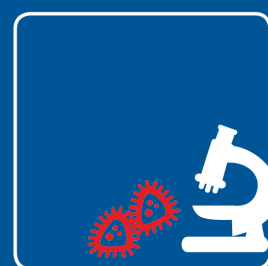


Thure Krarup & Steen Bendix Haugaard:  
CutDM hypo-energetisk studie – Diabetes  
optimering på energi og kulhydrat reduceret  
kost

CutDM hypo-energetic study – Optimizing diabetes  
reducing diet carbohydrate and energy



# Slutrapport

for samarbejdsprojekter under Mejeribrugets ForskningsFond (MFF)

## 1. Projektets titel

**DANSK: "Diabetes optimering på energi og kulhydrat reduceret kost"**

Kort titel: CutDM hypo-energetiske studie

**ENGLISH: "Optimizing diabetes reducing diet carbohydrate and energy"**

Short title: CutDM hypo-energetic study

## 2. Projektleder

Professor Thure Krarup & Professor Steen Haugaard, Endokrinologisk afdeling I, Københavns Universitets-hospital - Bispebjerg, Bispebjerg Bakke, 2400 København NV, Thure Krarup: Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet, tlf. 2011 6061, e-mail: krarupthure@gmail.com

## 3. Øvrige medarbejdere

Mads Norvin Thomsen, Endokrinologisk afdeling I, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg, tlf. 2572 4299, e-mail: mads.norvin.thomsen@regionh.dk

Jens Juul Holst, Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Københavns Universitet, tlf. 2875 7518, e-mail: jjholst@sund.ku.dk

Sten Madsbad, Endokrinologisk afdeling, Hvidovre Hospital, Københavns Universitet, tlf. 2169 1911, e-mail: sten.madsbad@regionh.dk

Jan Frystyk, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, tlf. 2330 0330, e-mail: jan.frystyk@rsyd.dk

Arne Astrup, Healthy Weight Center, Novo Nordisk Fonden, tlf. 2143 3302, e-mail: ara@novo.dk

## 4. Finansieringskilder

Arla Foods Amba, Mejeribrugets ForskningsFond og Bispebjerg/Frederiksberg Hospital.

## 5. Projektperiode

Projektperiode med MFF-finansiering: Januar 2018 – december 2021

## 6. Projektresumé

**DANSK:** I mange år har anbefalingen til individer med type 2 diabetes været, at kosten skulle indeholde max 30 E% fedt, 50-55 E% kulhydrat og 15 E% protein. Nu anerkender Den Amerikanske Diabetesforening (ADA), at reduceret kulhydratindhold i kosten er effektiv til at reducere forhøjet blodsukker og derved er en mulig behandling til nogle patienter med type 2 diabetes. Da forsøgskosten ofte ikke følges tilstrækkeligt i kliniske studier, der også ofte inkluderer motion og vægttab, er den isolerede effekt af kulhydratreduktion i kosten dog fortsat ukendt. Vi har tidligere sammenlignet en kulhydratreduceret høj-protein (CRHP) diæt med en konventionel diabetes (CD) diæt, rig på kulhydrat: Kulhydrat 30/50, protein 30/17 og fedt 40/33 E%, hvor deltagerne holdt vægt og motion konstant. I dette studie sammenlignes de to diæter under et ens beskedent vægttab i de to grupper, hvor i alt 72 personer fik al mad udleveret i 6 uger.

CRHP-diæten forbedrede blodsukkerkontrol signifikant mere end CD-diæten efter 6 uger (middel HbA1c - 9,1 vs. -7,2 mmol/mol og 24 timers blodsukker -2,6 vs. -1,7 mmol/l) på trods af ens vægttab (-5,8 vs. -5,8 kg). Yderligere sammenlignet med CD-diæten, reducerede CRHP-diæten fedt i leveren med -26% og fedt i blodet med -18%. Dog blev fedt i bugspytkirtlen fundet øget med 33%. Insulinfølsomhed, beta-celle funktion, kroppens kroniske betændelsestilstand, livskvalitet og den overordnede kognitive funktion var ikke påvirket af kostens indhold af kulhydrat. Reduktion af kulhydrat i kosten forbedrer derfor sukker- og lipidstofskiftet under et kortere vægttab uden at føre til bivirkninger.

**ENGLISH:** For many years, the recommendation for individuals with type 2 diabetes has been that the diet should contain a maximum of 30 E% fat, 50-55 E% carbohydrate, and 15 E% protein. Now, the American Diabetes Association (ADA) recognizes that reduced carbohydrate intake in the diet is effective in reducing elevated blood sugar levels and is therefore a possible treatment for some patients with type 2 diabetes. Since the experimental diet is often not followed adequately in clinical studies, which also often includes exercise and weight loss, the isolated effect of carbohydrate reduction in the diet remains unknown. We have previously compared a carbohydrate-reduced high-protein (CRHP) diet with a conventional diabetes (CD) diet, rich in carbohydrates: Carbohydrate 30/50, protein 30/17 and fat 40/33 E%, where the participants kept their weight and exercise constant. In this study, the two diets are compared under a similar modest weight loss in the two groups, where a total of 72 people were given all food for 6 weeks.

The CRHP diet significantly improved blood glucose control more than the CD diet after 6 weeks (mean HbA1c -9.1 vs. -7.2 mmol/mol and 24-hour blood glucose -2.6 vs. -1.7 mmol/l) despite similar weight loss (-5.8 vs. -5.8 kg). Furthermore, compared with the CD diet, the CRHP diet reduced liver fat by -26% and blood fat by -18%. However, pancreatic fat was found to increase by 33%. Insulin sensitivity, beta-cell function, the body's chronic inflammatory state, quality of life and overall cognitive function were not affected by the carbohydrate content of the diet. Reducing carbohydrates in the diet therefore improves sugar and lipid metabolism during a shorter weight loss period without leading to side effects.

## 7. Projektets formål

**DANSK:** Formålet er at undersøge effekten af kalorie- og kulhydratreducerede måltider med et højt indhold af mejeriprodukter og protein på sukker og fedtstofskiftet og hjertefunktion hos individer med type 2 diabetes sammenlignet med den anbefalede kulhydratrige diabeteskost. Begge interventionsdiæter er kaloriereduceret for at fremme vægttab. Der lægges vægt på at gøre måltider vel-smagende og tilgængelige med henblik på at optimere kosten. Undersøgelsen vil beskrive flere patofysiologiske mekanismer ved type 2 diabetes og mulige forbedringer af disse ved kostændringen herunder beta-celle funktion, insulinresistens og fedtstofskiftet, aflejring af fedt i lever og muskler. Effekt på døgnblodtryk og hjerterytmevariabilitet undersøges. Forsøget har potentiale til at anviser effektiv non-farmakologisk behandling af type 2 diabetes.

**ENGLISH:** The aim of the present human randomized study is to investigate in a clinical setting the ability of a controlled low carbohydrate hypo-energetic diet enriched by dairy protein to improve carbohydrate and lipid metabolism in diabetic patients compared with the recommended diabetic diet. The study will highlight pathophysiological mechanisms of the disease that can be addressed by the experimental diet, including beta-cell function, insulin resistance, and disturbed lipid metabolism. It is also likely that the experimental diet will improve diurnal blood pressure and heart rate variability. The results are likely to show effective non-pharmacologic treatment of type 2 diabetes.

## 8. Projektets baggrund

Livstilsændringer er en del af den initiale behandling til patienter med type 2 diabetes mellitus (T2D) (kendt som sukkersyge), hvori kostbehandling udgør en hjørnesten. Kostanbefalingerne prioriterer vægttab gennem en kaloriefattig kost, men anbefaler ikke en ideel sammensætning af makronæringsstoffer i kosten. Hvor kosten tidligere skulle indeholde 45-60 energiprocent (E%) fra kulhydrat, 10-20E% fra protein, og <35E% fra fedt, anerkender den amerikanske (the American Diabetes Association) og europæiske diabetesforening (the European Association for the Study of Diabetes) nu flere forskellige kosttyper til behandling af T2D. Kulhydratreducerede diæter synes bedre til at reducere det forhøjede blodsukker, som kendetegner T2D. Da forsøgskosten ofte ikke følges tilstrækkeligt i de kliniske studier, eller der inkluderes andre livstilsændringer, fx fysisk aktivitet, som også påvirker blodsukkeret, er effekten af kostinterventionen fortsat ukendt. De fleste studier formår heller ikke at kontrollere for evt. vægttab, som påvirker sukkerstofskiftet gavnligt uafhængigt af kosten.

Allerede for flere år siden viste vi, i et forskningsprojekt støttet af Mælkeafgiftsfonden, at reduceret makronæringsstoffer fra 54% til 30% energi fra kulhydrat og øget protein fra 16% til 30% og fedt fra 30% til 40% energi har gunstige effekter på sukkersygen på blot 1-2 dage. Således faldt blodsukkeret hos personer med diabetes over hele døgnet, og udsvingene i blodsukker blev også mindsket. Deltagerne følte sig mere mætte og mæthedshormonerne steg i blodet. Behovet for egenproduktion af insulin blev mindre, og dermed blev de insulinproducerende celler beskyttet.

I et studie, der udleverede al kost over seks uger, støttet af bl.a. Arla Food for Health og flere fødevarerproducenter, viste vi, at de akutte gunstige effekter på sukkersygen af reduceret kulhydrat kan fastholdes. Den

kulhydratreducerede kost indeholdt 30% energi fra kulhydrat (kontrolkosten 50%), fra protein 30% (kontrolkosten 17%) og fra fedt 40% (kontrolkosten 33%). 28 personer med type 2 diabetes (T2D) trak lod om at starte med en kulhydratreduceret kost eller kontrolkosten i 6 uger og modtog så i de efterfølgende 6 uger den anden kost (studievarighed 12 uger). Forsøgsdeltagerne, der var overvægtige med T2D, skulle fastholde deres vægt og fysiske aktivitetsniveau under hele studiet, således at ændringer heri ikke ville have betydning for resultatet. Den kulhydratreducerede kost forbedrede sukkersygen, reducerede kolesterol, blodtryk og fedt i leveren, og beskyttede personens insulinproducerende celler.

Derfor satte vi os for at undersøge de sundhedsmæssige fordele ved at opnå et beskedent vægttab gennem en kulhydratreduceret, højprotein (CRHP) diæt sammenlignet med et tilsvarende vægttab opnået gennem en konventionel (CD) kulhydratrig diæt. Fordeling af makronæringsstoffer i CRHP/CD-diæterne var hhv. 30/50E% fra kulhydrat, 30/17E% fra protein, og 40/33E% fra fedt, og studiemiljøet var nøje kontrolleret, hvor deltagerne fik udleveret alle måltider gratis. Til dette rekrutterede vi 72 deltagere og målte deres sukkerstofs-kifte, fedtaflejringer, og kropssammensætning før og efter kostbehandling i 6 uger.

## 9. Projektets delaktiviteter i hele projektperioden

Kandidatopgave Medicin, SUND: Philip Weber

Kandidatopgave Humanfysiologi, Institut for Idræt og Ernæring: Martin Hansen Carl

## 10. Afvigelser

Projektet var planlagt med 80 personer med type 2 diabetes, men på grund af COVID-19 nåede vi kun at inkludere 72 individer. På grund af et meget begrænset drop-out på kun 5 individer, langt under det forventede, var der alligevel rigelig styrke til at konkludere på undersøgelsen.

## 11. Projektets resultater

CRHP-diæten forbedrede blodsukkerkontrollen signifikant mere end CD-diæten efter seks uger ved at reducere (gennemsnit [ $\pm$ spredning]) langtidsblodsukker  $-9,1 (\pm 4,2)$  vs.  $-7,2 (\pm 4,0)$  mmol/mol og 24 timers blodsukker  $-2,6 (\pm 1,7)$  vs.  $-1,7 (\pm 1,3)$  mmol/L på trods af ens vægttab af  $-5,8 (\pm 1,8)$  vs.  $-5,8 (\pm 2,3)$  kg. Yderligere, sammenlignet med CD-diæten, reducerede CRHP-diæten (gennemsnit [95% Konfidensinterval]) fedt i leveren ( $-26 [-45, 0]\%$ ,  $p=0.05$ ), fedt i blodet ( $-18 [-29, -6]\%$ ) og små tætte LDL<sub>5</sub> lipoproteiner ( $-13 [-22, -3]\%$ ), som kan forårsage åreforkalkning, hvorimod fedt i bugspytkirtlen var forøget ( $33 [7, 65]\%$ ) (alle  $p<0.05$ ). Insulinfølsomhed,  $\beta$ -cellefunktion, kroppens kroniske betændelsestilstand, livskvalitet og den overordnede kognitive funktion var ikke påvirket af kostens indhold af kulhydrat.

Reduktion af kulhydrat i kosten forbedrer derfor sukkerstofs-kiftet og andre forhold væsentlige for T2D i nogen grad under et kortere vægttab uden at føre til bivirkninger og burde overvejes i kostbehandlingen af

mennesker med T2D med samtidig overvægt af moderat eller svær grad. Det er dog klart, at længerevarende studier af kostens effektivitet, sikkerhed og gennemførlighed hos mennesker med T2D fortsat behøves.

## Konklusion

Studiet peger på, at et moderat vægttab efter 6 uger med en CRHP-diæt sammenlignet med det samme vægttab efter en CD-diæt:

- Forbedrer glykæmisk kontrol vurderet ved HbA1c, uden forskelle i fastende blodsukker- eller insulinconcentrationer.
- Forbedrer glykæmisk kontrol vurderet ved kontinuerlige blodsuktermålinger, inkl. 24 timers gennemsnitsglukose, tid med blodsukker >10,0 mmol/l, tid med blodsukker < 3,9 mmol/l, antal episoder med ikke-ålvorlig hypoglykæmi og glykæmisk variabilitet.
- Reducerer fedtdepoter i leveren, men øger fedtindhold i bugspytkirtlen.
- Reducerer fastende triglycerider i blodet.
- Ændrer fastende lipoproteiner mod en mindre aterogen (åreforkalkningsfremkaldende) profil ved at reducere de mindste, tungeste LDL-partikler og øge ratioen mellem større og lettere partikler (HDL2) og mindre og tungere partikler (HDL3).
- Ikke fører til yderligere kronisk forbedring af insulinfølsomhed, beta-cellens følsomhed for glukose eller beta-cellens insulinsekretion (efter en oral sukkerbelastningstest).
- Fører til samme ændringer i kropssammensætning.
- Ikke påvirker nyrefunktion eller kognition negativt.

## 12. Resultaternes betydning, herunder for mejeribruget

Vore studier CUTDM-Fæno, CUTDM-Iso og CUTDM-Hypo har vist, at en kulhydratreduceret kost medfører en række fordele for individer med T2D. Vore resultater er publiceret i internationale højt ansete tidsskrifter og har givet international opmærksomhed. Forsøgskosten. CRHP-diæten har et stort indhold af mejeriprodukter og vil have stor interesse for mejeriindustrien. Mange mejeriprodukter har et højt indhold af protein og er derfor oplagte valg i en diæt med et højere protein- og lavere kulhydratindhold og vil derfor naturligt indgå i kosten til individer med type 2 diabetes. Mejeriprodukter indgår allerede i dag i kosten som en vigtig bestanddel med vigtige næringsstoffer og bidrager til en alsidig og bæredygtig kost. Et paradigmeskift i diabeteskosten mod en CRHP-kost vil øge indholdet af fedt og protein, hvilket kan opnås ved at bruge alsidige velmagende mejeriprodukter. CRHP-diæten fremhæver vigtigheden og betydningen af rigtig mad – uforarbejdede, naturlige råvarer, herunder næringsrige mejeriprodukter, der bidrager med vigtige mineraler og vitaminer. Måltidskassestudiet lærer deltagerne både at spise sundt men også klimavenligt, hvor det vil hjælpe dem med at træffe de rigtige valg. Den anbefalede CRHP-diæt er sund og næringsrig og består af velkendte fødevarer og retter, der understøtter madtraditioner og er kulturelt acceptabel. Kostenbefalingerne i CRHP-diæten er meget lig de officielle kostråd – den er god for sundhed og klima.

### 13. Formidling og vidensdeling vedr. projektet

#### Artikler i internationale tidsskrifter:

Weber P, Thomsen MN, Skytte MJ, Samkani A, Carl MH, Astrup A, Frystyk J, Holst JJ, Hartmann B, Madsbad S, Magkos F, Krarup T, Haugaard SB. Effects of Carbohydrate Restriction on Body Weight and Glycemic Control in Individuals with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial of Efficacy in Real-Life Settings. *Nutrients*. 2022 Dec 9;14(24):5244. <https://doi.org/10.3390/nu14245244>. PMID: 36558403; PMCID: PMC9788105.

Jensen NJ, Thomsen MN, Skytte MJ, Astrup A, Holst JJ, Madsbad S, Magkos F, Miskowiak KW, Haugaard SB, Krarup T, Rungby J. Reply - Letter to the editor – On carbohydrate restriction and health-related quality of life and cognition in type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2022 Sep;41(9):2061-2062. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.021>. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35981924.

Thomsen MN, Skytte MJ, Samkani A, Astrup A, Fenger M, Frystyk J, Hartmann B, Holst JJ, Larsen TM, Madsbad S, Magkos F, Rehfeld JF, Haugaard SB, Krarup T. Weight loss improves  $\beta$ -cell function independently of dietary carbohydrate restriction in people with type 2 diabetes: A 6-week randomized controlled trial. *Front Nutr*. 2022 Aug 19;9:933118. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.933118> PMID: 36061897; PMCID: PMC9437620.

Jensen NJ, Wodschow HZ, Skytte MJ, Samkani A, Astrup A, Frystyk J, Hartmann B, Holst JJ, Larsen TM, Madsbad S, Magkos F, Miskowiak KW, Haugaard SB, Krarup T, Rungby J, Thomsen MN. Weight-loss induced by carbohydrate restriction does not negatively affect health-related quality of life and cognition in people with type 2 diabetes: A randomised controlled trial. *Clin Nutr*. 2022 Jul;41(7):1605-1612. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.05.005>. Epub 2022 May 18. PMID: 35679680.

Thomsen MN, Astrup A, Holst JJ, Madsbad S, Magkos F, Haugaard SB, Krarup T. Long-term outcomes of dietary carbohydrate restriction for HbA<sub>1c</sub> reduction in type 2 diabetes mellitus are needed. Reply to Kang J and Ma E [letter]. *Diabetologia*. 2022 Jun;65(6):1060-1062. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05689-3>. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35359191.

Thomsen MN, Skytte MJ, Samkani A, Carl MH, Weber P, Astrup A, Chabanova E, Fenger M, Frystyk J, Hartmann B, Holst JJ, Larsen TM, Madsbad S, Magkos F, Thomsen HS, Haugaard SB, Krarup T. Dietary carbohydrate restriction augments weight loss-induced improvements in glycaemic control and liver fat in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2022 Mar;65(3):506-517. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05628-8>. Epub 2022 Jan 7. PMID: 34993571; PMCID: PMC8739348.

#### Populærvidenskabelige artikler:

Mads Norvin Thomsen, Thure Krarup, Steen B. Haugaard. Færre kulhydrater og mere fedt og protein til diabetespatienter – Mælkeritidende 2021, nr. 11, 26-27

### **Studerteropgaver:**

Kandidatopgave Medicin, SUND: Philip Weber

Kandidatopgave Humanfysiologi, Institut for Idræt og Ernæring: Martin Hansen Carl

### **Indlæg ved faglige kongresser, symposier etc.:**

EASD 2021. 57th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 27.-30. september, 2021, virtuelt møde. Oral præsentation.

ADA 2021. 81th Annual Meeting of the American Diabetes Association, 25.-29. juni, 2021, virtuelt møde. Posterpræsentation.

Niels A. Lassen-dagen, Bispebjerg Frederiksberg Hospital, 7. december, 2020, virtuelt møde. Posterpræsentation.

EASD 2020. 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 21.-25. september, 2020, virtuelt møde. Posterpræsentation.

ADA 2020. 80th Annual Meeting of the American Diabetes Association, 12.-16. juni, 2020, virtuelt møde. Posterpræsentation.

DES 2020, årsmøde for Dansk Endokrinologisk Selskab, 17.-18. januar, 2020. Oral præsentation.

Niels A. Lassen-dagen, Bispebjerg Frederiksberg Hospital. 6. december, 2019. Posterpræsentation.

## **14. Bidrag til kandidat- og forskeruddannelse**

Projektet har dannet baggrund for kandidatopgave for medicinstuderende Philip Weber og kandidatopgave for humanfysiologistuderende Martin Hansen Carl, der begge bestod.

## **15. Nye kontakter/projekter**

Vores CUT-DM-studier danner baggrunden for et etårigt langtidsstudium af måltidskasser som middel til at opnå større kompliance i kostbehandlingen af T2D. Dette projekt pågår og er støttet af Mejeribrugets ForskningsFond. I dette studie skal vi inkludere i alt 100 individer med T2D til enten en kulhydratreduceret eller konventionel diabeteskost. På nuværende tidspunkt har vi inkluderet de første 85 forsøgsparticipanter.