากอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ

อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำอาจส่งผลเสียต่อร่างกายได้ โดยเป็นผลจากการจำกัดปริมาณอาหารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตและผลจากอาหารที่รับประทานทดแทนคาร์โบไฮเดรต

วิตามินและแร่ธาตุไม่เพียงพอ

อาหารกลุ่มคาร์โบไฮเดรตที่เป็นประโยชน์ เช่น ข้าวกล้อง เส้นพาสต้าแบบโฮลวีท ธัญพืชต่างๆ และผลไม้ เป็นอาหารที่มีปริมาณวิตามินและแร่ธาตุสูง รวมไปถึงสารต้านอนุมูลอิสระต่าง ๆ ดังนั้นการจำกัดอาหารกลุ่มนี้จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการขาดวิตามินและแร่ธาตุ การศึกษาอย่างเป็นระบบถึงผลของอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำต่อการได้รับวิตามินและแร่ธาตุจากอาหาร พบว่าการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำทำให้ได้รับวิตามินบี 1 โฟเลต วิตามินซี แคลเซียม แมกนีเนียม ธาตุเหล็กและไอโอดีน ลดลงมากถึง 40-45% เมื่อเปรียบเทียบกับปริมาณที่ได้รับก่อนเริ่มอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ[25]

ความเสี่ยงจากการขาดวิตามินและแร่ธาตุนี้มีความสำคัญ โดยเฉพาะผู้หญิงที่รับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเพื่อลดน้ำหนัก เพราะเมื่อน้ำหนักลดลงแล้วการทำงานของรังไข่และฮอร์โมนเพศจะดีขึ้น ทำให้เกิดการตั้งครรภ์ได้ง่ายขึ้น แต่เนื่องจากอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเพิ่มความเสี่ยงที่จะขาดวิตามินโฟเลตและแร่ธาตุไอโอดีนซึ่งส่งผลเสียต่อการเจริญเติบโตของตัวอ่อนในครรภ์ จึงเป็นข้อควรระวังในการใช้รูปแบบอาหารที่เน้นจำกัดสารอาหารกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งอย่างเข้มงวดจนเกินไป นอกจากนี้ ยังมีรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยที่ใช้อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเพื่อลดน้ำหนักแต่เกิดภาวะขาดวิตามินบี 1 ระหว่างที่ใช้อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ โดยมีอาการทางระบบประสาท (Wernicke's encephalopathy) ร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลว (cardiac beri beri)[26] กรณีศึกษาผู้ป่วยอีกฉบับหนึ่งได้รายงานการเกิดสายตามืดบอดจากโรคประสาทตา (optic neuropathy) จากการขาดวิตามินบี 1[27]

ระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าคอเลสเตอรอลชนิด LDL เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) และระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในเลือดก็สัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ[28,29] การศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลเชิงอภิมานพบว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำทำให้ระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในเลือดสูงขึ้นเมื่อเปรียบ

เทียบกับอาหารไขมันต่ำที่ใช้ในการลดน้ำหนัก[2,4,5] ซึ่งระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL สามารถเพิ่มขึ้นได้สูงถึงร้อยละ 10 จากเดิม[22] โดยเฉพาะเมื่อจำกัดคาร์โบไฮเดรตอย่างเข้มงวด เช่น รับประทานคาร์โบไฮเดรตเพียงร้อยละ 5-10 ของพลังงานรวมต่อวัน[9,30] ซึ่งอธิบายได้จากการที่ลดปริมาณคาร์โบไฮเดรตลงมากจะต้องเพิ่มสัดส่วนอาหารกลุ่มโปรตีนและไขมันขึ้นอย่างมาก และอาหารกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ที่นิยมบริโภคกันคือเนื้อสัตว์จำพวกเนื้อวัว เนื้อหมู ชีส และเนย ซึ่งมีสัดส่วนของไขมันอิ่มตัวในปริมาณที่สูงจึงส่งผลต่อระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL ได้[31,32]

ถึงแม้ยังไม่มีการรายงานผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจจากงานวิจัยอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ แต่มีกรณีศึกษารายงานการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลันในผู้ป่วยที่รับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ สูตรแอทกินส์[33,34] และพบมีการเพิ่มขึ้นของระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL เปรียบเทียบกับก่อนรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ[33] นอกจากนี้ การศึกษาแบบไปข้างหน้าพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนแล้วรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตต่ำไขมันสูงจะเพิ่มอัตราตายมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงและไขมันต่ำ[35]

ภาวะเลือดเป็นกรด (Ketoacidosis)

ในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา จากกระแสความนิยมในการบริโภคอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำคีโตเจนิก ทำให้มีรายงานผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากสารคีโตนมากถึง 5 ราย[36-40] ในที่นี้มีรายงานในผู้หญิงที่กำลังให้นมบุตร 2 ราย[36-39] และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยา SGLT-2 inhibitor ควบคู่กับการรับประทานอาหารคีโตเจนิก 1 ราย[38]

ความเสี่ยงในระยะยาว

เนื่องจากการศึกษาวิจัยของอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ ในรูปแบบแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (RCT) ยังไม่มีงานวิจัยชิ้นไหนที่ติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยได้นานพอที่จะศึกษาถึงผลในระยะยาว ที่เกินกว่า 1-2 ปี ดังนั้นผลของอาหารในระยะยาวจึงได้มาจากการศึกษาแบบสังเกตในประชากรขนาดใหญ่เป็นหลัก

ความเสี่ยงโรคเบาหวานชนิดที่ 2

จากการศึกษาขนาดใหญ่ในประชากรประเทศสหรัฐอเมริกา Health Professional Study ได้ติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยชาย 40,475 คน เป็นระยะเวลา 20 ปี มีรายงานการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 2,689 ราย การศึกษาพบว่าผู้ชายที่มีรูปแบบการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำไขมันสูง (low carbohydrate diet score) มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มากกว่าผู้ชายที่รับประทานอาหารรูปแบบคาร์โบไฮเดรตสูงไขมันต่ำ ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จะเพิ่มสูงขึ้นถึงร้อยละ 37 ในผู้ที่รับประทานไขมันและโปรตีนจากสัตว์ทดแทนคาร์โบไฮเดรต (low-carbohydrate, high animal fat and animal protein; top compared with bottom quintile; hazard ratio 1.37; 95% CI: 1.20, 1.58; p for trend < 0.01)[41]

ในทางตรงกันข้าม ผลการศึกษา Nurse Health Study ติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยเพศหญิงจำนวน 85,059 คน เป็นระยะเวลา 20 ปี มีรายงานการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 4,670 ราย ผลการศึกษาพบว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำและทดแทนคาร์โบไฮเดรตด้วยไขมันและโปรตีนจากพืชช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ถึงร้อยละ 18 (relative risk 0.82; 95% CI: 0.71, 0.94; p for trend = 0.001; comparing extreme decile of low-carbohydrate diet score)[42] การศึกษาจากประเทศกลุ่มยุโรปและออสเตรเลียก็ให้ผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกัน[43,44]

ความเสี่ยงโรคหัวใจและสมอง

การศึกษา Nurse Health Study เดียวกันนี้ในผู้หญิง 82,802 คน ติดตามไป 20 ปี และมีรายงานโรคหลอดเลือดหัวใจ 1,994 ราย พบว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำที่ทดแทนคาร์โบไฮเดรตด้วยไขมันและโปรตีนจากพืช (low carbohydrate diet, vegetable fat and protein score) จะสัมพันธ์กับความเสี่ยงโรคหลอดเลือดหัวใจลดลงร้อยละ 30 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้หญิงที่รับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตสูง (relative risk 0.70; 95% CI, 0.56, 0.88; p for trend=0.002; comparing extreme decile of low-carbohydrate diet score)[45] ในทางตรงข้าม การศึกษาจากประเทศสวีเดน ในผู้หญิงอายุ 30-49 ปี จำนวน 43,396 คน เป็นระยะเวลา 15.7 ปี รายงานอุบัติการณ์รวมของโรคหลอดเลือดและหัวใจ (ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ หลอดเลือดสมองตีบและหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ รวมไปถึงภาวะเลือดออกในสมองจากหลอดเลือดแตกฉับพลัน) จำนวน 1,270 ราย การศึกษาพบว่ารูปแบบอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสัมพันธ์กับความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่สูงขึ้น (incidence rate ratio 1.05; 95% CI 1.02, 1.08; per 2 units increase in low-carbohydrate, high-protein score)[46]

นอกจากนี้จากการศึกษาขนาดใหญ่อีกชิ้นหนึ่ง

(Atherosclerosis Risk in Communities Study) ได้ติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งชายและหญิง 13,385 คน เป็นระยะเวลา 22.4 ปี และมีรายงานการเกิดโรคหัวใจเต้นพริ้ว (atrial fibrillation) 1,808 ราย พบว่าการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจเต้นพริ้วร้อยละ 36 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่รับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง (hazard ratio 0.64; 95% CI 0.49, 0.84; comparing extreme quartiles)[47]

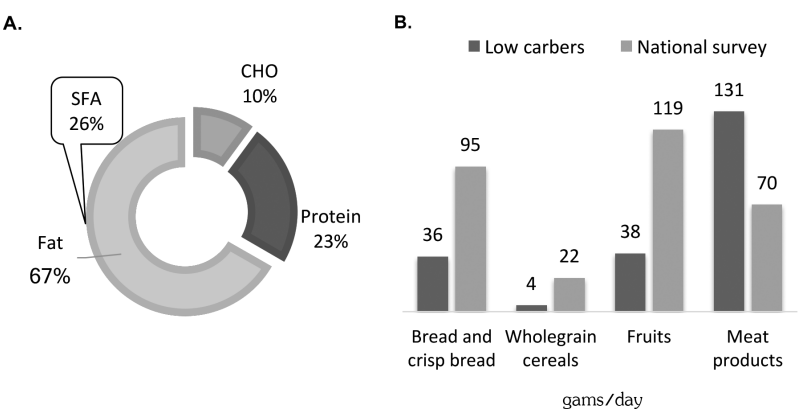
ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

ในปี ค.ศ. 2017 การศึกษาขนาดใหญ่ใน 18 ประเทศ (PURE study) มีผู้เข้าร่วมวิจัย 135,335 คน และติดตามไป 7.4 ปี พบว่าการรับประทานคาร์โบไฮเดรตที่สูงสัมพันธ์กับอัตราตายที่เพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 28 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่รับประทานปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่ต่ำกว่า (hazard ratio 1.28; 95% CI 1.12, 1.46], p trend = 0.0001; comparing [quintile 5 vs quintile 1 of total carbohydrate intake) การแปลผลการศึกษาชิ้นนี้มีข้อควรระวังอยู่มาก เช่น ปริมาณคาร์โบไฮเดรตใน quintile 5 นั้น อยู่ที่ร้อยละ 77.2 ของพลังงานที่ได้รับต่อวัน (ค่าระหว่างมัธยฐานอยู่ที่ร้อยละ 74.4 - 80.7) ซึ่งถือว่าสูงมาก และได้นำมาเปรียบเทียบกับ quintile 1 ซึ่งมีการรับประทานคาร์โบไฮเดรตอยู่ที่ร้อยละ 46.4 (ค่าระหว่างมัธยฐานอยู่ที่ร้อยละ 42.6-49.0) ซึ่งถือว่าเป็นปริมาณการบริโภคคาร์โบไฮเดรตในระดับปกติ ดังนั้นการศึกษานี้จึงไม่ได้บอกว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสัมพันธ์กับอัตราตายที่ลดลงแต่อย่างใด[48]

ในทางตรงกันข้าม การศึกษาแบบไปข้างหน้าหลาย ๆ การศึกษารายงานผลไปในทางเดียวกันว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้น[49-53] การศึกษาแบบวิเคราะห์อภิมานในปี ค.ศ. 2018 ซึ่งได้รวมผลการศึกษาของ PURE เข้าไปด้วย พบว่าแท้จริงแล้ว การรับประทานคาร์โบไฮเดรตในปริมาณที่ต่ำหรือสูงเกินไปสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นทั้งสิ้น (u-shape association) การรับประทานปริมาณคาร์โบไฮเดรตที่น้อยกว่าร้อยละ 40 หรือมากกว่าร้อยละ 70 ของพลังงานรวมจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตร้อยละ 20 และร้อยละ 23 ตามลำดับ นอกจากนี้ หากทดแทนคาร์โบไฮเดรตด้วยไขมันและโปรตีนจากสัตว์ ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจะเพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 18 ในทางตรงกันข้าม หากทดแทนคาร์โบไฮเดรตด้วยไขมันและโปรตีนจากพืช ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจะลดลงร้อยละ 18 เช่นกัน[54]

การลดความเสี่ยงจากการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ

จากที่กล่าวไปข้างต้น ความเสี่ยงต่อสุขภาพจากอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเกิดได้ทั้งจากการจำกัดปริมาณคาร์โบไฮเดรตและเกิดจากอาหารที่นำมาทดแทนคาร์โบไฮเดรต ดังนั้นการเลือกอาหารที่จะมาทดแทนคาร์โบไฮเดรตจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งเพื่อช่วยลดความเสี่ยงต่างๆเหล่านี้ การศึกษาในประเทศไอซ์แลนด์พบว่าผู้ที่รับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ รับประทานผลไม้ต่ำกว่าประชากรทั่วไปถึง 3 เท่าและรับประทานเนื้อสัตว์มากกว่าประชากรทั่วไปเกือบ 2 เท่า และเพียงครึ่งหนึ่งของผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับวิตามินบี 1 และแมกนีเซียมเหมาะสมตามความต้องการในแต่ละวัน[31] ดังในรูปที่ 1 นอกจากนี้การ



รูปที่ 1 การบริโภคอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำในประเทศไอซ์แลนด์
A แสดงสัดส่วนสารอาหารหลักได้แก่ คาร์โบไฮเดรต โปรตีนและไขมัน
B แสดงการบริโภคอาหารในแต่ละหมวดแสดงเป็นน้ำหนักต่อวันเปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรทั่วไป
CHO, carbohydrate; SFA, saturated fatty acids

ศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาและสหราชอาณาจักรพบว่าผู้ที่รับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำมีการเข้าถึงบุคลากรทางการแพทย์น้อย ข้อมูลส่วนใหญ่ได้รับจากอินเตอร์เน็ต[55,56] ซึ่งมีโอกาสที่จะได้รับข้อมูลอาหารที่ไม่ถูกต้อง จึงเพิ่มความเสี่ยงดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น

การเข้าถึงบุคลากรทางการแพทย์ เช่น นักกำหนดอาหาร สามารถช่วยลดความเสี่ยงต่อสุขภาพในผู้ที่ต้องการใช้อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำเพื่อลดน้ำหนักได้ การศึกษาแบบจำลองมื้ออาหารโดย Zinn และคณะ[57] รายงานว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำที่มีไขมันอิ่มตัวต่ำและมีวิตามินและแร่ธาตุครบถ้วนสามารถทำได้โดยคำแนะนำจากนักกำหนดอาหาร โดยทั่วไปคำแนะนำในการเลือกอาหารสามารถทำได้ไม่ยาก การลดปริมาณไขมันอิ่มตัวอาจจะพิจารณาเลือกอาหารกลุ่มโปรตีนจากพืช เช่น ธัญพืช ถั่วต่าง ๆ เต้าหู้ เป็นต้น หรือเลือกเน้นรับประทานเนื้อปลาหรือเนื้อไก่แทนเนื้อวัวหรือเนื้อหมูร่วมกับลดการรับประทานชีสหรือเนย เป็นต้น เพื่อให้ได้วิตามินและเกลือแร่เพียงพอ อาจต้องเพิ่มการรับประทานผักให้หลากหลายร่วมกับผลไม้ที่ไม่ให้พลังงานสูง หลีกเลี่ยงผลไม้ที่มีรสหวานหรือให้พลังงานสูง เช่น ทุเรียน มะม่วงสุก เป็นต้น หรืออาจจะจำเป็นต้องได้รับวิตามินและแร่ธาตุเสริม (supplement) ในระหว่างที่รับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำ[25]

สรุป

หลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่าอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำสามารถใช้ลดน้ำหนักตัวได้อย่างมีประสิทธิภาพในผู้ที่มีโรคอ้วนหรือเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย และทำให้การควบคุมน้ำตาลสะสมในเลือดดีขึ้นด้วยเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ผลต่อการลดน้ำหนักไม่ได้แตกต่างจากการใช้อาหารลดน้ำหนักรูปแบบอื่น ๆ ทั้งนี้ ประสิทธิภาพของอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำก็เป็นเพียงช่วงระยะเวลาสั้น ๆ 6 เดือนถึง 1 ปี อาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำอาจจะเหมาะสมกับผู้ที่ต้องการลดน้ำหนักบางคนที่สามารถปฏิบัติตามได้ แต่ก็เพิ่มความเสี่ยงต่อการขาดสารอาหารวิตามินและแร่ธาตุบางชนิด รวมถึงความเสี่ยงในการเพิ่มขึ้นของระดับคอเลสเตอรอลชนิด LDL และความเสี่ยงต่อสุขภาพในระยะยาวดังที่ได้กล่าวไป ดังนั้นการเลือกชนิดอาหารที่จะใช้ทดแทนคาร์โบไฮเดรตหรือการเสริมวิตามินและแร่ธาตุจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในผู้ที่ต้องการรับประทานอาหารคาร์โบไฮเดรตต่ำและควรอยู่ภายใต้การดูแลจากบุคลากรทางการแพทย์อย่างใกล้ชิด

เอกสารอ้างอิง

1. Churuangsuk C, Lean MEJ, Combet E. Low and reduced carbohydrate diets: challenges and opportunities for type 2 diabetes management and prevention. Proc Nutr Soc. 2020:1-16.
2. Churuangsuk C, Kherouf M, Combet E, Lean M. Low-carbohydrate diets for overweight and obesity: a systematic review of the systematic reviews. Obes Rev. 2018;19(12):1700-18.
3. Atkins RC. Dr Atkins New Diet Revolution. London: Vermilion; 2003.
4. 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(7):1178-87.
5. Mansoor N, Vinknes KJ, Veierod MB, Retterstol K. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr. 2016;115(3):466-79.
6. Naude CE, Schoonees A, Senekal M, Young T, Garner P, Volmink J. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2014;9(7):e100652.
7. Frigolet ME, Ramos Barragan VE, Tamez Gonzalez M. Low-carbohydrate diets: a matter of love or hate. Ann Nutr Metab. 2011;58(4):320-34.
8. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, Bernstein RK, Fine EJ, Westman EC, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. Nutrition. 2015;31(1):1-13.
9. Chiu S, Williams PT, Krauss RM. Effects of a very high saturated fat diet on LDL particles in adults with atherogenic dyslipidemia: A randomized controlled trial. PLoS One. 2017;12(2):e0170664.
10. 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.
11. Ludwig DS, Ebbeling CB. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond "calories in, calories out". JAMA Intern Med. 2018;178(8):1098-103.
12. Hall KD, Guo J. Obesity energetics: body weight regulation and the effects of diet composition. gastroenterology. 2017;152(7):1718-27.e3.
13. Banting W. Letter on corpulence, addressed to the public. 1869. Obes Res. 1993;1(2):153-63.
14. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. Obes Rev. 2009;10(1):36-50.
15. 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.
16. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary intervention for overweight and obese adults: comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. A meta-analysis. PLoS One. 2015;10(10):e0139817.
17. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Research & Care. 2017;5(1):e000354.
18. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. 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;108(2):300-31.
19. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS, Jr., Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. Obes Rev. 2012;13(11):1048-66.
20. Kreitzman SN, Coxon AY, Szaz KF. Glycogen storage: illusions of easy weight loss, excessive weight regain, and distortions in estimates of body composition. Am J Clin Nutr. 1992;56(1 Suppl):292S-3S.
21. Samkani A, Skytte MJ, Kandel D, Kjaer S, Astrup A, Deacon CF, et al. A carbohydrate-reduced high-protein diet acutely decreases postprandial and diurnal glucose excursions in type 2 diabetes patients. Br J Nutr. 2018;119(8):910-7.
22. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, Bhanpuri NH, Peters AL, Campbell WW, et al. Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. Diabetes Ther. 2018;9(2):583-612.
23. Korsmo-Haugen HK, Brurberg KG, Mann J, Aas AM. Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2019;21(1):15-27.
24. Skytte MJ, Samkani A, Petersen AD, Thomsen MN, Astrup A, Chabanova E, et al. A carbohydrate-reduced high-protein diet improves HbA1c and liver fat content in weight stable participants with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2019;62(11):2066-78.
25. Churuangsuk C, Griffiths D, Lean MEJ, Combet E. Impacts of carbohydrate-restricted diets on micronutrient intakes and status: A systematic review. Obes Rev. 2019;20(8):1132-47.
26. McKenna LA, Drummond RS, Drummond S, Talwar D, Lean ME. Seeing double: the low carb diet. Br Med J. 2013;346:f2563.
27. Hoyt CS, 3rd, Billson FA. Low-carbohydrate diet optic neuropathy. Med J Aust. 1977;1(3):65-6.
28. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72.
29. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell. 2015;161(1):161-72.
30. Rosenbaum M, Hall KD, Guo J, Ravussin E, Mayer LS, Reitman ML, et al. Glucose and lipid homeostasis and inflammation in humans following an isocaloric ketogenic diet. Obesity (Silver Spring). 2019;27(6):971-81.
31. Elidottir AS, Halldorsson TI, Gunnarsdottir I, Ramel A. Dietary intake and cardiovascular risk factors in icelanders following voluntarily a low carbohydrate diet.

PLoS One. 2016;11(8):e0156655.
32. Mangravite LM, Chiu S, Wojnoonski K, Rawlings RS, Bergeron N, Krauss RM. Changes in Atherogenic Dyslipidemia Induced by Carbohydrate Restriction in Men Are Dependent on Dietary Protein Source. The Journal of Nutrition. 2011;141(12):2180-5.
33. Barnett TD, Barnard ND, Radak TL. Development of symptomatic cardiovascular disease after self-reported adherence to the atkins diet. J Am Diet Assoc. 2009; 109(7):1263-5.
34. Sheikh M, Chahal M, Rock-Willoughby J, Grubb BP. Carbohydrate-restricted diet and acute coronary syndrome: a case report and review of this conflicting and yet unknown association. Ame J Ther. 2014;21(2):e41-4.
35. Li S, Flint A, Pai JK, Forman JP, Hu FB, Willett WC, et al. Low carbohydrate diet from plant or animal sources and mortality among myocardial infarction survivors. J Am Heart Assoc. 2014;3(5):e001169.
36. Marzban S, Arbee M, Vorajee N, Richards GA. Non-diabetic ketoacidosis associated with a low carbohydrate, high fat diet in a postpartum lactating female. Oxf Med Case Reports. 2020;2020(8):omz026.
37. Shaikh S, Mohamed MM, Mujeeb A, Shaikh F, Harris B. Euglycemic diabetic ketoacidosis precipitated by a keto diet: importance of dietary history in diagnosis. Cureus. 2020;12(9):e10199.
38. Tougaard NH, Faber J, Eldrup E. Very low carbohydrate diet and SGLT-2-inhibitor: double jeopardy in relation to ketoacidosis. BMJ Case Rep. 2019;12(4):e227516.
39. von Geijer L, Ekelund M. Ketoacidosis associated with low-carbohydrate diet in a non-diabetic lactating woman: a case report. J Med Case Rep. 2015;9:224.
40. White-Cotsmire AJ, Healy AM. Ketogenic diet as a trigger for diabetic ketoacidosis in a misdiagnosis of diabetes: A case report. Clin Diabetes. 2020;38(3):318-21.
41. 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.
42. Halton TL, Liu S, Manson JE, Hu FB. Low-carbohydrate-diet score and risk of type 2 diabetes in women. Am J Clin Nutr. 2008;87(2):339-46.
43. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Long-term low-carbohydrate diets and type 2 diabetes risk: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Gen Fam Med. 2016;17(1):60-70.
44. Rayner J, D'Arcy E, Ross LJ, Hodge A, Schoenaker DAJM. Carbohydrate restriction in midlife is associated with higher risk of type 2 diabetes among Australian women: A cohort study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2019.
45. Halton TL, Willett WC, Liu S, Manson JE, Albert CM, Rexrode K, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med. 2006;355(19):1991-2002.
46. Lagiou P, Sandin S, Lof M, Trichopoulos D, Adami HO, Weiderpass E. Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. Br Med J. 2012;344:e4026.
47. Zhang S, Zhuang X, Lin X, Zhong X, Zhou H, Sun X, et al. Low-Carbohydrate Diets and Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2019;8(9):e011955.
48. Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, Stampfer M, Willett WC, Hu FB. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. Ann Intern Med. 2010;153(5):289-98.
49. Dehghan M, Mente A, Zhang X, Swaminathan S, Li W, Mohan V,et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2017; 390 :2015-2120
50. Lagiou P, Sandin S, Weiderpass E, Lagiou A, Mucci L, Trichopoulos D, et al. Low carbohydrate-high protein diet and mortality in a cohort of Swedish women. J Intern Med. 2007;261(4):366-74.
51. Nilsson LM, Winkvist A, Eliasson M, Jansson JH, Hallmans G, Johansson I, et al. Low-carbohydrate, high-protein score and mortality in a northern Swedish population-based cohort. Eur J Clin Nutr. 2012;66(6):694-700.
52. Sjogren P, Becker W, Warensjo E, Olsson E, Byberg L, Gustafsson IB, et al. Mediterranean and carbohydrate-restricted diets and mortality among elderly men: a cohort study in Sweden. Am J Clin Nutr. 2010;92(4):967-74.
53. Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Hsieh CC, Trichopoulos D. Low-carbohydrate-high-protein diet and long-term survival in a general

population cohort. Eur J Clin Nutr. 2007;61(5):575-81.
54. Seidelmann SB, Claggett B, Cheng S, Henglin M, Shah A, Steffen LM, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. Lancet Public Health. 2018;3(9):e419-e28.
55. Feinman RD, Vernon MC, Westman EC. Low carbohydrate diets in family practice: what can we learn from an internet-based support group. Nutr J. 2006;5(1):26.
56. Churuangsuk C, Lean MEJ, Combet E. Carbohydrate knowledge, dietary guideline awareness, motivations and beliefs underlying low-carbohydrate dietary behaviours. Sci Rep. 2020;10(1):14423.
57. Zinn C, Rush A, Johnson R. Assessing the nutrient intake of a low-carbohydrate, high-fat (LCHF) diet: a hypothetical case study design. BMJ Open. 2018;8(2):e018846.