

**Paaston ja hiilihydraattirajoitteen ruokavalion
vaikutus esidiabetekseen ja metaboliseen
oireyhtymään**

Tapaustutkimus 7/2019-10/2019

Tuomas A. Javanainen

Vaste Oy

TIIVISTELMÄ

Tuomas Javanainen

PAASTON JA HIILIHYDRAATTIRAJOITTEISEN RUOKAVALION VAIKUTUS ESIDIABETEKSEEN JA METABOLISEEN OIREYHTYMÄÄN 12 VIIKOSSA

Vaste Oy

TAUSTAA

Metabolinen oireyhtymä (MBO) määritellään tilaksi, jossa glukoosin ja insuliinin aineenvaihdunta on häiriintynyt. Keskivartalolihavuus, veren poikkeavan suuret rasva-arvot ja korkea verenpaine ovat sairauden kannalta oleellisia oireita. Nämä tekijät lisäävät merkittävästi riskiä sairastua diabetekseen, sydän- ja verisuonitauteihin, sekä kroonisiin sairauksiin. Suomessa on ennustettu, että metabolista oireyhtymää sairastaa jo yli kolmasosa aikuisista miehistä ja yli neljäsosa naisista.

MENETELMÄT

Tähän case-tutkimukseen valittiin neljä koehenkilöä Kehitysvamma-alan tuki- ja osaamiskeskuksen Varsinais-Suomen erityishuoltopiirin työntekijöistä. Koehenkilöt olivat iältään 25-57 vuotiaita ja täyttivät metabolisen oireyhtymän kriteerit. Tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa paaston ja hiilihydraattirajoitteen ruokavalion sekä jatkuvan seurannan teho verensokeriarvoihin, painoon, maksa-arvoihin, verenpaineeseen, veren rasva-arvoihin, tulehdusarvoihin, lääkitykseen, sekä metabolisen oireyhtymän sairaustilanteeseen 12 viikossa.

TULOKSET

Hiilihydraattirajoitteen ruokavalion ja paaston yhdistelmä kiihdytti merkittävästi rasvakudoksen oksidaatiota. Kolme neljästä koehenkilöstä peruutti täysin metabolisen oireyhtymän. Merkittäviä muutoksia havaittiin myös erityisesti insuliinin määrän pudotuksessa, korkeissa triglyseridi-arvoissa, glykemiassa, maksan toiminnassa, insuliiniresistenssin paranemisessa ja painonpudotuksessa. Vaikka tyydyttyneen rasvan kulutus lisääntyi huomattavasti enemmän, kuin perinteisellä korkeahiilihydraattisella ruokavaliolla, hiilihydraattirajoitteinen ruokavalio laski merkittävästi tyydyttyneen rasvan määrää plasmassa.

PÄÄTELMÄT

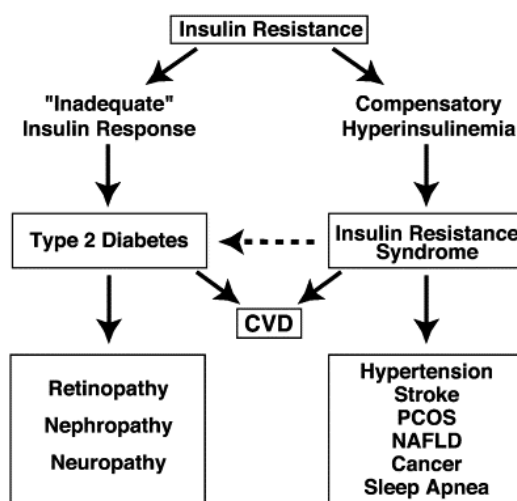
Yleisesti tiedetään, että metabolisen oireyhtymän patogeenesi johtuu liiallisesta insuliinin määrästä elimistössä, jota ajaa runsas hiilihydraattien kulutus ja terveyttä heikentävät elämäntavat. Tapaustutkimuksemme mukaan hiilihydraatteja rajoittamalla ja ruokailurytmejä harventamalla metabolinen oireyhtymä on tehokkaasti peruutettavissa.

RAHOITUS

Valtioneuvoston kanslia 2019

JOHDANTO

Metabolinen oireyhtymä, jonka patofysiologinen syy on insuliiniresistenssi (Reaven 1988; Goldstein 2002; Kahn ja muut 2014) koskettaa joka kolmatta miestä ja joka neljättä naista Suomessa. Hyperinsulinemia (insuliinin liiallinen määrä elimistössä) on vahvasti yhteydessä metaboliseen oireyhtymään, riskiin sairastua sydän- ja verisuonitauteihin ja tyypin 2 diabetekseen (Kelly ja muut 2014). Hiilihydraattien kulutus, kiihdyttää insuliinin eritystä enemmän kuin muut makroravinteet, mikä lisää rasvanvarastointia ja inhiboi rasvakudoksen lipolyysia, sekä oksidaatiota. Yleiset havainnot antavat viitteitä siitä, että hiilihydraattien liikakulutus ja metabolisen oireyhtymän patogeneesi ovat vahvasti yhteydessä toisiinsa (kuva 1.)



Kuva 1. Luonnoksessa on kuvattu klinisiä löydöksiä, jotka esiintyvät yleisesti insuliiniresistenssi oireyhtymässä. Insuliiniresistenssin ja hyperglykemian on kuvailtu johtavan tyypin 2 diabetekseen sekä verisuonia vaurioittaviin komplikaatioihin. Insuliiniresistenssi oireyhtymä antaa fysiologisen kehyn ymmärryksen, kuinka hyperinsulinemia ja siitä johtuva insuliiniresistenssi ovat yhteydessä kehksessä oleviin erilaisiin häiriötiloihin (Reaven 1988).

Jos hiilihydraattien liikakulutus aiheuttaa metabolista oireyhtymää hyperinsulinemian kautta, voidaan tehdä päätelmä, että hiilihydraattien rajoittaminen toimii terapeuttisena hoitomuotona tautitilassa. Monet vähähiilihydraattisen ruokavalion tutkimukset osoittavat, että hiilihydraatteja rajoittamalla saadaan hyviä tuloksia metabolisen oireyhtymän hoidossa (Volek ja Feinman 2005; Volek ja muut 2008; Hallberg ja muut 2018). Lihavuus ja ylipaino ovat yleisiä diagnoosiin johtavia riskitekijöitä,

mitkä yleensä ovat merkki alentuneesta insuliinihormonin sensitiivisyydestä. Alentuneen insuliinisensitiivisyyden eli insuliiniresistenssin on oletettu olevan merkittävin syy metabolisen oireyhtymän syntyyn (Vanlancker ja muut 2017; Reaven 1988). Insuliiniresistenssi johtuu yleisesti heikentyneestä insuliinin vasteesta insuliinisensitiivisissä elimissä, kuten rasvakudoksessa, luusto- ja sydänlihaksissa sekä maksassa. Patofysiologisen tilan mukaan normaali insuliinin pitoisuus ei tuota enää riittävää vastetta

kohdekudoksissa. Ajan myötä insuliiniresistenssi johtaa puutteelliseen kykyyn tuottaa tarvittavaa määrää insuliinia, mikä johtaa heikentyneeseen glukoosin sietokykyyn ja lopulta tyypin 2 diabetekseen. Insuliiniresistenssin kanssa esiintyy yleisesti abdominaalista lihavuutta, joka on yksi merkittävimmistä riskitekijöistä metabolisessa oireyhtymässä (Lim ja Eckel 2014; Martin ja muut 2015). Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää 12 viikossa, kuinka tehokkaasti hiilihydraattirajoitteen ruokavalion ja paaston yhdistelmä tehoaa insuliiniresistenssiin ja metaboliseen oireyhtymään.

MATERIAALIT JA MENETELMÄT

Tutkimuksen koehenkilöt rekrytoitiin Kehitysvamma-alan tuki ja osaamiskeskus (KTO) Varsinais-Suomen erityishuoltopiirin kuntayhtymän työntekijöistä. Yhteensä 11 henkilöä haastateltiin ja neljä heistä päätyi tutkimukseen. Yksi mies ja kolme naista. Tutkimuksen kriteerinä oli, että henkilö voitiin kategorisoida metabolista oireyhtymää sairastavaksi henkilöksi. Tutkittavan piti täyttää vähintään kolme metabolisen oireyhtymän kriteeriä, seuraavista: Vyötärön ympäryys ylittää miehellä 100 cm ja naisella 90 cm (vyötärölihavuus), veren triglyseridien määrä on suurentunut yli 1,7 mmol/l, veren HDL-kolesteroli pienentynyt alle 1,0 mmol/l miehellä ja alle 1,3 mmol/l naisella, verenpaine koholla (130/85 tai enemmän) sekä plasman kohonnut paastoglukoosi (pitoisuus yli 5,7 mmol/l). Kaksi koehenkilöistä sairasti verenpainetautia ja heillä oli siihen lääkitys (Losatrix 50 mg ja Atacand 8 mg). Toinen henkilöistä oli sairastanut verenpainetautia yli 10 vuotta. Jokaisella koehenkilöllä oli rasvamaksa, joka pystyttiin diagnosoimaan korkeiden maksa-arvojen sekä muiden metabolisten markkereiden toimesta. Koehenkilöt olivat iältään 25-57 -vuotiaita. Koehenkilöt kävivät ennen tutkimuksen alkua verikokeissa, jossa tutkittiin metabolisen oireyhtymän kannalta oleellisimpia

veriarvoja kuten: HbA1c, fP-gluk, fP-KOL-HDL, fP-KOL-LDL, fP-trigly, P-ALAT, P-AFOS, hs-CRP ja S-insu (KTO:n laboratorio) Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) kaavaa käytettiin mittaamaan, kuinka korkea insuliiniresistenssi koehenkilöillä oli ennen valmennusta.

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{fP - gluk \times S - insu}{22,5}$$

Homeostatic model assessment of insulin resistance. Tieteellinen laskukaava, joka kertoo insuliiniresistenssiä.

Hyvän tieteellisen käytännön mukaisesti tutkimushenkilöt haastateltiin ennen tutkimuksen alkua, jonka aikana tutkittavalle kerrottiin kaikki oleellinen tieto siitä, mitä tutkimuksen kuluessa tulee tapahtumaan ja että tutkittava on informaation ymmärtänyt. Tutkittavilta saatiin osallistumisestaan asiaan perehtyneesti suostumus, millä pyritään estämään tutkittavien manipulointi tieteen nimissä.

Tutkimuksen alussa koehenkilöt punnittiin (beurer living GS300) ja vyötärön ympärysmitta mitattiin. Näitä parametrejä seurattiin tutkimuksen aikana kerran viikossa. Vasteen protokolla perustuu jatkuvaan seurantaan, mikä tarkoittaa sitä, että koehenkilöt mittasivat päivittäin verenpaineen (microlife BP A2 Basic), glukoosin (CareSens Dual) ja heillä oli mahdollisuus olla koska tahansa yhteydessä valmentajaan. Verenpaine mitattiin joka aamu tutkimuksen aikana ja veren glukoosipitoisuus mitattiin noin viisi kertaa päivässä. Tutkittavat ilmoittivat joka päivä syömänsä ruuan valokuvaamalla älypuhelinsovelluksella. Ketoaineet mitattiin (CareSens Dual) kerran viikossa, jolloin pystyttiin varmistamaan, että koehenkilöt noudattivat oikeaa ruokavaliota eli pysyivät metabolisesti ketoosissa ja lipolyysissä. 12 viikon tutkimus alkoi siitä, että koehenkilöt noudattivat aluksi niin sanottua 16/8 protokollaa, jossa paastoajaksi muodostui 16 tuntia vuorokaudesta ja 8 tunnin sisään syötiin lounas ja päivällinen. Ruoka tuli koostaa niin, että hiilihydraattien määrää rajoitettiin alle 30 g vuorokaudessa. Koehenkilöitä ohjeistettiin valitsemaan ruoka-aineet mahdollisimman puhtaista raaka-aineista (lähitytetty, luomu). Proteiinin lähteenä toimi punainen liha, porsas, kana ja kala. Vähäiset hiilihydraatit tulivat pääsääntöisesti kasviksista. Rasvoiksi valikoitiin mahdollisimman luonnollisia rasvoja, kuten luomulaatuinen voi, kookosöljy ja oliiviöljy. Tutkimuksen edetessä koehenkilöt siirtyivät noudattamaan 23/1 protokollaa, jossa syötiin yksi ruoka päivän aikana tunnin sisään, jolloin

paastojaksi muodostui 23 tuntia vuorokaudessa. Osa koehenkilöistä teki myös satunnaisesti pidempiä paastojaksoja ja palasi myöhemmin taas 16/8 tai 23/1 protokollaan. Koehenkilöitä kannustettiin myös harrastamaan kevyttä liikuntaa kuten kävelyä.

TULOKSET

Tutkimuksen alussa kaikki koehenkilöt täyttivät vähintään kolme kaikilla WHO:n määrittelemästä metabolisen oireyhtymän viidestä kriteeristä (vyötärölihavuus, korkea verenpaine, matala HDL, kohonnut glukoosi ja kohonnut triglyseridit) (Huang 2009), joten heidät määriteltiin metabolista oireyhtymää sairastaviksi. 12 viikon tutkimuksen jälkeen kolmea neljästä koehenkilöstä (75 %) ei voinut enää määritellä WHO:n kriteerien mukaisesti metabolista oireyhtymää sairastavaksi. Veren triglyseridipitoisuus laski keskimäärin 33,57 % (taulukko 1) 12 viikon aikana. Sokerihemoglobiini HbA1c laski koehenkilöiltä keskimäärin 22,88 % (taulukko 1) ja paastoglukoosi fP-gluk 23,5 %. Insuliiniresistenssi HOMA-IR laski merkittävästi 73,62 % (taulukko 1) koehenkilöillä, joka käy ilmi myös paastoinsuliinin selkeästä laskusta 65,51 % (taulukko 1) HDL kolesterolissa oli vain pientä nousua 1,1 %. HDL kolesteroli lähtee yleensä nousemaan vasta kolmen kuukauden jälkeen, mikä on huomattu pidemmissä valmennuksissa (Vaste). Verenpaineen muutokset olivat selkeitä. Systolinen eli yläpaine (mmHg) laski keskimäärin 12,44 % (taulukko 1) ja diastolinen eli alapaine (mmHg) laski 21,44 % (taulukko 1). Kahdella koehenkilöistä oli diagnosoitu verenpainetauti ja heillä oli siihen lääkitys. Toisella koehenkilöistä pystyttiin purkamaan lääkitys (Atacand 10 mg) 4.8.2019 ja toiselta koehenkilöltä poistettiin verenpainelääkitys (Losatrix 50 mg) 9.8.2019. Huomioitavaa oli se, että verenpaineet pysyivät terveen tasolla tutkimuksen loppuun asti. Verenpainetautia sairastavien koehenkilöiden verenpaineet saatiin paremmalle tasolle ilman lääkitystä, kuin ne olivat olleet lääkityksellä ennen valmennusta. Jokaisen koehenkilön verenpaine laski terveen tasolle.

LDL-C

LDL-C nousi odotetusti koehenkilöillä (21,06 %). Näin tapahtui, koska kolesterolia on sitoutuneena rasvakudokseen ja suuren painonpudotuksen myötä kolesterolia vapautuu verenkiertoon. Tämä

nähdään LDL-C:n nousuna hetkellisesti. Ilmiö tasaantuu kuitenkin painonpudotuksen hidastuttua ja kun ollaan lähellä optimaalista painoa. Tällöin on hyvä mitata kolesteroliarvot uudelleen. Hiilihydraattirajoitteisella ruokavaliolla yleisesti LDL lipoproteiinin partikkelikoko suurenee, mikä on edullista sydän- ja verisuonitautien kannalta. LDL partikkelien määrää, laatua ja kokoa voidaan mitata LDL-P ja ApoB verikokeilla (Koskinen ja muut 2012). Partikkelikoon pieneneminen ja hapettuminen lisää sydän ja verisuonitautien riskiä (Koskinen ja muut 2012). Tässä tutkimuksessa ei mitattu LDL-P eikä ApoB veriarvoja. Huomioitavaa on se, että LDL-C pitoisuuden määritelmää ei löydy WHO:n määrittelemässä metabolisen oireyhtymän kriteereistä (Huang 2009). HDL- ja triglyseridi veriarvot ennustavat paremmin mahdollista sydän- ja verisuonitautiriskistä, kuin LDL-C (da Luz 2008). Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat myös, että liian matala LDL-C pitoisuus lisää riskiä sairastua syöpään, sydän- ja verisuonitauteihin sekä lisää kuolleisuuden riskiä (Sung ja muut 2019).

TULEHDUS

Tarkin tapa määrittää elimistön pro-inflammatorista ja pro-oksidatiivista tilaa on mittaamalla high-sensitivity C- reaktiivista proteiinia (hs-CRP) verestä. Hs-CRP:n mittaaminen on hyvä ennuste metaboliselle oireyhtymälle sekä on vahvasti yhteydessä abdominaaliseen lihavuuteen, joka lisää riskiä sairastua ateroskleroosiin myöhemmin sairauden kehittyessä. Suuren rasvakudoksen määrä lisää todennäköisyyttä kroonisen tulehduksen syntymiseen elimistössä. Jo lievästikin koholla olevan seerumin tai plasman CRP-pitoisuuden on osoitettu liittyvän lisääntyneeseen aterotromboosin ja koronaaritautin riskiin (www.hus.fi), mikä on riippumaton kolesteroli pitoisuuksista.

Koehenkilöiden S-hs-CRP pitoisuus laski keskimäärin 38,65 % (taulukko 1). Tämä vähentää merkittävästi riskiä sairastua edellä mainittuihin sairauksiin.

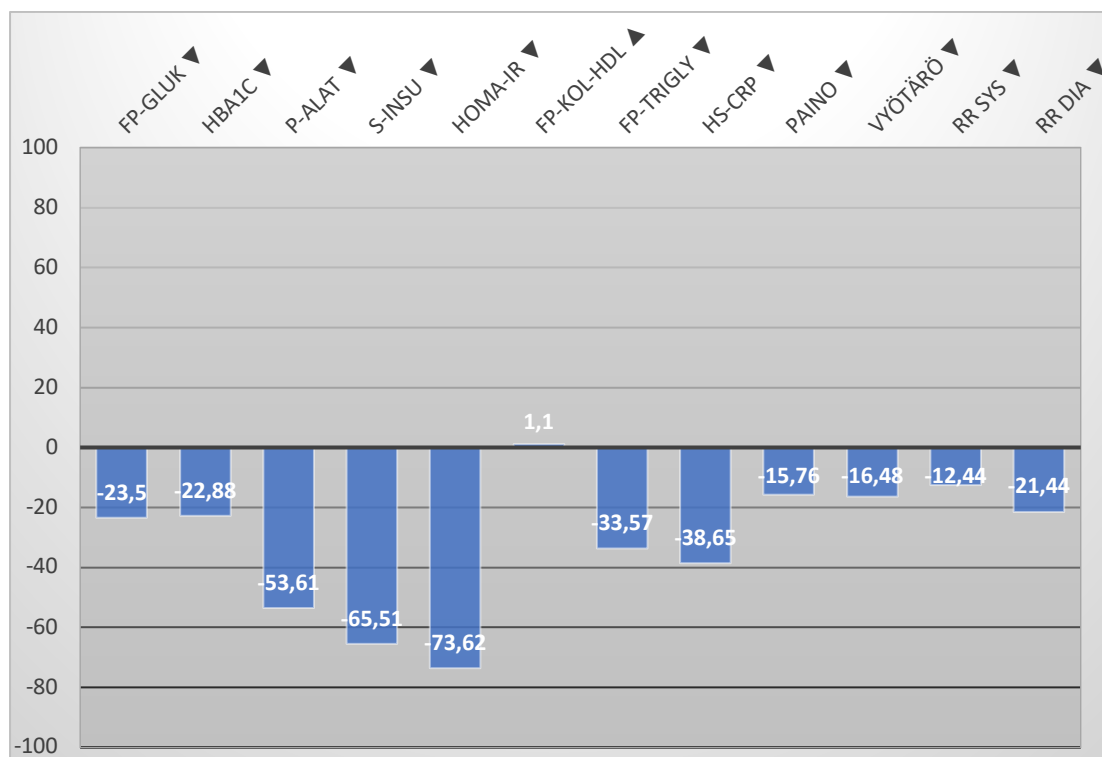
MAKSAN ENTSYYMIT

Rasvamaksa on yhteydessä insuliiniresistenssiin ja tyypin 2 diabetekseen. Plasman alaniiniaminotransferaasi (S-ALAT) on maksan entsyymi arvo, joka kohoaa yleisesti, jos henkilöllä on rasvamaksa. Jos lihavalla, metabolista oireyhtymää sairastavalla henkilöllä, S-ALAT -arvo kohoaa yli viitearvojen, voidaan diagnosoida rasvamaksa ilman muita maksan tutkimuksia (Duodecim 2016).

Tämän perusteella jokaisella koehenkilöllä oli rasvamaksa ennen tutkimuksen alkua. Tutkittavien ALAT-arvot laskivat keskimäärin 53,61 % (taulukko 1). Jokaisen koehenkilön ALAT arvot olivat tutkimuksen päätyttyä viitearvoissa, terveen tasolla.

PAINO JA VYÖTÄRÖ

Lihavuus ja vyötärölihavuus ovat merkittäviä metabolisen oireyhtymän riskitekijöitä. Kaikki neljä koehenkilöä pudotti merkittävästi painoa 15,76 % KA (taulukko 1) ja vyötärö kapeni 16,48 % KA (taulukko 1).



Taulukko 1. Taulukossa on kuvattu prosentuaalisina keskiarvoina koehenkilöiden (N=4) veriarvojen, verenpaineen painon ja vyötärön ympäryksen muutokset 12 viikon tutkimuksen jälkeen.

PÄÄTELMÄT

Tapaustutkimuksen tarkoituksena oli testata hiilihydraattirajoitteen ruokavalion ja paaston tehoa 12-viikon aikana metabolista oireyhtymää sairastaviin koehenkilöihin. Saavutimme merkittäviä parannuksia metabolisesta oireyhtymästä kertovissa veriarvoissa. Diabeteksestä ja komplikaatioriskeistä kertova HbA1c-arvo pieneni 22,88 % lasku, metabolisen oireyhtymän

patofysiologiasta kertova HOMA-IR arvo pieneni 73,62 % lasku, tulehdusarvo hs-CRP pieneni 38,65 % lasku, sekä triglyseriarvo pieneni 33,57 %, mikä kertoo protokollan merkittävästä tehosta metaboliseen oireyhtymään. Koehenkilöt eivät lisänneet liikunnan määrää.

Tutkimukseen liittyi muutamia rajoitteita, koska kyse oli tapaustutkimuksesta. Koehenkilöiden otanta oli pieni. Tutkittavat olivat valikoituneet omasta halustaan ja heitä oli informoitu metabolisen oireyhtymän riskeistä. Tapaustutkimus toimii lähtökohtana suuremmille tutkimuksille, joissa on pidempi seuranta-aika ja kontrolliryhmä. Viimeaikaisista meneillään olevista isoista tutkimuksista mainittakoon Hallberg et al. 2018 kliininen tutkimus, jossa samankaltaisella hiilihydraattirajoitteisella ruokavaliolla on saavutettu yli vuoden seurannassa merkittäviä laskuja HbA1c, triglyseridi ja muissa metabolisen oireyhtymän kannalta oleellisissa veriarvoissa. Westman et al. 2008. 24 viikon satunnaistetussa tutkimuksessa hiilihydraatteja rajoittamalla tyypin 2 diabetesta sairastavilla koehenkilöillä saavutettiin merkittävä pudotus HbA1c arvossa verrattuna runsaasti hiilihydraatteja syövään kontrolliryhmään. Nämä tutkimukset ovat lopputuloksiltaan hyvin samankaltaisia kuin meidän tutkimuksemme tulokset.

Hiilihydraattirajoitteinen ruokavalio on kasvaneen tieteellisen näytön lisääntyä vakiintunut ja hyväksytty tyypin 2 diabeteksen ja metabolisen oireyhtymän hoidossa. Hiljattain Yhdysvaltain diabetes yhdistys (ADA) hyväksyi hiilihydraattirajoitteisen ruokavalion yhdeksi vaihtoehdoksi tyypin 2 diabeteksen hoidossa, koska tieteellinen näyttö osoittaa sen alentavan tehokkaasti verensokeripitoisuutta, mikä mahdollistaa lääkityksen vähentämisen (American Diabetes Association, ”Standards of medical care in diabetes-2019). Keskityimme tutkimuksemme erityisesti metabolisen oireyhtymän patofysiologian kannalta oleelliseen insuliinin liialliseen määrään plasmassa, sekä siitä johtuvaan insuliiniresistenssiin. Saavutimme merkittäviä parannuksia näissä veriarvoissa. Paastoinsuliini pieneni 65,51 % ja tutkimuksen loputtua (12 viikkoa) 75 prosenttia koehenkilöistä ei voinut enää diagnosoida metabolista oireyhtymää sairastavaksi.

HbA1c on merkittävä arvo kertomaan riskistä sairastua diabetekseen, sekä siitä johtuvaan neuropatiaan (Xu ja muut 2014), nefropatiaan (Liu ja muut 2013) ja erityisesti sydän- ja verisuonitauteihin (Selvin ja muut 2006). Tämän veriarvon alentaminen ilman lääkitystä on tärkeää, sillä sokerihemoglobiinin alentaminen lääkityksellä, kuten insuliinilla tai sulfonyyliurealla, johtaa kuolleisuuden kasvuun (Mendez ja muut 2019). Hiilihydraattirajoitteinen ruokavalio pystyy tehokkaasti alentamaan HbA1c arvoa, ilman hyperinsulinemian pahentamista, jota lääkkeet tekevät.

Kuvattu tapaustutkimus osoittaa, että hiilihydraatteja rajoittamalla ja ruokailurytmejä harventamalla metabolinen oireyhtymä pystytään peruuttamaan ja taudin kannalta oleellisimpia veriarvoja pystytään parantamaan. Lisäksi tapaustutkimuksessa koehenkilöiden paino, vyötärönympäryys ja verenpaine pienenevät.

Lähteet:

American Diabetes Association (2019) ”Standards of medical care in diabetes- 2019 abridged for primary care providers,” *Clinical Diabetes*, vol. 37, no.1, pp. 11-34.

Hallberg S.J., et al. (2018) 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.* Apr;9(2):583-612.

Huang P.L. (2009) A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* May-Jun; 2(5-6):231-237.

Kelly C.T., et al. (2014) Hyperinsulinemic syndrome: the metabolic syndrome is broader than you think. *Surgery* Aug; 156(2):405-11.

Koskinen J., et al. (2012) Apolipoprotein B, oxidized low-density lipoprotein, and LDL particle size in predicting the incidence of metabolic syndrome: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur J Prev Cardiol.* Dec;19 (6):1296-3030.

Liu, M., et al. (2013) Influence of HbA1c on short-term blood pressure variability in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Journal of Zhejiang University Science B*, vol. 14, no. 11, pp.1033-1040.

P.L. da Luz, et al. (2008) " High ratio of triglycerides to HDL-cholesterol predicts extensive coronary disease," *Clinics*, vol. 63, no. 4, pp.427-432.

Mendez C.E., et al. (2019) Insulin therapy in patients with type 2 diabetes and high insulin resistance is associated with increased risk of complications and mortality. *Postgraduate Medicine*, 131:6, 376-382.

Reaven G.M. (1988) Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* Dec;37(12):1595-607.

Selvin K., et al. (2006) HbA1c and peripheral arterial disease in diabetes: Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care*, vol 29, no. 4, pp. 807-882.

Sung K., et al (2019) Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality Outcomes in Non-Statin Users. *J. Clin. Med.* 8(10), 1571.

Volek JS and Feinman RD. (2005) Carbohydrate restriction improves the features of metabolic syndrome. Metabolic syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction. *Nutr Metab (Lond)*. Nov 16; 2:31.

Volek JS., et al. (2008) Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res.* Sep; 47(5):307-18.

Westman E.C., et al. (2008) The effect of a lowcarbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Metabolism*, vol 5, no. 1.

Xu F., et al. (2014) The relationship between glycemic variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes with well-controlled HbA1c. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, vol. 6, no.1, p. 139.

www.hus.fi