



Voeding met een laag koolhydraatgehalte

Recent zijn door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en diverse nationale instanties aanbevelingen gedaan om de dagelijkse consumptie van koolhydraten, meer specifiek snel verteerbaar zetmeel en suikers, te beperken. Reden hiervan is het belang van het verminderen van risico's op overgewicht, diabetes en hart- en vaatziekten¹⁻⁷. In het verleden werden al verschillende diëten met een laag koolhydraatgehalte bekend onder de namen 'Atkinsdieet', 'Zonedieet' en 'South Beachdieet'⁸⁻¹¹. We spreken van een 'ketogeen' dieet wanneer er sprake is van een extreem laag koolhydraatgehalte (<20 gram per dag)^{12,13}. Een aanzienlijke verlaging van de hoeveelheid koolhydraten in de voeding gaat altijd gepaard met een verhoging van de hoeveelheid vet en in mindere mate ook van de hoeveelheid eiwit. Internationaal spreekt men daarom bijna altijd van een 'Laag Koolhydraat Hoog Vet voeding' (LKHV-dieet).

Feinman *et al.* beschreven in hun review 12 punten waarop zij vinden dat er voldoende bewijs is om een verandering in de richtlijnen voor voeding bij mensen met diabetes voor te stellen in de zin van een overgang naar een zeer LKHV-dieet¹⁴. De auteurs refereren daarbij naar data die laten zien dat er bij personen met obesitas en daarmee geassocieerde type 2 diabetes consistent gunstige effecten worden waargenomen op gewichtsverlies, verbetering van de insulinegevoeligheid/-behoefte en op andere aspecten van het metabool syndroom. Vragen die in dat kader wel gesteld mogen worden zijn a) wat de langetermijneffecten? b) zijn er minder drastische alternatieven zijn? Deze vragen zijn relevant omdat de door Feinman *et al.* opgevoerde aanwijzingen uitsluitend bestaan uit gegevens van relatief kortetermijnstudies (enkele maanden tot een paar jaar). Hart- en vaatziekten, kanker en vele andere aandoeningen van chronische aard hebben echter een ontwikkelingstijd van 10-20 of meer jaren. Dergelijke langetermijndata waaruit blijkt dat een (zeer) LKHV-dieet ook in dat opzicht gunstig is ontbreken. Daarnaast bestaat er ook een hele reeks onderzoeken waaruit blijkt dat het volgen van een relatief koolhydraatrijke, laagglycemische, vezelrijke voeding (zoals bij vegetarische en veganistische voedingspatronen) eveneens gunstige effecten heeft. Deze voedingspatronen wijken minder drastisch af van ons gewoonlijke voedselpatroon en zijn daardoor mogelijk beter op de lange termijn te implemente-

ren¹⁵⁻²¹. Van een dergelijk voedingspatroon bestaan wel gunstige langetermijngegevens.

De kernvraag is niet of een LKHV-dieet werkt voor mensen met overgewicht en diabetes type 2. Het antwoord is dat het dat op korte termijn doet. De kernvraag is of de bevindingen goed genoeg zijn om de voedingsrichtlijnen voor deze doelgroep aan te passen. Daarover blijken de meningen te verschillen. Een andere belangrijke vraag in dit opzicht is of de inname van heel weinig koolhydraten en aanzienlijk meer vet voor iedereen gezond en veilig is of, dat dit alleen maar voor mensen met type 2 diabetes moet worden aanbevolen. In deze bijdrage worden de internationale opinies tegen het daglicht gehouden.

De hoeveelheid koolhydraten in historisch perspectief

Er zijn diverse publicaties waarin gesteld wordt dat veel consumptie van koolhydraten ongezond is. De argumenten hiervoor zijn vaak gebaseerd op veronderstellingen over hoe de mens lang geleden, voordat er sprake was van een agrarische en industriële revolutie, gegeten zou hebben. Men noemt dit de paleovoeding. Sommige auteurs stellen nadrukkelijk dat mensen toen vet- en eiwitrijk aten en dat zetmeel en granen destijds geen deel uit maakten van de dagelijkse voeding²². Uit beschikbare historische gegevens blijkt echter dat de voeding 50.000 jaar geleden juist relatief rijk was aan koolhydraten, veel vezels bevatte (uit plantaardige voeding) en dat de hoeveelheid vet vooral afhankelijk was van het vetgehalte van de soorten vlees en vis die beschikbaar waren²³. Paleovoeding bevatte naar schatting 35 energieprocent (en%)* vet, 35 en% koolhydraten en 30 en% eiwit en daarnaast ongeveer 100 gram voedingsvezel per dag²³⁻²⁵. De paleovoeding bevatte dus kwantitatief ongeveer evenveel vet als onze huidige westerse voeding.

(*en% = het gehalte van de voedingsstof uitgedrukt in percentage van de dagelijkse energie-inname)

Wat is 'laag' en 'ketogeen'?

In veel communicaties wordt gesproken over voeding of dieet 'laag in koolhydraten' of over 'ketogeen'. Maar, welke kwantiteit koolhydraten hoort bij deze begrippen? Men zou als uitgangspunt kunnen nemen dat 'laag'

betekent 'lager dan de huidige gemiddelde inname' of, 'lager dan de huidige aanbevelingen'.

Volgens de laatste Nederlandse Voedselconsumptiepeiling (VCP, 2007-2010; 7-69 jaar) bedraagt de gemiddelde dagelijkse inname van macronutriënten 45 en% koolhydraten (waarvan 21 en% suikers en 24 en% zetmeel), 35 en% vet, 15 en% eiwit en 15 - 23 gram vezels²⁶. Op basis hiervan zou je minder dan 45 en% koolhydraten dus 'laag' kunnen noemen. Maar is dat dan ook 'laag' in het kader van effecten op de stofwisseling? Er zijn slechts richtlijnen over aanbevolen hoeveelheden in de dagelijkse voeding en geen internationale richtlijnen voor grenswaarden met betrekking tot 'laag' of 'hoog'. Alles wat hoger of lager is dan de aanbevolen hoeveelheden kan men 'hoog' respectievelijk 'laag' noemen. Het is dus de vraag welke bandbreedte men definieert als 'laagkoolhydraat' als men studies met elkaar wilt vergelijken om conclusies over effecten te kunnen trekken. Westman²⁷ beschrijft deze problematiek als volgt: 'Veel van de controverse in de studie van de uitkomst van LKHV-diëten komt voort uit het ontbreken van een duidelijke definitie. De grondgedachte van koolhydraatbeperking is dat, in reactie op een verminderde beschikbaarheid van glucose en lagere insulineaarden in het bloed, het lichaam overgaat naar een situatie van verhoogde vetverbranding, leidend tot ketose. Het lijkt erop dat er een soort drempelwaarde in de koolhydraatinname bestaat waarboven deze verandering in de stofwisseling niet duidelijk optreedt. Voor de interpretatie van 'ketogene' studies wordt daarom uitgegaan van slechts 20-50 gram koolhydraten per dag en indien mogelijk maximaal 20 gram per dag^{27,28}. Bij inname van meer koolhydraten worden in de lever minder ketonen gevormd. Men spreekt dan niet meer van een ketogeen dieet maar van een laagkoolhydraat voeding. Deze voeding bevat 50 tot maximaal 150 gram koolhydraten per dag.

Effecten van een laagkoolhydraatdieet

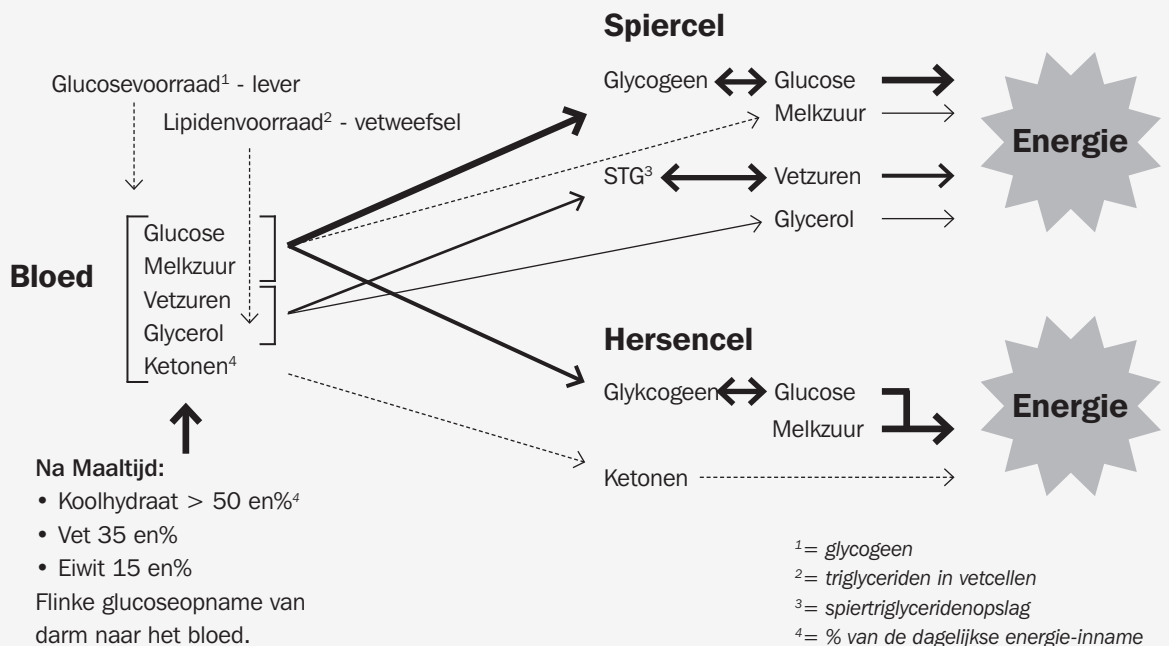
Wanneer iemand zeer weinig koolhydraten inneemt zal de glucosevoorraad in lever, spieren en hersenen (glycogeen) afnemen. Bij een lage beschikbaarheid van koolhydraten neemt de insulinespiegel in het bloed af waardoor de prikkel voor vet- en glucoseopslag vermindert. In deze situatie leiden andere hormonale veranderingen ertoe dat de afbraak van vet uit de vetcellen, ten behoeve van een grotere beschikbaarheid van vetzuren als brandstof toeneemt. In deze situatie van een continu verhoogd aanbod van vetzuren worden niet alle vetzuren volledig verbrand. Er ontstaat dan aceto-azijnzuur (acetoacetaat) dat vervolgens omgezet wordt in de ketonen bèta-hydroxyboterzuur

(β-hydroxybutyric acid) en aceton. Bij sterk beperkte beschikbaarheid van glucose is er behoefte aan een alternatieve brandstof om te voorkomen dat functieverlies van de hersenen optreedt. Ketonen kunnen dan als energiebrou worden gebruikt²⁹. Je kunt ketonen dus zien als een soort noodgenerator die automatisch aangaat wanneer de stroom uitvalt. De veranderingen in de stofwisseling die optreden bij een zeer lage beschikbaarheid van koolhydraten zijn zeer complex en betreffen zowel hormonale effecten als veranderingen in de koolhydraat- en vetstofwisseling. Figuur 1 en 2 op pagina 3 en 4 geven inzicht in de stofwisseling tijdens normale en tijdens sterk gereduceerde beschikbaarheid van koolhydraten.

De wetenschappelijke literatuur laat zien dat mensen die overgaan op een koolhydraatarme voeding vrij snel een aantal effecten ondervinden zoals een verbetering van de insulinesensitiviteit, een betere bloedglucoseregulatie, een verlaging van het bloedlipidengehalte en van de bloeddruk. Deze veranderingen betekenen indirect een vermindering van risico's op hart- en vaatziekten^{13,30,31}. Er zijn echter ook wetenschappers die dit soort effecten vooral als gevolg van een bij deze voeding optredend gewichtsverlies verklaren en niet zozeer door de vermindering van de inname van koolhydraten. Westman *et al.*²⁷ bijvoorbeeld publiceerden een thematische beschouwing over de metabole effecten van LKHV-dieet. Zij concludeerden dat recente studies aantonen dat bij koolhydraatbeperking de verbranding van glucose plus vetzuren verschuift naar de verbranding van vetzuren plus ketonen. Ook concludeerden zij dat LKHV-diëten leiden tot eetlustvermindering en daardoor tot gewichtsverlies en een daaraan gerelateerde verbetering van risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals daling van bloedlipiden, bloeddruk en ontstekingsfactoren. Zij meldden echter ook enkele minder gewenste effecten zoals verlies van spiermassa, verhoogd verlies van calcium met de urine en een verhoogd homocysteïne en LDL-cholesterol in het bloed²⁷.

Producten die veel koolhydraten bevatten zijn over het algemeen rijk aan voedingsvezels en micronutriënten. De vraag of het overgaan tot een LKHV-dieet niet zal leiden tot een significante afname in de toevoer van deze stoffen, dringt zich dan ook op. Een studie³² die dit goed evalueerde en de relatie tussen populaire diëten en voedselkwaliteit (uitgedrukt als voedingsindex) bestudeerde, toonde aan dat diëten met minder dan 30 en% koolhydraten in de laagste indexscore resulteerden^{32,33}. Met andere woorden, een risico op lage inname van vezel- en micronutriënten bij het consumeren van een LKHV-dieet is realistisch.

Energiemetabolisme na een maaltijd, bij koolhydraatrijk dieet



Figuur 1:

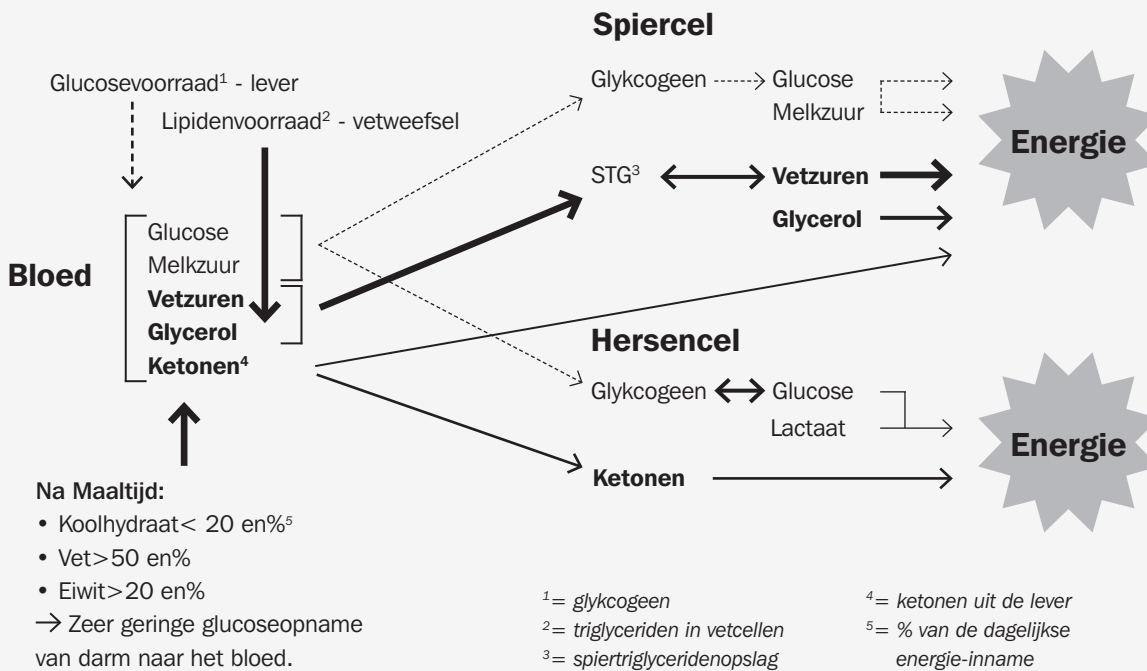
Na een koolhydraatrijke maaltijd wordt het bloed-glucose verhoogd door glucosetoevoer uit de darm. Dit leidt tot een verhoging van de insulinespiegel en een gelijktijdige verlaging van de glucagonspiegel. Door deze combinatie neemt de glucoseproductie uit het leverglycogeen sterk af. Tegelijkertijd wordt ook de vrijmaking van vetzuren uit het vetweefsel geremd en wordt de opname van zowel glucose als vetzuren uit het bloed gestimuleerd. In deze situatie verschuift de verbranding van voornamelijk vetzuren

in de nuchtere situatie naar een mengsel van relatief veel glucose en een beetje vet. Dit uit zich in een toenemend Respiratoir Quotiënt (RQ) afhankelijk van de hoeveelheid koolhydraten die genuttigd is en de grootte van de insulinerespons tussen 0.85 – 1.0. Er is ook een zeer kleine bijdrage van aminozuren die via gluconeogenese worden omgezet in glucose (in verband met de overzichtelijkheid is dit niet in de figuur opgenomen).

Conform de bovenbeschreven bevindingen treden er dus zowel gunstige als ongunstige effecten op bij het overgaan naar een LKHV-dieet. Een belangrijke vraag is daarom wat het algehele effect op de gezondheid is, met name op langere termijn. Daarnaast is het relevant

te weten dat er geen consensus is over het antwoord op de vraag of gunstige effecten waargenomen bij mensen met diabetes of andere verstoringen van het metabolisme ook relevant zijn voor gezonde mensen.

Energiemetabolisme tijdens een Laag Koolhydraat Hoog Vet-dieet



Figuur 2:

Tijdens het volgen van een LKHV-dieet is de hoeveelheid glucose die dagelijks uit de voeding in het bloed wordt opgenomen onvoldoende om de glycogeenvoorraad in lever en spieren op peil te houden. Er ontstaat dan glycogeenlediging en dientengevolge een zeer laag bloedglucose. Het lichaam ervaart dit als stress en zal er alles aan doen om de vetzuurverbranding zo hoog mogelijk te doen worden met als doel het gebruik van glucose, dat vooral nodig moet blijven voor het centrale zenuwstelsel en de rode bloedcellen, zoveel mogelijk te beperken. Dit gebeurt onder andere door een sterke afname van insuline en toename van stresshormonen. Hierdoor ontstaat er een overaan-

bod van vetzuren. Dit leidt tot een deels onvolledige stofwisseling waarbij ketonen worden gemaakt (ketogenese) uit een deel van de gevormde acetyl-CoA. Deze ketonen kunnen vervolgens door hersenen en spieren als alternatieve brandstof, in plaats van glucose, worden gebruikt. Voor de hersenen is dit van groot belang omdat vetzuren de bloed-hersensbarrière niet kunnen passeren. Glucose en ketonen kunnen dat wel. Bij een tekort aan glucose kunnen hersencellen (astrocyten) en neuronen ketonen gebruiken als alternatieve brandstof. Er is ook een kleine tot matige bijdrage van aminozuren die via gluconeogenese worden omgezet in glucose.

Ziekte en vet/koolhydraatverhouding

Het is niet bekend wat de optimale verhouding van vet ten opzichte van koolhydraten in de voeding is. Veel onderzoekers stellen naar aanleiding van dierexperimenteel onderzoek dat een hoog percentage van de totale energie verbruikt in de vorm van vet kan leiden tot overgewicht en type 2 diabetes. Het risico op chronische ziekten kan hierdoor toenemen als gevolg van stofwisselingsafwijkingen³⁴. Onderzoek bij proefdier-

ren heeft aangetoond dat langdurig verhoogde inname van vet leidt tot insulineresistentie. Een chronisch verhoogde inname van verzadigde vetzuren leidt altijd tot hoge insulineresistentie. Echter, een verhoogde inname van enkelvoudig en meervoudig onverzadigde vetzuren, zonder verhoging van de totale vetinname, blijkt insulinegevoeligheid juist te verbeteren^{35,36}. De vraag is wat dit betekent gezien de relatief korte duur van vrijwel alle studies. De beperkte literatuur waarin

laagkoolhydraat- met laagvetstudies werden vergeleken laat geen verschillen in effecten op het lichaamsgewicht zien. De follow-up periode was hierbij (slechts) een jaar^{37,38}. Indien er geen verschillen in lichaamsgewicht optreden maar wel een metabool gezondere situatie ontstaat bij langere duur zou dat een reden voor advisering van LKHV-dieet kunnen zijn. De enige mogelijkheid om een antwoord op deze vraag te krijgen is het doen van goed gecontroleerde langetermijnstudies (minimaal 1-2 jaar) waarbij zowel de energie- en de voedingsvezelinname, als het lichaamsgewicht gelijk gehouden worden terwijl de inname van verteerbare koolhydraten en vetten onder goede controle gemanipuleerd worden. Dergelijke studies zijn moeilijk uitvoerbaar en kostbaar en daardoor tot op heden niet uitgevoerd. Bradley *et al.* evalueerden dit wel onder strikte controle over een periode van 8 weken³⁹. Onder condities van gelijke energie-inname (hypocalorisch, -500 kcal per dag) bleek een LKHV-dieet net zo effectief als een Hoog Koolhydraat Laag Vet (HKLV)-dieet. Bij beide diëten was het gewichtsverlies na 8 weken ~7% en waren effecten op insulinegevoeligheid hetzelfde. Dit is een sterke aanwijzing dat LKHV-effecten vooral te maken hebben met gewichtsverlies en daaraan gekoppelde veranderingen in visceraal vet en de daarmee samenhangende stofwisseling. Parameters voor vasculaire elasticiteit kwamen significant gunstiger uit voor het HKLV-dieet. Dit zou kunnen betekenen dat mogelijke negatieve langetermijneffecten van een LKHV-dieet op de vasculaire gezondheid niet uit te sluiten zijn. Een reden voor het doen van langetermijnstudies.

Wat laten recente meta-analysen van LKHV-diëten zien?

Astrup *et al.*⁴⁰ bestudeerden aanvankelijk de effecten van HKLV-diëten (het tegengestelde van LKHV). Zij stelden dat de effectiviteit van een ad-libitum HKLV-dieet, zoals toen vaak werd aanbevolen om gewichtstoename bij een normaal gewicht te voorkomen, of een lichaamsgewichtafname in het geval van obesitas, controversieel was. Dit was een reden om een meta-analyse naar de effecten van interventiestudies uit te voeren waarbij personen die geen diabetes hadden een vetarme (en daardoor een relatief koolhydraatrijke) of een mediumvet dieet kregen. Na strenge selectie werden de gegevens van 16 studies geëvalueerd (duur van 2 - 12 maanden, 19 interventiegroepen, 1910 personen). Aan het begin van de studies bedroeg de gemiddelde vetconsumptie van de personen in de vetarme groep 37,7% (95% CI 36,9 ± 38,5). Bij de controlegroep was dit 37,4% (36,4 ± 38,4). De vetconsumptie in de vetarme- en de

controlegroep was dus gelijk. De laag-vet interventie reduceerde de vetinname in de vetarme testgroepen tot 10,2% (8,1 ± 12,3), terwijl de vetinname in de controlegroepen ongewijzigd bleef. Uit de gegevens bleek dat de energie-inname van de LVHK-interventiegroepen lager was (1138 kJ/ dag, P < 0,002) en dat zij meer gewichtsverlies vertoonden dan controlegroepen (3,2 kg, p < 0,0001). De auteurs concludeerden dat een verlaging van het vetgehalte in de voeding, zonder doelgerichte beperking van de energie-inname, tot een groter gewichtsverlies leidt, vooral bij personen die het hoogste lichaamsgewicht hebben. Bovenstaande past sterk bij de overwegingen van Hall *et al.*⁴¹ (2015) in een publicatie, met de voor zich sprekende titel: "Calorie for calorie, dietary fat restriction results in more body fat loss than carbohydrate restriction in people with obesity".

In 2012 publiceerden Hu *et al.* een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde klinische studies over de effecten van koolhydraatarme diëten met minder dan 45 en% koolhydraten in vergelijking met diëten die minder dan 30 en% vet bevatten⁴². Daarbij werden risicofactoren voor de stofwisseling in beeld gebracht. Gegevens van 23 studies uit verschillende landen, met in totaal 2.788 deelnemers, voldeden aan de inclusiecriteria en werden opgenomen in de analyse (studieduur van 6-24 maanden, waaronder 6 studies van 15-24 maanden). Zowel het koolhydraatarme als het vetarme dieet zorgden voor een verlaging van het lichaamsgewicht en verbetering van metabole risicofactoren. Bij de mensen die het vetarme dieet kregen was de verlaging van het totaal en het LDL-cholesterol wat groter dan bij de koolhydraatarme groep, terwijl in de laatstgenoemde groep het HDL-cholesterol meer steeg en het triglyceridengehalte in het plasma sterker daalde. Verlagingen van lichaamsgewicht, tailleomtrek en metabole risicofactoren waren niet significant verschillend tussen de twee groepen. De auteurs stelden dat deze bevindingen suggereren dat koolhydraatarme en vetarme diëten soortgelijke effecten hebben op het verminderen van het lichaamsgewicht en daardoor op het verbeteren van een aantal risicofactoren voor ziekten.

Omdat het volhouden van het volgen van een dieet de uitkomsten zal beïnvloeden onderzochten Hu *et al.*⁴³ ook de effecten van het volhouden bij 148 volwassen die een laagkoolhydraat- dan wel een laagvetdieet volgden gedurende 12 maanden. Zij vonden tussen de twee groepen geen verschillen in het volhouden van het dieet. Zij vonden tevens dat het volgen van een laagkoolhydraatdieet samenhang met meer gewichtsfname en verbetering van lichaamssamenstelling, terwijl

een laagvetdieet niet geassocieerd was met gewichtsverlies. De bovenvermelde studies laten dus een deels positief beeld zien voor een laagkoolhydraatdieet. Echter, een recente meta-analyse leidde tot een meer gematigde conclusie⁴⁴. In deze studie werden de gegevens van 11 gerandomiseerd gecontroleerde studies (totaal 1369 deelnemers) samengevoegd. Uit het onderzoek bleek dat deelnemers op een LKHV-dieet enerzijds een grotere vermindering van het lichaamsgewicht en van triglyceriden in het bloed hadden maar anderzijds een sterkere stijging van het HDL- en LDL-cholesterol. Deze meta-analyse laat dus tegengestelde veranderingen zien in twee belangrijke cardiovasculaire risicofactoren: groter gewichtsverlies, maar een verhoogd LDL-cholesterol. De auteurs concluderen dat hun bevindingen suggereren dat, in het kader van preventie van hart- en vaatziekten de gunstige veranderingen van LKHV-diëten moet worden afgewogen tegen de mogelijke nadelige effecten van verhoogd LDL-cholesterol. Het is echter de vraag of deze laatste conclusie relevant is, zoals besproken door Wood *et al.*⁴⁵, die stelt dat LDL-cholesterol in isolatie, geen sterke maat voor het risico op hart- en vaatziekten is, terwijl HDL-cholesterol gunstig geassocieerd is met een verminderd risico. Dus op basis van een daling van het triglyceridegehalte en de toename van HDL had de conclusie van Mansoor *et al.*⁴⁴ ook kunnen zijn dat er geen nadelige effecten zijn.

In dit kader zijn ook de observaties van Noto *et al.*⁴⁶ van belang. Deze auteurs evalueerden het effect van laagkoolhydraatdiëten op de kans om te overlijden door middel van een systematische review en een meta-analyse van de beschikbare observationele studies. In totaal werden 17 studies meegenomen met gegevens van 272.216 mensen waarvan er 15.981 (5,9%) gevallen van overlijden werden gemeld. Het bleek dat het risico van sterfte onder condities van een zeer laagkoolhydraatdieet significant verhoogd was maar dat er geen hoger cardiovasculair risico werd waargenomen. In een zeer recente meta-analyse van Snorgaard en Astrup *et al.*⁴⁷ (een van de co-auteurs bij Feinman *et al.* 2015) concluderen de auteurs het volgende:

- a) De ideale hoeveelheid koolhydraten in de voeding in de behandeling van type 2 diabetes is onduidelijk;
- b) de huidige meta-analyse toont aan dat diëten laag tot matig in koolhydraten een groter glucoseverlagend effect hebben in vergelijking met een dieet hoog in koolhydraten;
- c) hoe groter de koolhydraatbeperking, hoe groter bloedglucoseverlaging;
- d) naast verbeteringen in HbA1c op de korte termijn, is er geen superioriteit van koolhydraatarme diëten op

het gebied van glycemische controle, gewicht of LDL-cholesterol.

Is een LKHV-dieet op de lange termijn gezond, veilig en aanbevelingswaardig voor iedereen?

In twee reviews^{11,29} werd geconcludeerd dat kortetermijneffecten van laagkoolhydraatvoeding positief zijn, maar dat de effecten op lange termijn niet zijn bestudeerd. Het bleek dat geobserveerde effecten vooral samenhangen met gewichtsverlies en dat daardoor het effect van veranderingen in de inname van koolhydraten en vetten zelf onduidelijk bleef. In 2009 concludeerden Brinkworth *et al.*⁴⁸ dat een combinatie van een laagkoolhydraatdieet met beperking van de energie-inname leidt tot ongunstige effecten op kwaliteit van de stoelgang en de productie van korteketenvezuren door de dikkedarmflora. Het lijkt erop, stellen zij, dat dit op lange termijn zou kunnen leiden tot darmziekten.

In een meer recente review⁴⁹ onder de titel 'laagkoolhydraatdiëten en type 2 diabetes: wat is de huidige status van bewijs?', stelt Dyson dat de stand van zaken niet veel veranderd is. Hij concludeerde dat laagkoolhydraatdiëten bij mensen met diabetes type 2 op korte termijn leiden tot een verbetering van de bloedglucose-regulatie, gewichtsverlies en vermindering van cardiovasculaire risicofactoren, maar dat dit op de langere termijn niet meer het geval bleek te zijn. Over het geheel genomen bleken LKHV-diëten geen superioriteit te tonen vergeleken met een hogere koolhydrateninname. Op basis van deze bevindingen concludeert hij dat laagkoolhydraatdiëten op korte termijn wel veilig en effectief zijn, maar dat er geen statistische verschillen zijn ten opzichte van diëten met een hoger koolhydraatgehalte. Om die reden stelt Dyson dat een LKHV-dieet niet als de standaard behandeling voor mensen met type 2 diabetes kan worden aanbevolen⁴⁹.

In een zeer recent overzicht van Wyk *et al.*⁵⁰ werd het volgende beschreven: 'De totale energie-inname blijft de beste voorspeller van veranderingen in het lichaamsgewicht. Een laagkoolhydraatdieet verschilt in termen van stofwisselingsindicatoren en de bloedglucose-respons niet van een dieet met een gebruikelijke hoeveelheid koolhydraten. Zeerlaagkoolhydraatdiëten lijken hierop wat beter te scoren maar zijn moeilijker vol te houden over langere termijn (langer dan 6 maanden). Zo blijkt de dagelijkse koolhydraatinname ondanks het streven naar minder dan 50 gram koolhydraten per dag, na een jaar op dieet toch uit te komen op 132-162 gram per dag. Uit het bovenstaande blijkt dat er nog steeds onduidelijkheid is over

langetermijneffecten van een LKHV-dieet op zowel de effectiviteit als de voedingsveiligheid.

Conform deze bevindingen wordt het toepassen van een LKHV-voeding door vele insiders uitsluitend aangeraden voor personen die diabetes type 2 hebben ter vermindering van hyperglycemierisico's. Zij adviseren dit alleen onder medische begeleiding te doen.

McKenzie en Illingworth keken zeer recent naar gerandomiseerde interventiestudies met controlegroep (periode 2001-2015) om te evalueren of koolhydraatrestrictie een effectieve managementstrategie is voor mensen met diabetes. Uit het onderzoek⁵¹ kwam naar voren dat bij alle niveaus van koolhydraatbeperking een geringe, doch significante, afname van geglyceerd hemoglobine (HbA1c) voor kwam. Dit was -2,2% bij 30 gram, -0,7% bij ≤ 75 , -1,1% bij 80-90 en -0,9% bij maximaal 120 gram koolhydraten per dag. Dit is een logisch gevolg bij mensen met insulineresistentie, door minder glucosetoevoer naar het bloed. De nuchter bloedglucosewaarden en de benodigde medicatie waren dientengevolge lager en de personen ervaarden hierdoor minder stress (die geassocieerd is bij diabetesmanagement) en een vermindering van negatieve gevoelens tussen de maaltijden. Bij inname van 58% vet en 14% koolhydraten, ten opzichte van 30% vet en 53% koolhydraten nam het triglyceridengehalte meer af en nam het HDL-cholesterol toe. Afname van het lichaamsgewicht varieerde van -0,9 kg tot -8,6 kg, met wat meer gewichtsverlies ten gevolge van meer koolhydraatbeperking. Deze literatuurstudie vermeldt dus gunstige effecten bij mensen met diabetes na een gecontroleerde dieetduur van ~2 jaar. In sommige gevallen blijven dergelijke effecten, ook na het stoppen van de 'studiebegeleiding' nog langer aanwezig, zij het op een lager niveau. Voor een juiste interpretatie van deze gegevens dient vermeld te worden dat er slechts een abstract is gepubliceerd en dat sommige citaties vragen oproepen. Voor het doen van definitieve uitspraken moet gewacht worden op de volledige peer reviewed publicatie.

Met betrekking tot mechanistische verklaringen is de argumentatie van Hall relevant. Hij vermeldt dat de koolhydraat-insulinehypothese die door velen wordt aangehaald ter ondersteuning van aanbevelingen voor een laagkoolhydraatdieet, niet door gecontroleerde studies kan worden bevestigd. Tevens dat de mechanismen wellicht veel complexer zijn dan aanvankelijk gedacht werd. Dit omdat de verschillen in energieverbruik en lichaamsvet zoals die in gecontroleerde casestudies zijn waargenomen, tegenovergesteld zijn van de verschillen die worden voorspeld op basis van het koolhydraatinsulinemodel⁵².

Hall stelt dat de stijging van de prevalentie van obesitas weliswaar te wijten kan zijn aan verhoogde consumptie van geraffineerde koolhydraten, maar dat de mechanismen waarschijnlijk totaal anders zijn dan gedacht. Het zou bijvoorbeeld kunnen dat levensmiddelen met veel toegevoegde suikers tot een grotere totale energieopname leidt omdat de smaak daarvan aantrekkelijker is, aanzet tot meer eten of de verzadiging vermindert.

In het kader van de vraag of een LKHV-dieet veilig is dient ook te worden vermeld dat voor vrijwel alle extremen in eten en diëten ongewenste effecten op de gezondheid beschreven zijn. Dat geldt ook voor langdurig gebruik van een voeding hoog in vet. Een reeks van recente dierexperimentele (dit ter illustratie, en geenszins bestemd om compleet te zijn) naar de effecten van een LKHV-dieet laten bijvoorbeeld ongewenste effecten zien op:

- 1) Hersenen, cognitie, geheugen, mentaal welzijn, Alzheimer, autistisch gedrag⁵³⁻⁵⁷
- 2) Obesitas, metabole dysfunctie, inflammatie, leverschade, cardiometabole risico's^{54,58-63}
- 3) Risico op kanker^{61,64}
- 4) Osteoporose⁵⁵

Ketogedieet bij epilepsie en autisme

Een ketogeen-LKHV-dieet wordt soms ook toegepast bij specifieke ziektebeelden zoals epilepsie en autisme. Er zijn daarbij positieve effecten vermeld op het verminderen van epileptische aanvallen. Ook hiervoor geldt dat dit niet gaat zonder ongunstige neveneffecten⁶⁶. Op korte termijn worden maag-darmgerelateerde stoornissen waargenomen en op langere termijn cardiovasculaire complicaties. Reden voor toepassing onder strikte medische begeleiding.

Koolhydraatbeperking bij mensen met obesitas en diabetes heeft in ieder geval op korte termijn aantoonbaar gunstige effecten op een aantal metabole gezondheidsparameters. Een koolhydraatbeperkt dieet lijkt het beste vol te houden met een matige beperking, maximaal 75-125 gram koolhydraten per dag. Daarmee kan tevens de kans op mogelijke negatieve effecten op de lange termijn geminimaliseerd worden. De huidige bevindingen pleiten er sterk voor om grote verschuivingen in het macronutriëntengehalte van de voeding zoveel mogelijk te vermijden en indien toch gewenst uitsluitend onder gedegen en continue controle te laten plaatsvinden.

Hoofdpunten:

- Recente expertpanels van onder andere de WHO⁵, de Nederlandse Gezondheidsraad¹, de Duitse Voedingsraad², de Voedingsraad van de Scandinavische landen⁶⁷ en de Scientific Advisory Committee on Nutrition in Engeland³ hebben geconcludeerd dat voedingspatronen die rijk zijn aan fruit, groenten, granen, peulvruchten, maar ook matig in vet en calorieën, in combinatie met voldoende dagelijkse lichamelijke activiteit het beste scenario vormen voor het behouden van een gezond lichaamsgewicht en het voorkomen van chronische leefstijlziekten. Dit houdt tevens een matiging van het gebruik van (toegevoegde/vrije) suikers in en de keuze van volkorenproducten boven die van vezelarme zetmeelbronnen. De hoeveelheid vet die door al deze adviesorganen unaniem wordt aanbevolen is minder dan 40% van de dagelijkse energie inname. De aanbevolen hoeveelheid koolhydraten ligt bij allen boven de 40% van de energie-inname wat overeenkomt met meer dan >180 gram koolhydraten per dag.
- Een niet-ketogene laagkoolhydraatvoeding levert 50 tot maximaal 150 gram koolhydraten per dag.
- Ketogene voeding bevat slechts 20-50 gram koolhydraten per dag, met uitzonderingen tot minder dan 20 gram per dag.
- Gunstige effecten van een ketogeen-LKHV-dieet zijn gerapporteerd bij specifieke ziektecondities zoals epilepsie en autisme en wordt daar, mede door ongewenste neveneffecten, alleen onder medische begeleiding toegepast.
- Elk type voeding dat ertoe leidt dat mensen minder eten en minder energie binnenkrijgen zal aanvaardbaar resulteren in gewichtsverlies, waardoor er ook gunstige stofwisselings- en functieveranderingen kunnen optreden.
- Uit de beschikbare wetenschappelijke literatuur blijkt dat bij dieetgecontroleerde kortdurende studies (enkele weken tot < 2 jaar) met LKHV bij personen met overgewicht en diabetes type 2 zowel gunstige als minder gewenste effecten worden waargenomen.
- Door de complexiteit van mogelijke mechanismen, hun onderlinge interacties, en gebrek aan gegevens uit goed gecontroleerde studies van lange termijn (> 12 maanden) is een algemene, evidence based

aanbeveling voor LKHV-dieet als preventiemiddel tegen chronische ziekten niet wenselijk. De rol van langdurig verhoogde consumptie van vet in combinatie met een zeer lage koolhydraatconsumptie verdient verder onderzoek alvorens algemene aanbevelingen mogelijk zijn.

- Personen met diabetes type 2 of prediabetes doen er goed aan om de dagelijkse inname van snel verteerbare koolhydraten (suikers, siropen, aardappel, witte rijst, wit brood etc.) te beperken. Tevens is het aan te raden om bij het overgaan naar een hoger vetaandeel in de voeding vooral te kiezen voor producten die rijk zijn aan onverzadigde vetzuren.
- De huidige bevindingen pleiten er sterk voor om grote verschuivingen in het macronutriëntengehalte van de voeding zoveel mogelijk te vermijden en indien toch gewenst uitsluitend onder gedegen en continue controle te laten plaatsvinden.
- Een koolhydraatbeperkt dieet lijkt het beste vol te houden met een matige beperking, maximaal 75-125 gram koolhydraten per dag. Daarmee kan tevens de kans op mogelijke negatieve effecten op de lange termijn geminimaliseerd worden. Voortdurende goede controle is aanbevelingswaardig.

Deze narratieve expert opinie is geschreven door prof.dr. Fred Brouns, emeritus hoogleraar Innovatie Gezonde Voeding (Maastricht University). Daarnaast is de tekst kritisch bekeken en beoordeeld door prof.dr. Ellen Blaak, hoogleraar Fysiologie van Vetmetabolisme (Maastricht University) en prof.dr. Henk Bilo, internist en hoogleraar Inwendige geneeskunde (Rijksuniversiteit Groningen).

Maastricht, april 2017

Referenties en aanbevolen literatuur:

- [1] Gezondheidsraad. *Richtlijnen goede voeding 2015*. (2015).
- [2] **Hauner, H.** et al. Evidence-based guideline of the German Nutrition Society: carbohydrate intake and prevention of nutrition-related diseases. *Ann Nutr Metab.* **60**, Suppl 1:1-58 (2012).
- [3] Scientific Advisory Committee on Nutrition. Carbohydrates and Health. (2015).
- [4] WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases - Report of the joint WHO/FAO expert consultation. (2003).
- [5] WHO. Global Status Report on noncommunicable diseases - 'Attaining the nine global noncommunicable diseases targets; a shared responsibility'. (2014).
- [6] WHO. Sugars intake for adults and children - Guideline. (2015).
- [7] U.S. Departments of Health and Human Services (HHS) and Agriculture (USDA). 2015–2020 *Dietary Guidelines for Americans*. (2015). at <<https://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/>>
- [8] **Atkins, R. Dr.** Atkins New Diet Revolution. *London: Vermillion* (2003).
- [9] **Sears, B.** The zone diet. (1999). at <<http://www.zonediet.com/about-us/dr-sears/>>
- [10] **Agatston, A.** The South Beach Diet. (2001). at <<http://www.southbeachdiet.com/home/index.jsp?clid=CJ7Su5zsmNECFRM-z0wodLpAP7Q>>
- [11] **Adam-Perrot, A., Clifton, P. & Brouns, F.** Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obes Rev.* **7**, 49–58 (2006).
- [12] **McDonald, L.** *The Ketogenic Diet: A Complete Guide for the Dieter and Practitioner*. (1998).
- [13] **Volek, J., Fernandez, M., Feinman, R. & Phinney, S.** Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Prog Lipid Res.* **47**, 307–18 (2008).
- [14] **Feinman, R.** et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base. *Nutrition* **31**, 1–13 (2015).
- [15] **Jenkins, D.** et al. Type 2 diabetes and the vegetarian diet. *Am. J. Clin. Nutr.* **78**, 610S–616S (2003).
- [16] **Barnard, N., Scialli, A., Turner-McGrievy, G., Lanou, A. & Glass, J.** The effects of a low-fat, plant-based dietary intervention on body weight, metabolism, and insulin sensitivity. *Am J Med.* **118**, 991–7 (2005).
- [17] **Barnard, N.** 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* **29**, 1777–83 (2006).
- [18] **Barnard, N.** 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.* **109**, 263–72 (2009).
- [19] **Satija, A.** et al. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *Plos Med.* **13**, e1002039 (2016).
- [20] **Huang, R., Huang, C., Hu, F. & Chavarro, J.** Vegetarian Diets and Weight Reduction: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med.* **31**, 109–16 (2016).
- [21] **Derbyshire, E.** Flexitarian Diets and Health: A Review of the Evidence-Based Literature. *Front Nutr.* **6**, 55 (2017).
- [22] **Noakes, T.** Medical aspects of the low carbohydrate lifestyle. (2014). at <<https://youtu.be/fL5-9ZxamXc>>
- [23] **Eaton, S.** The ancestral human diet: what was it and should it be a paradigm for contemporary nutrition? *Proc Nutr Soc.* **65**, 1–6 (2006).
- [24] **Raubenheimer, D., Rothman, J., Pontzer, H. & Simpson, S.** Macronutrient contributions of insects to the diets of hunter-gatherers: a geometric analysis. *J Hum Evol.* **71**, 70–6 (2014).
- [25] **Eaton, S., Eaton, S. 3rd & Konner, M.** Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr.* **51**, 207–216 (1997).
- [26] **Van Rossum, C., Franssen, H., Verkaik-Kloosterman, J., Buurma-Rethams, E. & Ocké, M.** Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010: Diet of children and adults 7 to 69 years: RIVM. (2011).
- [27] **Westman, E.** et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr.* **86**, 276–84 (2007).
- [28] **Vanitallie, T. & Nufert, T.** Ketones: metabolism's ugly duckling. *Nutr Rev.* **61**, 327–41 (2003).
- [29] **Bilsborough, S. & Crowe, T.** Low-carbohydrate diets: what are the potential short- and long-term health implications? *Asia Pac J Clin Nutr.* **12**, 396–404 (2003).
- [30] **Feinman, R.** et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition.* **31**, 1–13 (2015).
- [31] **Accurso, A.** et al. Dietary carbohydrate restriction in type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Nutr. Metab. (Lond).* **5**, (2008).
- [32] **Kennedy, E., Bowman, S., Spence, J., Freedman, M. & King, J.** Popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. *J Am Diet Assoc.* **101**, 411–20 (2001).
- [33] Food Surveys Research Group - Beltsville Human Nutrition Research Center & Agricultural Research Service - U.S. Department of Agriculture. Food and Nutrient Intakes by Individuals in the United States, by Region, 1994-96. *Nationwide Food Surv. Rep. N° 96-2*. (1998).
- [34] **Axen, K., Dikeakos, A. & Sciafani, A.** High dietary fat promotes syndrome X in nonobese rats. *J Nutr.* **133**, 2244–9 (2003).
- [35] **Panico, S. & Iannuzzi, A.** Dietary fat composition and the metabolic syndrome. *Eur J Lipid Sci Technol* **106**, 61–67 (2004).
- [36] **Klepper, J., Diefenbach, S., Kohlschütter, A. & Voit, T.** Effects of the ketogenic diet in the glucose transporter 1 deficiency syndrome. Prostaglandins Leukot Essent Fat. *Acids.* **70**, 321–7 (2004).
- [37] **Stern, L.** 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.* **140**, 778–85 (2004).
- [38] **Foster, G.** et al. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. *N Engl J Med.* **348**, 2082–90 (2003).
- [39.] **Bradley, U.** et al. Low-Fat Versus Low-Carbohydrate Weight Reduction Diets Effects on Weight Loss, Insulin Resistance, and Cardiovascular Risk: A Randomized Control Trial. *Diabetes.* **58**, 2741–2748 (2009).

- [40] **Astrup, A., Grunwald, G., Melanson, E., Saris, W. & Hill, J.** The role of low-fat diets in body weight control: a meta-analysis of ad libitum dietary intervention studies. *Int. J. Obes.* **24**, 1545–1552 (2000).
- [41] **Hall, K. et al.** Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity. *Cell Metab.* **22**, 427–36 (2015).
- [42] **Hu, T. 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.* **176**, S44–54 (2012).
- [43] **Hu, T. et al.** Adherence to low-carbohydrate and low-fat diets in relation to weight loss and cardiovascular risk factors. *Obes Sci Pr.* **2**, 24–31 (2016).
- [44] **Mansoor, N., Vinknes, K., Veierød, M. & Retterstøl, 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.* **115**, 466–79 (2016).
- [45] **Wood, T., Hansen, R., Sigurðsson, A. & Jóhannsson, F.** The cardiovascular risk reduction benefits of a low-carbohydrate diet outweigh the potential increase in LDL-cholesterol. *Br. J. Nutr.* **115**, 1126–1128 (2016).
- [46] **Noto, H., Goto, A., Tsujimoto, T. & Noda, M.** Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* **8**, (2013).
- [47] **Snorgaard, O., Poulsen, G., Andersen, H. & Astrup, A.** Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open diabetes Res. Care* **5**, e000354 (2017).
- [48] **Brinkworth, G., Noakes, M., Clifton, P. & Bird, A.** Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and highcarbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *Br J Nutr.* **101**, 1493–502 (2009).
- [49] **Dyson, P.** Low Carbohydrate Diets and Type 2 Diabetes: What is the Latest Evidence? *Diabetes Ther.* **6**, 411–424 (2015).
- [50] **van Wyk, H., Davis, R. & Davies, J.** A critical review of low-carbohydrate diets in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* **33**, 148–57 (2016).
- [51] **McKenzie, M. R. & Illingworth, S.** Should a Low Carbohydrate Diet be Recommended for Diabetes Management? *Proc. Nutr. Soc.* **76**, E19 (2017).
- [52] **Hall, K.** A review of the carbohydrate–insulin model of obesity. *Eur J Clin Nutr.* (2017). doi:10.1038/ejcn.2016.260.
- [53] **Vinuesa, A. et al.** Juvenile exposure to a high fat diet promotes behavioral and limbic alterations in the absence of obesity. *Psychoneuroendocrinology.* **72**, 22–33 (2016).
- [54] **Walker, J., Dixit, S., Saulsberry, A., May, J. & Harrison, F.** Reversal of high fat diet-induced obesity improves glucose tolerance, inflammatory response, β -amyloid accumulation and cognitive decline in the APP/PSEN1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* **100**, 87–98 (2017).
- [55] **Zilkha, N., Kuperman, Y. & Kimchi, T.** High-fat diet exacerbates cognitive rigidity and social deficiency in the BTBR mouse model of autism. *Neuroscience.* **14**, 142–154 (2017).
- [56] **Raider, K. et al.** A high fat diet alters metabolic and bioenergetic function in the brain: A magnetic resonance spectroscopy study. *Neurochem Int.* **97**, 172–180 (2016).
- [57] **Del Rio, D., Morales, L., Ruiz-Gayo, M. & Del Olmo, N.** Effect of high-fat diets on mood and learning performance in adolescent mice. *Behav Brain Res.* **15**, 167–72 (2016).
- [58] **Wang, W. et al.** Effects of high-fat diet on plasma profiles of eicosanoid metabolites in mice. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **127**, 9–13 (2016).
- [59] **Yamazaki, T., Okawa, S. & Takahashi, M.** The effects on weight loss and gene expression in adipose and hepatic tissues of very-low carbohydrate and low-fat isoenergetic diets in diet-induced obese mice. *Nutr Metab* (2016).
- [60] **Long, Z. et al.** Evolution of metabolic disorder in rats fed high sucrose or high fat diet: Focus on redox state and mitochondrial function. *Gen Comp Endocrinol.* **1**, 92–100 (2017).
- [61] **O'Neill, A. et al.** High-fat Western diet-induced obesity contributes to increased tumor growth in mouse models of human colon cancer. *Nutr Res.* **36**, 1325–1334 (2016).
- [62] **Moon, C. et al.** Metabolic biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet: In vivo magnetic resonance spectroscopy of hyperpolarized [1-13C] pyruvate. *Biochem Biophys Res Commun.* **482**, 112–119 (2017).
- [63] **Kai, M. et al.** A lard-rich high-fat diet increases hepatic peroxisome proliferator-activated receptors in endotoxemic rats. *J. Surg. Res.* (2017). doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2016.11.048
- [64] **Xia, S. et al.** Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth. *Cell Metab.* **7**, 358–373 (2017).
- [65] **Yamasaki, M., Hasegawa, S., Imai, M., Takahashi, N. & Fukui, T.** High-fat diet-induced obesity stimulates ketone body utilization in osteoclasts of the mouse bone. *Biochem Biophys Res Commun.* **473**, 654–61 (2016).
- [66] **Martin, K., Jackson, C., Levy, R. & Cooper, P.** Ketogenic and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane* (2016). at <http://www.cochrane.org/CD001903/EPILEPSY_ketogenic-and-other-dietary-treatments-epilepsy>
- [67] **Mithril, C. et al.** Guidelines for the New Nordic Diet. *Public Heal. Nutr.* **15**, 1941–7 (2012).