Het effect van gewichtsverlies d.m.v. een sterk hypocalorisch ketogeen dieet op het lipidenprofiel

Dr. Filip Spans, Universiteit Antwerpen

Promotor: Dr. Barbara Michiels, Universiteit Antwerpen

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2017 – 2018

ABSTRACT

Introductie/doel: Ongezonde voeding en overgewicht gaan gepaard met een toename van het risico op hart- en vaatziekten. Eén van de voornaamste factoren hiervoor is een verstoring van het lipidenprofiel. Gewichtsverlies bij mensen met overgewicht heeft een bewezen effect op de parameters hiervan: totale cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol en de ratio totale cholesterol over HDL-cholesterol.
Deze studie observeert gewichtsreductie door middel van een sterk caloriearm (hypocalorisch) proteïne (ketogeen) dieet (specifiek de ketogene fase) onder professionele begeleiding van de huisarts en het daaruit volgende effect op het lipidenprofiel.
De onderzoeksvraag luidt: "Kan gewichtsreductie d.m.v. een sterk hypocalorisch ketogeen dieet een gunstig effect bekomen op het lipidenprofiel?"
Methodologie: Het betreft een observationele voor-/na pilootstudie die multicentrisch (twee huisartsenpraktijken) wordt uitgevoerd.
Meerderjarige patiënten met overgewicht (BMI>25kg/m²) die vrijwillig kozen het sterk hypocalorisch ketogeen dieet te volgen, werden geïncludeerd. Verschillende parameters, zoals o.a. gewicht, werden opgevolgd. Tevens werden er bij het begin en einde van het dieet een nuchtere bloedafname verricht ter observatie van het lipidenprofiel.
Resultaten: 35 mensen met een gemiddelde BMI van 34kg/m^2 namen deel aan deze studie en verbleven gemiddeld 108 dagen in de ketogene fase. Significante daling van de BMI, gewicht en buikomtrek (bij alle drie: $p<0,001$) werd geobserveerd na het dieet ten opzichte van de eerste metingen, alsook van de totale cholesterol ($p=0,002$), triglyceriden ($p<0,001$), non-HDL-cholesterol ($p=0,002$) en de ratio totale cholesterol over HDL-cholesterol ($p=0,015$). Bij HDL-cholesterol en LDL-cholesterol was deze verbetering zichtbaar maar niet significant.
Een correlatie tussen een verbetering van deze parameters en een daling in BMI kon worden geobserveerd maar was niet significant.
Discussie: Deze unieke studie heeft, ondanks een kleine populatie, een significante verbetering van bijna alle parameters van het lipidenprofiel kunnen aantonen. De onderzoeksvraag blijft echter onbeantwoord: er werd slechts een niet-significant verband geobserveerd tussen het gewicht (BMI) en het lipidenprofiel. Toekomstige studies, met grotere populaties, zijn noodzakelijk om deze overige observaties hard te kunnen maken, rekening houdend met een eventueel verschil op basis van geslacht en confounders.
Studies zoals deze zijn belangrijk om mogelijke behandelingen en richtlijnen op te stellen in de strijd tegen hart- en vaatziekten.

Dankwoord

Ten eerste wil ik mijn promotor Dr. Barbara Michiels bedanken voor al haar hulp bij het onderzoek en mij doorheen deze studie en masterproef begripvol te begeleiden en te ondersteunen.

Vervolgens zou ik graag mijn praktijkopleiders Dr. Eddy Spans en Dr. Hilde Stoffelen willen bedanken voor hun hulp bij het uitvoeren van dit onderzoek.

Eveneens zou ik graag mijn patiënten willen bedanken die vrijwillig hebben deelgenomen aan dit onderzoek.

Tenslotte zou ik mijn vriendin en mijn ouders willen bedanken voor hun onvoorwaardelijke steun gedurende het gehele verloop van deze masterproef.

Inhoudstafel

1. Inleiding 1
2. Doelstelling 6
3. Methodiek 7
   3.1. Grootte en aard van de steekproef 7
   3.2. Dieet 8
   3.3. Interventies en metingen 11
   3.4. Analysemethoden 12
4. Resultaten 14
   4.1. Algemene resultaten 14
   4.2. Totale cholesterol 19
   4.3. Triglyceriden 19
   4.4. HDL-cholesterol 20
   4.5. LDL-cholesterol 20
   4.6. Non-HDL-cholesterol 21
   4.7. Totale cholesterol/HDL-cholesterol ratio 21
5. Discussie 26
   5.1. Methodiek 26
      5.1.1. Populatie 26
      5.1.2. Statistiek 27
   5.2. Ethische overweging 28
   5.3. Interpretaties resultaten 28
      5.3.1. Algemeen 28
      5.3.2. Totale cholesterol 30
      5.3.3. Triglyceriden 31
      5.3.4. HDL 32
      5.3.5. LDL & non-HDL 33
      5.3.6. Totaal cholesterol/HDL 34
   5.4. Toekomst 34
   5.5. Conclusie 35
6. Referentielijst 36
7. Bijlagen 41

1. Inleiding

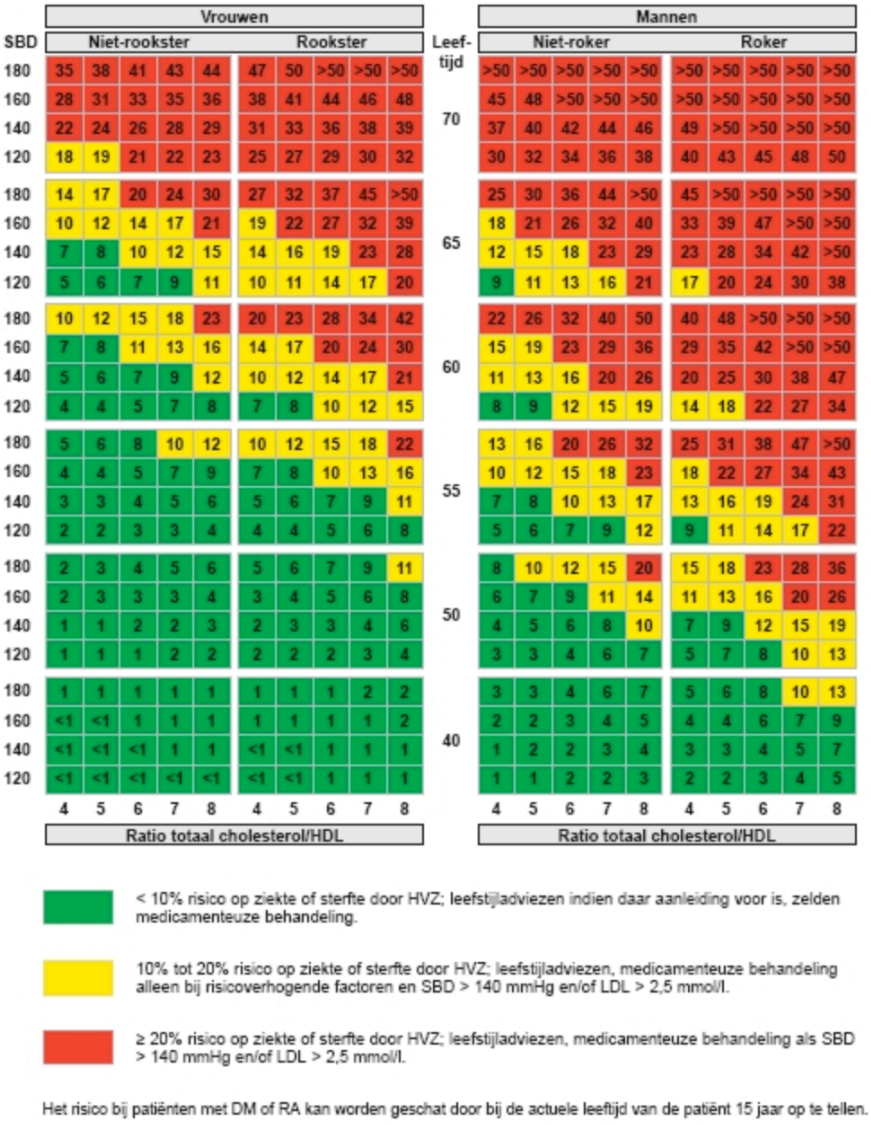
Cardiovasculaire sterfte blijft de belangrijkste doodsoorzaak in België.[1]

In 2004 overleden in Vlaanderen 20 391 personen aan de gevolgen van een cardiovasculaire pathologie. Hun aandeel in de totale sterfte is 37%.[2]

Binnen het cardiovasculair risicomanagement in de huisartsenpraktijk wordt eerst het risicoprofiel van een persoon bepaald door de aan -of afwezigheid van risicofactoren op hart- en vaatziekten (HVZ): leeftijd, geslacht, roken, bloeddruk, lipidenprofiel (totale cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, verhouding totale cholesterol/ HDL-cholesterol), glycemie, familieanamnese, voeding, lichamelijke activiteit, BMI en persoonlijk incident in de voorgeschiedenis. Deze risicofactoren staan ook beter bekent als ABCDEFG (Aansteker=roker/Age, Bloeddruk, Cholesterol, Diabetes mellitus type 2, persoonlijk ischemisch Event, Familiale voorgeschiedenis, Geslacht).[3]

Door middel van de bepaling van deze risicofactoren kunnen de patiënten in drie risicogroepen worden onderverdeeld: patiënten met een hoog cardiovasculair risico (> 20% risico op ziekte of sterfte door HVZ in de volgende 10 jaar), patiënten met een matig cardiovasculair risico (10-20% risico op ziekte of sterfte door HVZ in de volgende 10 jaar) en patiënten met een laag cardiovasculair risico (<10% risico op ziekte of sterfte door HVZ in de volgende 10 jaar). Naargelang de categorie waarin de patiënt zich bevindt wordt dan een gepast advies gegeven of een behandeling opgestart. Dit wordt in figuur 1 visueel weergegeven.

Figuur 1



Het lipidenprofiel, bestaande uit de totale cholesterol (TC), triglyceriden (TG), HDL-cholesterol (HDL), LDL-cholesterol (LDL), non-HDL-cholesterol (non-HDL), verhouding totale cholesterol/ HDL-cholesterol (TC/HDL), speelt aldus een belangrijke rol. De ratio van de totale cholesterol over de HDL-cholesterol is hiervan de belangrijkste cardiovasculaire risicofactor.

Het belang van de LDL-cholesterol-verlaging wordt zowel in de 2011 EAS / ESC-richtlijnen voor het behandelen van dyslipidemieën als in de richtlijnen van de American Heart Association / American College of Cardiology (AHA /ACC) voor de behandeling van cholesterol in het bloed om

het atherosclerotische CV-risico bij volwassenen te verminderen, sterk benadrukt om hart- en vaatziekten te voorkomen (zie figuur 2).[4,5]

Figuur 2

Aanbevelingen	Klasse[a]	Niveau[b]	Referentie
LDL is aanbevolen als eerste doelstelling voor behandeling	I	A	6,7
Totale Cholesterol moet worden beschouwd als een behandelingsdoelstelling als andere analyses niet beschikbaar zijn	IIa	A	6,8
Non HDL Cholesterol moet worden beschouwd als tweede behandelingsdoelstelling	IIa	B	9
HDL is niet aanbevolen als doelstelling voor behandeling	III	A	10,11

[a]Aanbevelingsklasse
[b]Bewijskracht

Concreet wordt aldus de totale cholesterol/HDL-cholesterol ratio gebruikt voor de risicoschatting en de LDL-cholesterol voor de monitoring van de behandeling.[4,12]

De NHG-richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement stelt dat de LDL-cholesterol niet meer mag zijn dan 2,5 mmol/L (97mg/dL). Indien deze waarde wordt overschreden, worden er gepaste levensstijladviezen meegegeven wanneer de desbetreffende patiënt geen verhoogd risico heeft (<10%). Bij patiënten met een verhoogd risico (tot 20%) kan een medicamenteuze behandeling geadviseerd worden (alleen bij andere risicoverhogende factoren). Indien het risico op HVZ groter is dan 20% is medicamenteus beleid geïndiceerd.[12]

Dit risico wordt hierboven in figuur 1 weergegeven in de risicotabel die het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte door HVZ voor patiënten zonder HVZ aangeeft. [12]

Patiënten, waarbij een afwijkend lipidenprofiel wordt aangetroffen, moeten volgens de richtlijnen minstens 3 maanden lang d.m.v. levensstijlaanpassingen hun lipidenprofiel opnieuw binnen de

normale grenzen trachten te krijgen. Een voorbeeld van een aanbevolen en goed bestudeerd voedingspatroon is het mediterrane dieet.[3,12,13]

Er bestaat een verband tussen voeding en HVZ. Zo verhoogt een teveel aan verzadigd vet en transvetten het LDL-gehalte en veroorzaken transvetten een verlaging van het HDL en een verhoging van de triglyceriden.[14] Een ongezonde levensstijl leidt maar al te vaak tot een verhoging van het lichaamsgewicht en dus ook de Body Mass Index (BMI).

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beveelt de BMI aan voor classificatie van overgewicht (BMI 25,0-29,9 kg/m^2) en obesitas (BMI $\geq$ 30,0 kg/m^2), waar een normale BMI tussen 18,5 en 24,9 kg/m^2 ligt. Verder wordt nog gesproken van morbide obesitas bij een BMI hoger of gelijk aan 40 kg/m^2. [12,15]

Ongezonde voeding en overgewicht, vooral in combinatie met abdominale vetophoping, gaan gepaard met een toename van het risico op een aantal metabole afwijkingen zoals insulineresistentie en een gestoord lipidenprofiel en verhogen zo ook het risico op een hart- en vaatziekten. Gewichtsverlies bij overgewicht heeft een effect op verschillende risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals bloeddruk, HDL-cholesterol en insulineresistentie.[16]

Om de patiënt te wijzen op de juiste keuzes en verhoudingen van gezonde en gevarieerde voeding kan de voedingsdriehoek (of educationele websites zoals www.voedingscentrum.nl) als voorlichtingsmodel gebruikt worden.[17]

Indien door middel van gezonde voeding en lichaamsbeweging onvoldoende resultaat wordt verwezenlijkt, wendt de huisarts zich tot de hypolipemiërende middelen. Deze worden steeds gebruikt bij patiënten uit de matige (tot 20%) en hoge (vanaf 20%) risicogroepen. Ook bij secundaire preventie van HVZ, bij TC/HDL verhouding groter dan 8, bij genetische lipidenafwijkingen of bij specifieke comorbiditeiten is medicamenteuze behandeling op zijn plaats.

Bij patiënten uit de lage risicogroepen is een medicamenteuze behandeling meestal niet zinvol. Gezonde voeding en voldoende beweging zijn echter bij alle groepen geadviseerd.[3,12,18]

Ter discussie van deze richtlijnen wordt er met deze studie getracht een alternatief te zoeken voor het klassieke voedingsadvies. Op basis van de literatuur werd er hiervoor gekeken naar het sterk hypocalorisch ketogeen dieet.[19] Deze studie wilt het effect observeren van dergelijk dieet onder professionele begeleiding (huisarts, diëtist) en de daaruit volgende gewichtsreductie op het lipidenprofiel van de patiënt. In enkele studies werd het positieve effect van vermagering op het lipidenprofiel reeds beschreven: gewichtsreductie heeft effect op diverse risicofactoren voor HVZ. Zo werd in de meta-analyse aangetoond dat iedere kilogram afname in lichaamsgewicht geassocieerd is met een gemiddelde toename van ± 0,01 mmol/l in HDL-cholesterol.[20]
Daarnaast toonde een systematische review aan dat reductie van het lichaamsgewicht met 3% tot 9% leidt tot een 3 mmHg-reductie van zowel de systolische (SBD) als diastolische bloeddruk (DBD) bij obese patiënten met verhoogde bloeddruk.[21]
Een andere meta-analyse vond een significante daling van het TC-, LDL-cholesterol-, en triglyceridengehalte, de DBD en de SBD van een sterk hypocalorisch dieet bij obese personen met Diabetes mellitus type 2.[22]
Zoals aangetoond in verschillende studies is het effect van een sterk hypocalorisch ketogeen dieet op het lichaamsgewicht superieur aan dat van een standaard hypocalorisch dieet. Deze behandeling werd goed getolereerd en neveneffecten waren zeldzaam een reden tot afhaken. De gewichtsreductie werd ook langer volgehouden na afloop van het dieet. Een belangrijk voordeel is eveneens dat bij een ketogeen dieet de spiermassa beter werd bewaard t.o.v. een klassiek hypocalorisch dieet.[23,24,25,26]

2. Doelstelling

Met deze studie wordt een eventueel alternatief gezocht voor het klassieke voedingsadvies om een gunstig effect te bekomen op het lipidenprofiel.

Na literatuuronderzoek werd er hiervoor gekeken naar het sterk hypocalorisch ketogeen dieet.

Deze studie heeft dan ook als hoofdvraag:

“Kan gewichtsreductie d.m.v. een sterk hypocalorisch ketogeen dieet een gunstig effect bekomen op het lipidenprofiel?”

Nevenvragen hierbij zijn:

- “Wat is het effect van gewichtsreductie d.m.v. een sterk hypocalorisch ketogeen dieet op de ratio totale cholesterol/HDL-cholesterol?”
- “Wat is het effect van gewichtsreductie d.m.v. een sterk hypocalorisch ketogeen dieet op de LDL-cholesterol?”

3. Methodiek

In dit onderzoek wordt er gebruik gemaakt van een observationele voor-/na pilootstudie die multicentrisch (twee huisartsenpraktijken) wordt uitgevoerd. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze studie enkel observationeel is nadat de patiënt in aanmerking komt en kiest voor een ketogeen dieet. De startdatum van inclusie van patiënten en tevens de startdatum van deze studie was 18/01/2017. De studie werd afgesloten op 18/01/2018 omdat deze was geëindigd.

Patiënten moesten bij deelname aan deze studie een toestemmingsformulier ondertekenen en kregen, behoudens een mondelinge uitleg, indien gewenst, ook een informatiebrochure mee.

Deze studie heeft een definitieve goedkeuring gekregen van het Ethisch Comité op 19 juni 2017.

3.1. Grootte en aard van de steekproef

De deelnemers werden gekozen op basis van volgende inclusie-/exclusiecriteria:

- Inclusie: leeftijd 18-65 jaar, BMI>25kg/m², stabiel lichaamsgewicht gedurende de voorbije 3 maanden, de wens om af te vallen, eventuele voorgeschiedenis van voorafgaande mislukte afvalpogingen.
- Exclusie: Diabetes mellitus type 1 of diabetes mellitus type 2 met insulinetherapie of LADA-diabetes, obesitas omwille van endocriene ziektes of medicatie, het gebruik van dieetmedicatie in de voorbije 6 maanden, ernstige depressie of andere psychiatrische ziekten, het gebruik van verdovende middelen of alcohol, ernstige leverinsufficiëntie, elke vorm van nierinsufficiëntie, voorgeschiedenis van jicht-episodes en onbehandeld neoplasie (behalve basaalcelcarcinoom), voorgeschiedenis van ernstige cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, nefrolithiasis, ongecontroleerde hypertensie, ernstige elektrolytenstoornissen, vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, vrouwen die een zwangerschapswens hebben of die geen adequate contraceptieve methoden gebruiken.

3.2. Dieet

Het onderzoek startte met de uitvoering van een nuchtere bloedafname bij goed geïnformeerde meerderjarige patiënten met overgewicht (BMI>25kg/m²) die vrijwillig kozen het sterk hypocalorisch ketogeen dieet te volgen en deel te nemen aan dit onderzoek.
Deze bloedafname houdt de bepaling in van het bloedbeeld, creatininemie (e-GFR), transamninasen, stikstofbalans, schildklierprofiel, ionogram, nuchtere glycemie (en eventueel HbA1C bij DM type 2 patiënten) en het lipidenprofiel.
Wanneer de contra-indicaties (zie hierboven bij exclusiecriteria) uitgesloten zijn, mogen de patiënten starten met het proteïnedieet. Een afwijkend lipidenprofiel is overigens geen voorwaarde om deel te nemen aan de studie, er kan immers ook reeds preventief worden ingegrepen bij zwaarlijvige personen waarvan het lipidenprofiel de boven-/ondergrens van de normaalwaarden nog niet heeft overschreden.
Vervolgens wordt het streefgewicht van de patiënten bepaald via de Molins-methode en besproken of zij zich hierin kunnen vinden. Voor een man is de formule volgens deze methode: lengte (cm) – 100 + 1kg per 10 jaar boven de leeftijd van 20 jaar ± 2; voor een vrouw wordt dit: lengte (cm) -100 – 10% + 1kg per 10 jaar boven de leeftijd van 20 jaar ± 2.
De bloeddruk, het gewicht, de lengte, de BMI, de buikomtrek (t.h.v. de navel o.w.v. eenvoudige reproduceerbaarheid) worden ook bepaald. Hierna gaat het eigenlijke dieet van start. Hiervoor wordt beroep gedaan op de firma Pronokal die de nodige proteïneproducten (zakjes die een uitgebreid gamma aan gerechten bevatten) en vitaminen-/mineralen-supplementen voorziet aan de patiënt op voorschrift van de arts. Dit heeft als voordeel dat de proteïnekwaliteit zo uniform mogelijk wordt gehouden voor alle patiënten. De patiënt doorloopt de verschillende fases van het dieet om zijn/haar streefgewicht te bereiken.

Het dieet kent 8 verschillende fases:

- Fase 1: De patiënt mag enkel Pronokal-zakjes met eiwitten (5 voor vrouwen; 6 voor mannen) samen met 2 maal groenten per dag, maximum 1 theelepel olijfolie, specerijen benuttigen. Op de tweede dag van het dieet start de supplementatie met 3 maal daags 1 natriumcapsule en 1 maal daags 1 kaliumcapsule. Vanaf dag 3 start de standaard supplementatie bestaande uit dagelijks 6 natriumcapsulen, 5 kaliumcapsulen, 2 magnesiumcapsulen, 2 calciumcapsulen, 1 mutlivitamine capsule en 2 omega-3-capusulen. Deze fase duurt tot de patiënt 40% van het beoogde gewichtsverlies is afgevallen.
- Fase 2a: 's Middags of 's avonds (patiënt mag zelf kiezen) wordt er een Pronokal-zakje vervangen door 150g vlees of 200g vis/schaal- of schelpdieren per dag. Deze fase duurt tot de patiënt 25% van het beoogde gewichtsverlies is afgevallen.
- Fase 2b: Twee zakjes worden vervangen door 150g vlees of 200g vis/schaal- of schelpdieren per dag. Deze fase duurt tot de patiënt 15% van het beoogde gewichtsverlies is afgevallen.
- Fase 3: Deze fase duurt slechts 3 dagen en er wordt hier geen gewichtsverlies beoogd. Er worden voor het eerst opnieuw vetten en suikers geïntroduceerd en de patiënt zal dus uit ketose gaan. Er wordt een gevarieerd hypocalorisch ontbijt toegevoegd.
- Fase 4: Er komt dagelijks maximum 150g fruit op het menu. Vanaf deze fase worden de supplementatiecapsulen langzaamaan afgebouwd. Deze fase duurt tot de patiënt 5% van het beoogde gewichtsverlies is afgevallen.
- Fase 5: Er wordt opnieuw brood geïntroduceerd. Deze fase duurt tot de patiënt 5% van het beoogde gewichtsverlies is afgevallen.
- Fase 6: Er komen graanproducten, peulvruchten of zetmeelhoudende producten op het menu. Deze fase duurt tot de patiënt 5% van het beoogde gewichtsverlies is afgevallen.

- Fase 7: Er worden opnieuw vetstoffen geïntroduceerd. In deze fase valt de patiënt de laatste 5% van het beoogde gewichtsverlies af. Hierna heeft de patiënt opnieuw evenwichtig, gevarieerd en gezond leren eten.
- Fase 8: In deze fase wordt de patiënt opgevolgd omtrent het behoud van het verwezenlijkte gewicht en gezonde voedingsgewoonten.

Fases 1 en 2 zijn samen de ketogene fase, die loopt tot de patiënt 80% van het beoogde gewichtsverlies heeft bereikt. Fases 3 t.e.m. 7 worden beschouwd als de re-educatiefase, waarin eerst opnieuw koolhydraten en vervolgens vetten worden geïntroduceerd om zo een gezond en gevarieerd voedingspatroon aan te leren. De finale fase 8 is de behoudsfase, waarin niet meer wordt beoogd dan het behoud van het streefgewicht. Binnen elke fase wordt de patiënt opgevolgd door de huisarts. In de ketogene fase komt de patiënt elke 2 weken op consultatie, in de re-educatiefase maandelijks en in de behoudsfase om de 3 maanden. Tijdens elke controleconsultatie wordt het gewicht bepaald om de fase waarin de patiënt zich bevindt vast te stellen en de eventuele overgang naar een volgende fase voor te schrijven. Tevens worden bloeddruk, buikomtrek en eventuele nevenwerkingen of problemen nagegaan. De firma Pronokal biedt eveneens inclusief een callcenter aan, waar patiënten terecht kunnen bij ervaren voedingsdeskundigen met niet-medische dieetgerelateerde vragen. Bij het aflopen van de ketogene fase, en dus wanneer de overgang naar fase 3 wordt gestart, wordt een nieuwe nuchtere bloedafname uitgevoerd waarbij dezelfde zaken worden nagegaan als tijdens de eerste bloedafname. Indien de ketogene fase langer duurt dan een veelvoud van 6 weken, moet er telkens na een dergelijke periode een controle bloedafname worden uitgevoerd. Dit om eventuele nevenwerkingen van de ketogene fase op te sporen, en, voor deze studie het voornaamste, om eventuele veranderingen binnen het lipidenprofiel na te gaan. Indien er zich medische problemen voor zouden doen, worden deze volgens de meest recente richtlijnen voor de huisartsgeneeskunde behandeld.

Deze studie focust zich dus uitsluitend op de ketogene fase, ook aangezien een studie over het volledige verloop van het dieet langer zou duren dan de studie zelf.

De resultaten van de verschillende metingen, met focus op percentueel gewichtsverlies (onderverdeeld in mannen en vrouwen) en veranderingen in het lipidenprofiel, worden vervolgens geanalyseerd op mogelijke correlaties.

Lichaamsbeweging kan een belangrijke storende factor zijn bij het observeren van het effect van het dieet op het gewicht, maar is onontbeerlijk in de strijd tegen overgewicht en een ongezonde levensstijl. Er zijn namelijk aanwijzingen dat het combineren van dieetmaatregelen met lichaamsbeweging effectiever is dan dieetmaatregelen of lichaamsbeweging alleen.[27]

Daarom wordt bij deze studie aan iedereen hetzelfde lichaamsbewegingsadvies gegeven, namelijk 2 tot 3 maal per week gedurende 30 tot 60 minuten. Bij de start van het dieet aan een licht opbouwende naar een matige intensiteit.

3.3. Interventies en metingen

Vooraleer de patiënten geïncludeerd kunnen worden in de studie, wordt er een bloedafname verricht, zoals reeds hierboven werd beschreven. Bij de patiënten die het dieet volgen en deelnemen aan de studie wordt na afloop van de ketogene fase opnieuw een bloedafname verricht om het lipidenprofiel en de eerder vernoemde parameters (ter uitsluiting van nevenwerkingen) te bepalen.

Voor het lipidenprofiel werden volgende afkapwaarden voor een gezond lipidenprofiel gebruikt (conform met de richtlijnen huisartsgeneeskunde en de gehanteerde waarden door het laboratorium CRI): totale cholesterol < 190mg/dl; triglyceriden < 150mg/dl; HDL-cholesterol > 40mg/dl; LDL-cholesterol < 115mg/dl; non-HDL-cholesterol < 145mg/dl; verhouding totale cholesterol over HDL-cholesterol < 5.

Indien de ketogene fase langer duurt dan een veelvoud van 6 weken, moet er telkens na een dergelijke periode een controle bloedafname worden uitgevoerd.

In de ketogene fase komt de patiënt elke 2 weken op consultatie, in de re-eductiefase maandelijks en in de behoudsfase om de 3 maanden. Tijdens elke controleconsultatie wordt het gewicht bepaald om de fase waarin de patiënt zich bevindt vast te stellen, en de eventuele overgang naar een volgende fase voor te schrijven. Tevens worden bloeddruk, buikomtrek en eventuele nevenwerkingen of problemen nagegaan.

Mogelijke nevenwerkingen die moeten worden bevraagd/onderzocht zijn:

- Nevenwerkingen bloedafname: ecchymose
- Nevenwerking proteïnedieet (in volgorde van frequentie): hoofdpijn, nausea, constipatie, dyspepsie, asthenie, halitose, hypotensie, spierzwakte, myalgie, kolieken, jicht/nierstenen veroorzaakt door de hyperurikemie, ontregeling menses, haarverlies

Nevenwerkingen worden behandeld volgens de recentste richtlijnen van de huisartsgeneeskunde.

Er was geen verdere financiering noodzakelijk aangezien alle bloedafnames behoorden tot de routineonderzoeken binnen de huisartspraktijk naar de bepaling van het cardiovasculaire risico.[3,12] Bij patiënten waarbij de bepaling van het cardiovasculaire risico niet van toepassing was, werd de bloedafname verantwoord om te peilen naar enige contra-indicaties voor het starten van het proteïnedieet.

De Universiteit van Antwerpen -de universiteit van de begeleidende promotor Dr. Barbara Michiels- stond in voor de verzekering van deze studie.

3.4. Analysemethoden

De namen van de patiënten werden gecodeerd en de ontcijferingssleutel werd bewaard door de hoofdonderzoeker, Dr. Filip Spans. Enkel deze zag toe op het bewaren van de gegevens.

Voor de statistische analyse werd gebruik gemaakt van IBM SPSS 24 (Statistical Package for the Social Sciences software). Voor alle testen werd het significantie niveau (p) vastgesteld op $< 0,05$.
De percentages en gemiddelden van de verschillende variabelen werden berekend met behulp van een beschrijvende frequentieanalyse.
De normale verdeling van de numerieke variabelen werd nagegaan met behulp van de Kolmogorov-Smirnov test.
Verder werd er gebruikt gemaakt van een one sample T-test om de studiepopulatie te vergelijken met de Belgische populatie.
De paired samples T-test werd gebruikt om het verschil tussen de variabelen voor en na de studie te vergelijken.
De Pearson correlatiecoëfficiënt werd gebruikt om de correlatie tussen de numerieke variabelen na te gaan.
Dichotome variabelen werden vergeleken met de Chi-square en Fisher test.
Verder werd er nog getracht een model (van verschillende variabelen) op te maken door middel van multipele lineaire regressie om veranderingen van het lipidenprofiel te verklaren/voorspellen.

De gegevens van eventuele vroegtijdige verlaters van de studie werden enkel gebruikt en verwerkt indien ze de volledige ketogene fase hebben doorlopen. Tevens werden de verlaters en de redenen hiervoor geregistreerd.

4. Resultaten

4.1. Algemene resultaten

De patiënten die deelnamen aan deze studie waren in totaal met 35. Hiervan zijn er vijf uit de studie verwijderd. De reden hiervoor was een vroegtijdige stopzetting van het dieet op de patiënt diens eigen initiatief. Hierdoor was er slechts informatie betreffende gewicht, buikomtrek, BMI, totale cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Non-HDL-cholesterol en de ratio totale cholesterol over HDL-cholesterol van bij de start van het dieet en niet meer nadien, behoudens gewicht, buikomtrek en BMI. Van drie patiënten werd de reden van hun vroegtijdige stopzetting niet achterhaald. Van de overige twee gaf de één respectievelijk als reden voor de stopzetting dat hij/zij een drukke periode doormaakte op het werk en de andere dat hij/zij het dieet moeilijk kon combineren met het gezinsleven. De stopzetting was getimed op twee weken voor één patiënt en op vier weken voor vier patiënten.

De frequenties (uitgedrukt in gemiddelde, standaarddeviatie en bereik, of in percentage) van de verschillende variabelen werden verzameld in tabel 1.

Bij de variabelen LDL-cholesterol en duur ketogene fase ontbraken telkens twee resultaten.

De studiepopulatie bestond uit 20 vrouwen en 10 mannen, met een gemiddelde leeftijd van 45 jaar. Ze verbleven gemiddeld gedurende 108 dagen in de ketogene fase.

De variabelen die zowel voor als na afloop van het sterk hypocalorisch ketogeen dieet werden gemeten, werden aanschouwd:

- Bij alle, in gemiddelden uitgedrukte, variabelen (gewicht, buikomtrek, BMI, totale cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol, Non-HDL-cholesterol en de ratio totale cholesterol over HDL-cholesterol) werd een daling op het einde ten opzichte van het begin van het dieet vastgesteld, behoudens de HDL-cholesterol die licht steeg.
- De, in percentages uitgedrukte, variabelen (BMI, totale cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Non-HDL-cholesterol en de ratio totale cholesterol over HDL-

cholesterol) waren gegroepeerd volgens, uit de literatuur afkomstige, afkappunten (zie deel 3.3.). Hierin werd ook een duidelijke verbetering geobserveerd:

- BMI: de patiënten waren voor de studie het sterkste vertegenwoordigd in de "obesitas" groep (BMI: 30-39 kg/m²) en had er niemand een "ideale" BMI (18,5-25 kg/m²). Na afloop van het dieet was de "overgewicht" groep (BMI: 25-29 kg/m²) het sterkst vertegenwoordigd en zat niemand meer in de groep "morbide obesitas" (BMI: >40 kg/m²).
- Lipidenprofiel: de patiënten waren, telkens voor iedere parameter, sterker vertegenwoordigd in de "gezonde" categorie (bepaald door referentiewaarden) na het dieet dan voordien. Voor de variabelen triglyceriden en totale cholesterol/HDL-cholesterol ratio was zelfs iedere patiënt vertegenwoordigd in deze categorie.

Volgens een one-sample T-test verschilt de gemiddelde BMI van de populatie van deze studie, bij de start van het dieet (34,0 kg/m^2 ± 5,6), significant ($p < 0,001$) van de gemiddelde BMI in de Belgische populatie (25,4 kg/m^2).[28]

Met de paired samples T-test werd aangetoond dat het sterk hypocalorisch ketogeen dieet zorgde voor een statistische significante verandering van de variabelen die in gemiddelden werden uitgedrukt: gewicht, buikomtrek, BMI, totale cholesterol, triglyceriden, Non-HDL-cholesterol en de ratio totale cholesterol over HDL-cholesterol. Voor de variabelen HDL-cholesterol en LDL-cholesterol werd ook een verlaging van de gemiddelden voor en na het dieet geobserveerd maar dit kon statistisch niet worden aangetoond (tabel 1).

De normale verdeling van de verschillende numerieke variabelen werd geverifieerd met de Kolmogorov-Smirnov test.

Een Pearson correlatie werd gebruikt om de relatie tussen gewichtsverlies, verlies in buikomtrek, daling in BMI en duur van de ketogene fase na te gaan. Deze eerste drie variabelen werden uitgedrukt in percentages, relatief ten opzichte van hun waarden aan het begin van het dieet (tabel 2). Zowel de percentuele daling in BMI, de percentuele daling in buikomtrek en de duur van de ketogene fase, hadden de sterkste positieve correlatie met percentueel gewichtsverlies (respectievelijk: $r(28) = 0,996$, $p < 0,001$; $r(28) = 0,715$, $p < 0,001$; $r(28) = 0,534$, $p = 0,003$). De grootte van het effect van de duur van de ketogene fase ($r^2 = 0,285$) geeft aan dat deze duur voor 29% de variabiliteit in het percentueel gewichtsverlies verklaart.

Om het effect van gewichtsverlies op het lipidenprofiel na te kijken werd telkens bij elke paramater (totale cholesterol, triglyceriden, Non-HDL-cholesterol en de ratio totale cholesterol over HDL-cholesterol) eerst gebruik gemaakt van een Pearson correlatie en vervolgens een multipele lineaire regressie uitgevoerd. Als onafhankelijke variabele bij de Pearson correlaties werd gebruik gemaakt van de percentuele verandering van de BMI. Voor de multipele lineaire regressie werd gebruikt gemaakt van de variabelen: leeftijd, geslacht, duur van de ketogene fase en percentuele daling BMI.

TABEL 1	Gegevens studiepopulatie (n=30)		VOOR	NA	Significantie Verandering
GESLACHT	**Man (%)**		33,3		
LEEFTIJD(JAREN)			45,3 ± 11,5 (19-67) *		
GEWICHT(KG)			101,9 ± 23,6 (74,0-165,8)	83,6 ± 18,4 (62,6-143,1)	p<0,001
LENGTE(CM)			172,4 ± 9,4 (158,5-198,0)		
BMI(KG/M²)			34,0 ± 5,6 (25,6-46,9)	27,9 ± 3,7 (22,1-38,2)	p<0,001
	<25 (%)		0,0	20,0	
	25–29 (%)		26,7	56,7	
	30-39 (%)		63,3	23,3	
	>40 (%)		10,0	0,0	
BUIKOMTREK(CM)			113,8 ± 16,3 (88,0-155,0)	96,6 ± 14,9 (74,5-135,0)	p<0,001
KETOGENE FASE(DAGEN)				107,9 ± 61,4 (21-301)	
LIPIDENPROFIEL	**Totale cholesterol (mg/dl)**		198,9 ± 32,3 (137-258)	178,9 ± 39,3 (111-296)	p=0,002
		>190 (%)	56,7	30,0	
		<190 (%)	43,3	70,0	
	Triglyceriden (mg/dl)		159,0 ± 96,2 (57-505)	85,8 ± 20,8 (47-122)	p<0,001
		>150 (%)	46,7	0,0	
		<150 (%)	53,3	100,0	
	HDL-cholesterol (mg/dl)		57,9 ± 16,5 (29-91)	58,0 ± 17,5 (31-99)	p=0,972
		<40 (%)	16,7	13,3	
		>40 (%)	83,3	86,7	
	LDL-cholesterol (mg/dl)**		110,3 ± 28,0 (63-159)	103,7 ± 31,3 (58-192)	p=0,218
		>115 (%)	39,3	30,0	
		<115 (%)	60,7	70,0	
	Non-HDL-cholesterol (mg/dl)		140,6 ± 32,1 (79-189)	120,8 ± 31,0 (76-207)	p=0,002
		>145 (%)	46,7	20,0	
		<145 (%)	53,3	80,0	
	Totale cholesterol/HDL ratio		3,7 ± 1,3 (2,1-6,4)	3,2 ± 0,7 (1,9-4,8)	p=0,015
		>5,0 (%)	23,3	0,0	
		<5,0 (%)	76,7	100,0	

*Mean ± SD (range); afronding tot 1 decimaal na de komma

**n=28

TABEL 2 CORRELATIES TUSSEN DUUR KETOGENE FASE (DKF), PERCENTUEEL GEWICHTSVERLIES (GV), DALING IN BUIKOMTREK (DBO) EN - BMI (DB) (N=30)

	GV	DBO	DB
DKF**	0,543*	0,203	0,534*
GV		0,715*	0,996*
DBO			0,713*

*correlatie statistisch significant op niveau 0,05

**n=28

4.2. Totale cholesterol

De Pearson correlatie werd gebruikt om een mogelijke relatie te onderzoeken tussen de percentuele daling van de BMI (positief percentage gezien alleen daling werd vastgesteld) en de percentuele verandering van de totale cholesterol (negatief percentage bij daling, positief bij stijging) over het verloop van het dieet.
De gemiddelde percentuele BMI-verandering tijdens deze studie bedroeg -17,6% (SD 6,0) en de gemiddelde percentuele verandering van de totale cholesterol was -9,5% (SD 16,1) (figuur 3).
Er werd een negatief lineair verband aangetoond tussen beide variabelen (figuur 4), maar significant was deze correlatie niet (p=0,419).

Een multipele lineaire regressie werd gebruikt om een model te maken dat trachtte de percentuele verandering in de totale cholesterol te verklaren/voorspellen. Echter was hiervoor geen statistische significantie (p=0,184).

4.3. Triglyceriden

De Pearson correlatie werd gebruikt om een mogelijke relatie te onderzoeken tussen de percentuele daling van de BMI en de percentuele verandering van de triglyceriden (negatief percentage bij daling, positief bij stijging) over het verloop van het dieet.
In deze studie bedroeg de gemiddelde percentuele verandering van de triglyceriden -33,2% (SD 29,9) en was daarmee de parameter die de grootste verandering kende door gewichtsverlies met het sterk hypocalorisch ketogeen dieet(figuur 3).
Er werd een negatief lineair verband aangetoond tussen de percentuele daling van de BMI en de triglyceriden (figuur 5), maar significant was deze correlatie niet (p=0,382).

Een multipele lineaire regressie werd gebruikt om een model te maken dat trachtte de percentuele verandering in de triglyceriden te verklaren/voorspellen. Echter was hiervoor geen statistische significantie (p= 0,837).

4.4. HDL-cholesterol

De Pearson correlatie werd gebruikt om een mogelijke relatie te onderzoeken tussen de percentuele daling van de BMI en de percentuele verandering van de HDL-cholesterol (negatief percentage bij daling, positief bij stijging) over het verloop van het dieet.
In deze studie bedroeg de gemiddelde percentuele verandering van de HDL-cholesterol +3,6% (SD 26,8) (figuur 3).
Er werd een positief lineair verband aangetoond tussen de percentuele daling van de BMI en de HDL-cholesterol (figuur 6), maar significant was deze correlatie niet (p=0,217).

Een multipele lineaire regressie werd gebruikt om een model te maken die trachtte de percentuele verandering in de HDL-cholesterol te verklaren/voorspellen. Echter was hiervoor geen statistische significantie (p=0,050).

4.5. LDL-cholesterol

De Pearson correlatie werd gebruikt om een mogelijke relatie te onderzoeken tussen de percentuele daling van de BMI en de percentuele verandering van de LDL-cholesterol (negatief percentage bij daling, positief bij stijging) over het verloop van het dieet.
In deze studie bedroeg de gemiddelde percentuele verandering van de LDL-cholesterol -4,0% (SD 21,0) (figuur 3).
Er werd een negatief lineair verband aangetoond tussen de percentuele daling van de BMI en de LDL-cholesterol (figuur 7), maar significant was deze correlatie niet (p=0,180).

Een multipele lineaire regressie werd gebruikt om een model te maken dat trachtte de percentuele verandering in de LDL-cholesterol te verklaren/voorspellen. Echter was hiervoor geen statistische significantie (p= 0,106).

4.6. Non-HDL-cholesterol

De Pearson correlatie werd gebruikt om een mogelijke relatie te onderzoeken tussen de percentuele daling van de BMI en de percentuele verandering van de Non-HDL-cholesterol (negatief percentage bij daling, positief bij stijging) over het verloop van het dieet.

In deze studie bedroeg de gemiddelde percentuele verandering van de Non-HDL-cholesterol -11,8% (SD 22,1) (figuur 3).

Er werd een negatief lineair verband aangetoond tussen de percentuele daling van de BMI en de Non-HDL-cholesterol (figuur 8) maar significant was deze correlatie niet (p=0,183).

Een multipele lineaire regressie werd gebruikt om een model te maken dat trachtte de percentuele verandering in de non-HDL-cholesterol te verklaren/voorspellen. Echter was hiervoor geen statistische significantie (p=0,376).

4.7. Totale cholesterol/HDL-cholesterol ratio

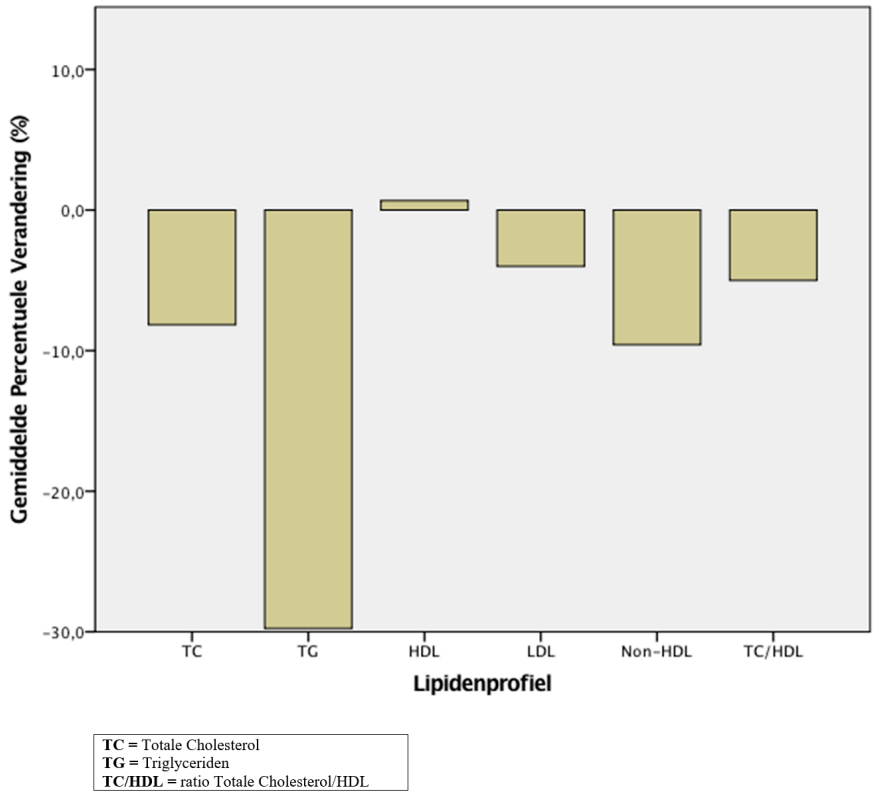
De Pearson correlatie werd gebruikt om een mogelijke relatie te onderzoeken tussen de percentuele daling van de BMI en de percentuele verandering van de ratio van de totale cholesterol over de HDL-cholesterol (negatief percentage bij daling, positief bij stijging) over het verloop van het dieet.

In deze studie bedroeg de gemiddelde percentuele verandering van deze ratio -8,1% (SD 23,4) (figuur 3).

Er werd een negatief lineair verband aangetoond tussen de percentuele daling van de BMI en de ratio (figuur 9), maar significant was deze correlatie niet (p=0,099).

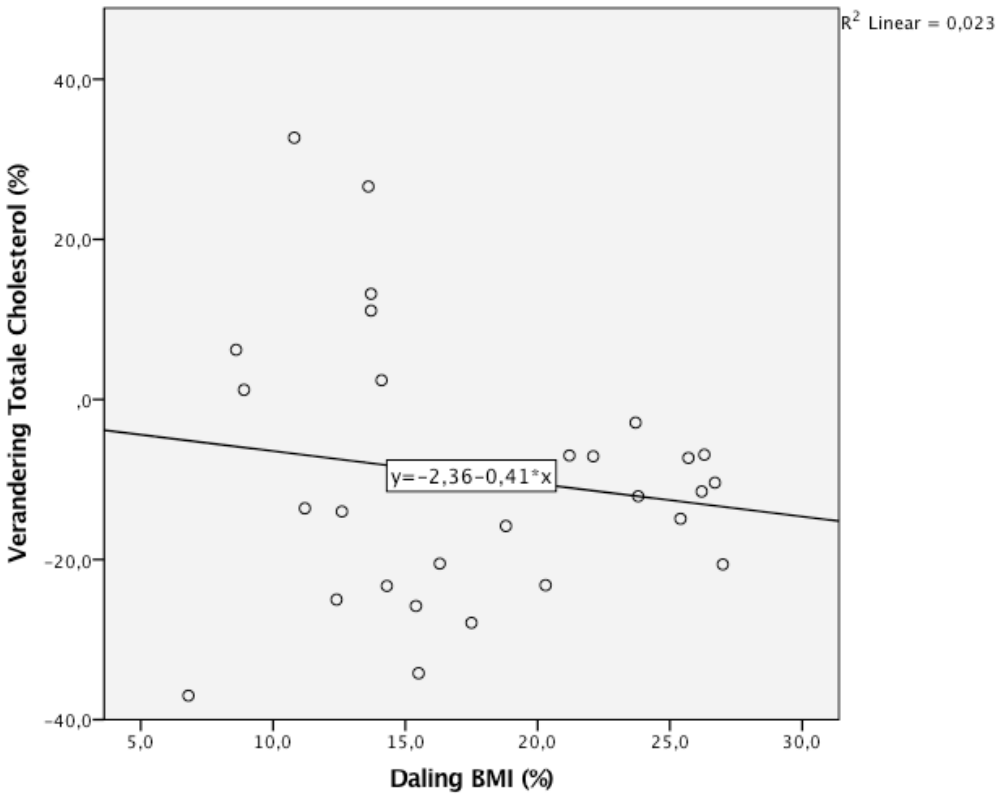
Een multipele lineaire regressie werd gebruikt om een model te maken dat trachtte de percentuele verandering in de ratio totale cholesterol over HDL-cholesterol te verklaren/voorspellen. Echter was hiervoor geen statistische significantie (p=0,235).

Figuur 3

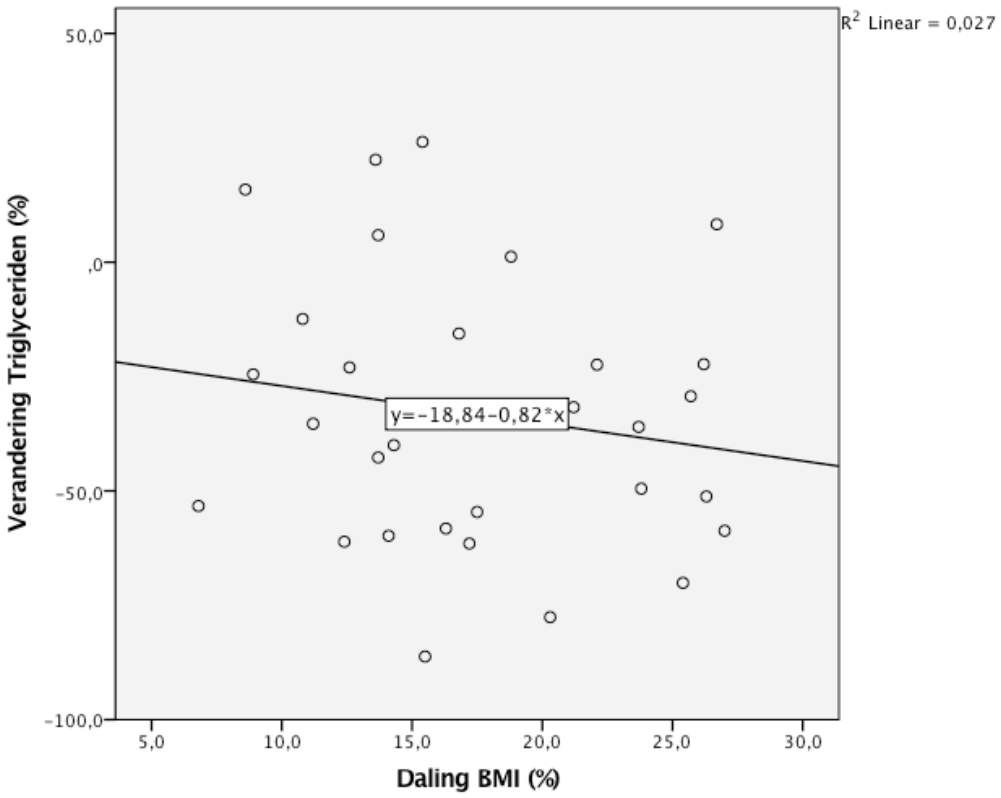


TC = Totale Cholesterol
TG = Triglyceriden
TC/HDL = ratio Totale Cholesterol/HDL

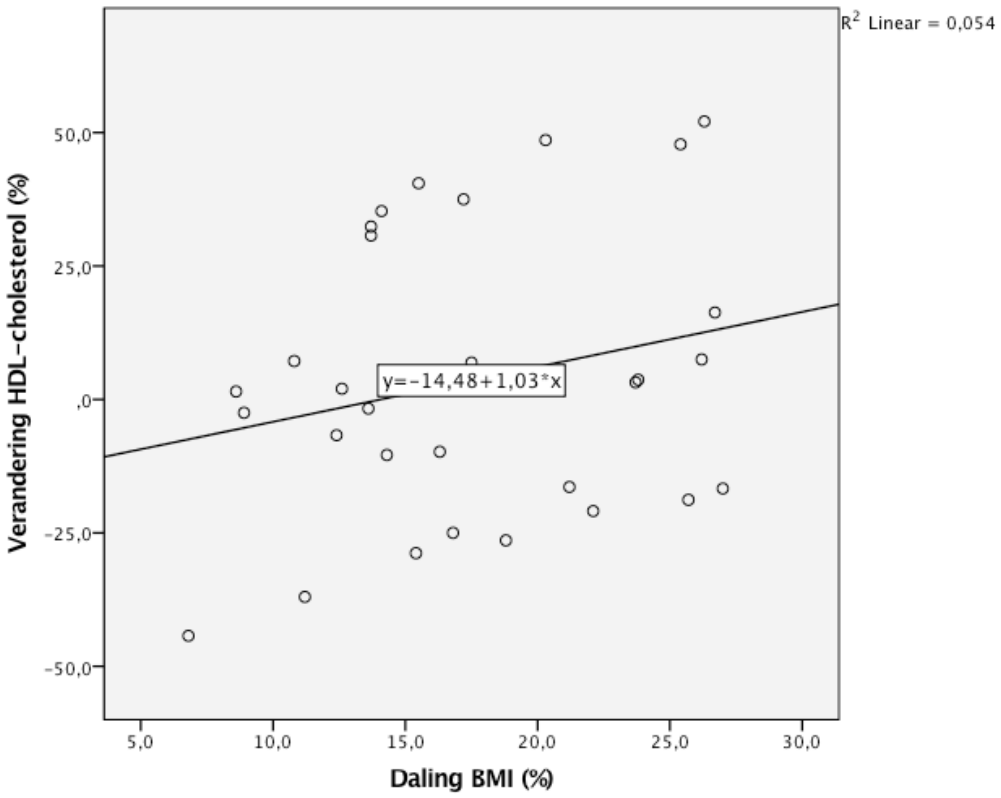
Figuur 4



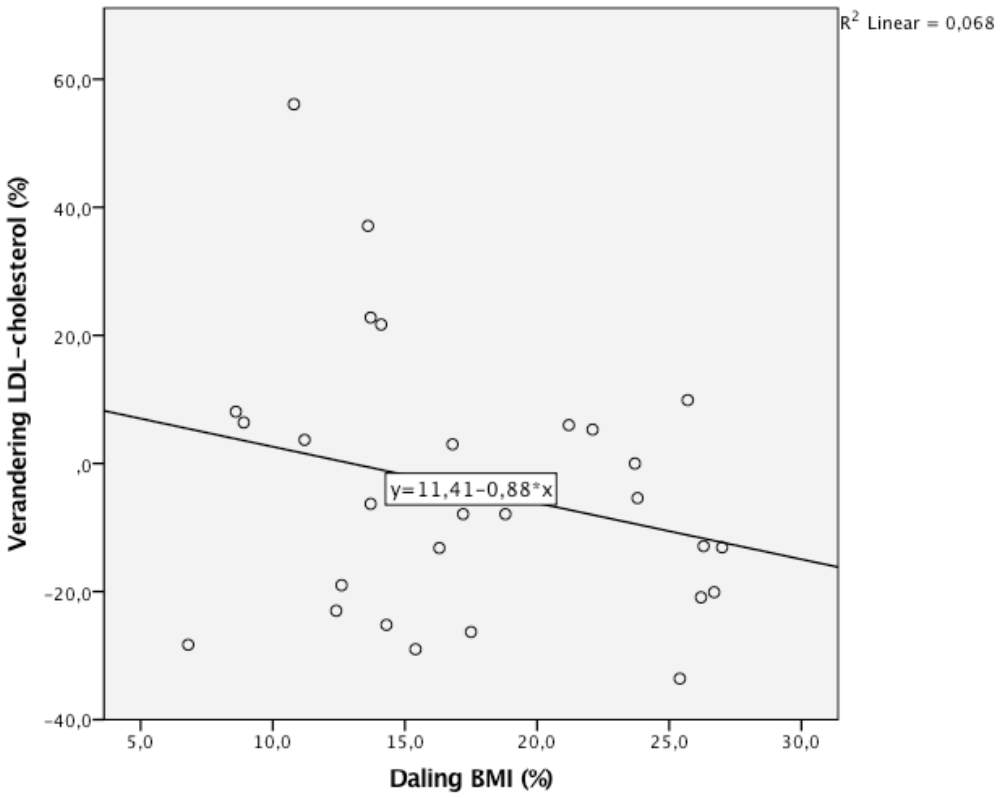
Figuur 5



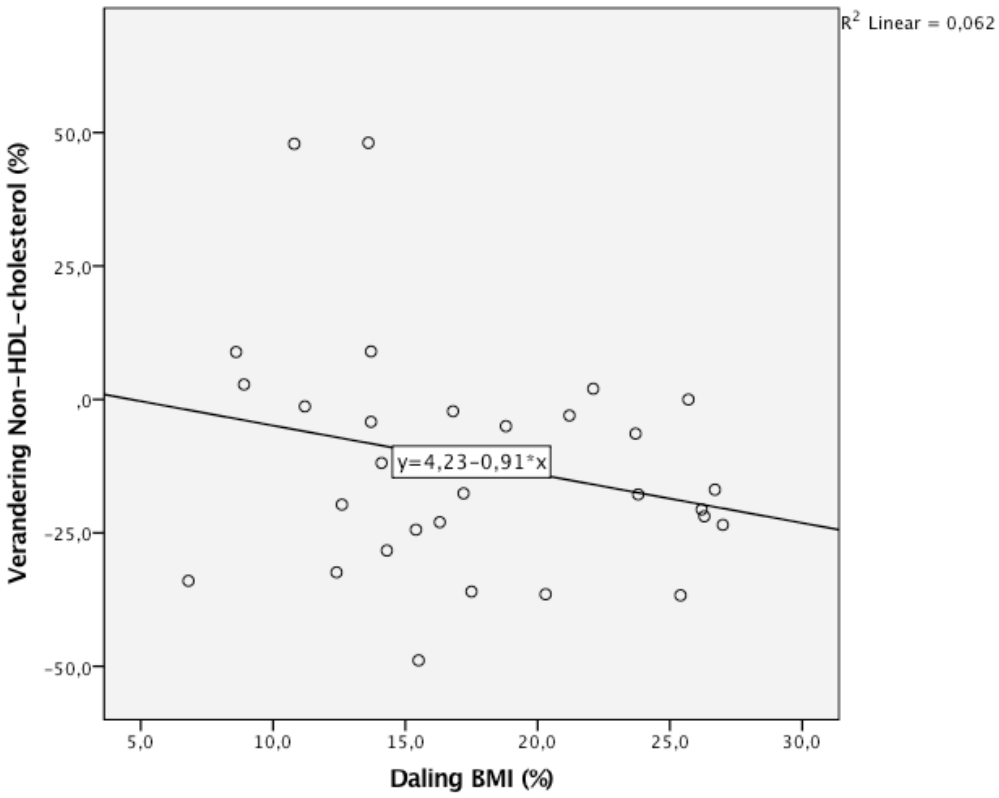
Figuur 6



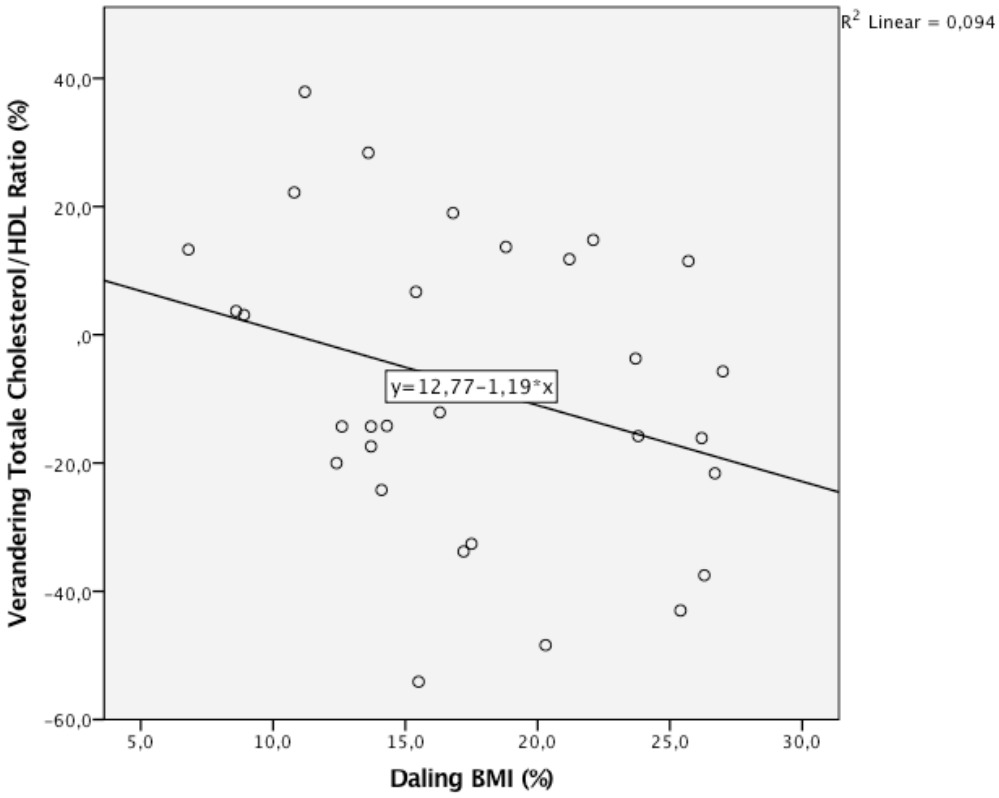
Figuur 7



Figuur 8



Figuur 9



5. Discussie

5.1. Methodiek

5.1.1. Populatie

Er werd gestreefd naar een ***aantal patiënten*** dat tussen de 50 en 100 lag.

In Basilio M. et al, een vergelijkbare studie over het effect van het sterk hypocalorisch ketogeen dieet, kon men met een gelijkaardige populatie en steekproefgrootte (78 participanten), significante correlaties aantonen.[19]

Desondanks, bleken 50 patiënten voor deze studie te hoog gegrepen. Dit, door de geringe tijd (één jaar) van het onderzoek en door het feit dat deze studie door één onderzoeker werd uitgevoerd die telkens de patiënten moest onderzocht hebben. Verder kruipt er veel tijd in de opvolging van één patiënt gezien het dieet van begin tot einde nauwkeurig dient opgevolgd te worden. Bovendien waren sommige inclusiecriteria streng (bijvoorbeeld een stabiel lichaamsgewicht hebben gedurende de voorbije 3 maanden).

Een initiële nevenvraag in het onderzoeksprotocol was om een verschil na te gaan in het effect van gewichtsreductie d.m.v. een sterk hypocalorisch ketogeen dieet op het lipidenprofiel tussen ***mannen en vrouwen***. Deze is vervallen vermits de kleine populatie (10 mannen en 20 vrouwen) deze vraag niet met de nodige significantie/speculatie kon beantwoorden.

Van de 35 personen die begonnen aan deze studie zijn er uiteindelijk 30 geïncludeerd. Deze vijf uitvallers waren te verwachten, in de lijn met de compliantie van patiënten bij andere studies omtrent diëten.[29]

Van de 30 andere patiënten die deelnamen aan deze studie en aldus ook het dieet, kan gesteld worden dat ze naast de relevantie van deze studie, ook hebben bijgedragen door hun gewichtsverlies aan onze ***gezondheidseconomie***. België zou immers jaarlijks 200 miljoen Euro besparen indien de BMI van de Belgische bevolking met overgewicht (BMI [25-29[) of obesitas (BMI 30+) met één eenheid zou afnemen, dit volgens een studie van Prof. Lieven Annemans.[30]

5.1.2. Statistiek

Omwille van onvoldoende patiënten die geïncludeerd zijn in deze studie leek het niet nuttig om een ***logistieke regressie*** uit te voeren. Als voorwaarde daarvoor zouden er namelijk 20 datasets nodig zijn geweest per variabele. Dergelijke logistieke regressie had nuttig kunnen zijn om een verdeling van de waarden van het lipidenprofiel in categorieën te verklaren aan de hand van de andere onafhankelijke variabelen, met als belangrijkste de BMI.

Een volgend kritisch punt van deze studie is, is het gebruik van een ***daling in BMI*** (kg/m^2) als 'hoofdvariabele' in tegenstelling tot gewichtsverlies (kg). Dit, omdat er hiermee rekening gehouden wordt met constitutie (lengte) van de patiënt. Desalniettemin is BMI ook geen ideale parameter (variabele statistiek) gezien er geen rekening gehouden wordt met het percentage vet, spieren en beenderen.

Verder dient opgemerkt te worden dat de ***combinatie gewichtsverlies/BMI/buikomtrek*** niet werd gebruikt bij het uitvoeren van een multipele lineaire regressie aangezien deze variabelen niet onafhankelijk zijn van elkaar en dus geen bijkomend nut tot het model zouden kunnen leveren. Met behulp van een Pearson correlatie-onderzoek werd reeds een sterk verband aangetoond tussen gewichtsverlies, BMI en buikomtrek. De coëfficiënt tussen deze variabelen lag buiten de -0,7 en 0,7 grenzen. (tabel 2)

Tijdens de statistische onderzoeken werd er quasi uitsluitend gebruik gemaakt van ***percentuele veranderingen*** van de variabelen. Dit aangezien het nuttiger leek om de variabelen relatief te bekijken ten opzichte van hun startwaarde.

Tenslotte ***ontbreken*** er twee ***data*** van de variabele 'LDL-cholesterol bij de start van het dieet'. Dit aangezien het laboratorium, waar de bloedanalyses gebeurden, deze waarde niet kon berekenen. Ook bij de variabele 'duur van de ketogene fase' ontbraken er twee data, dit omwille van de onzekerheid van de exacte startdatum van het dieet bij twee patiënten.

5.2. Ethische overweging

De contra-indicaties en eventuele nevenwerkingen van dit proteïnedieet zijn reeds goed in kaart gebracht en er zijn tevens strikte controles en richtlijnen die onder medisch toezicht worden nageleefd, zoals hierboven (zie deel 3. Methode) werd beschreven. Hierdoor wordt de veiligheid van de patiënten die deelnemen aan de studie ten zeerste gewaarborgd.
In deze studiepopulatie zijn geen nevenwerkingen gerapporteerd.
Het sterk hypocalorisch ketogeen dieet wordt reeds sinds enkele jaren met succes uitgevoerd. In het land van oorsprong, Spanje, zijn er reeds 1.500 artsen die 300.000 patiënten hebben begeleid. In Vlaanderen zijn er momenteel 400 artsen met 15.000 behandelde patiënten. Op wetenschappelijk vlak zijn het dieet en de effecten ervan reeds onderzocht geweest over een periode van 2 jaar.[19]

5.3. Interpretaties resultaten

5.3.1. Algemeen

Met een waarde voor de ***Body Mass Index*** van 25,4 kg/m^2 heeft de gemiddelde inwoner (van 18 jaar en ouder) van België overgewicht. Met een gemiddelde BMI van 34 kg/m^2 is deze populatie significant verschillend van de gemiddelde bevolking. Natuurlijk was dit ook het opzet van de studie, om mensen te includeren vanaf een BMI van 25 kg/m^2. Dit omdat een dieet bij mensen met een normaal gewicht nutteloos is met betrekking op cardiovasculaire risicofactoren.[12]

Gewichtsverlies, zelfs al is het bescheiden (5-10% van het startgewicht), leidt tot verbeteringen in het lipidenprofiel en verlaagt het cardiovasculaire risico (zeker bij mensen met een reeds uitgesproken dyslipidemie).[20]

In deze studie waar het relatief gewichtsverlies en de relatieve daling in BMI respectievelijk -17,4% (SD 6,1) en -17,6% (SD 6,0) bedroegen, werd dus een ***verbetering in het lipidenprofiel*** verwacht. Voor elke factor van het lipidenprofiel was een duidelijke en significante verbetering waarneembaar ten opzichte van de eerste bloedanalyse (tabel 1).

De meest uitgesproken verbetering was te zien bij de gemiddelde percentuele meting van de verandering van de triglyceriden -33,2% (SD 29,9). Vervolgens was, met het sterk hypocalorisch ketogeen dieet, een daling van de non-HDL-cholesterol met -11,8% (SD 22,1) het meeste uitgesproken, gevolgd door de totale cholesterol met -9,5% (SD 16,1), de totale cholesterol/HDL-cholesterol ratio met -8,1% (SD 23,4) en de LDL-cholesterol met -4,0% (SD 21,0). De HDL-cholesterol steeg gemiddeld met 3,6% (SD 26,8).

In een andere studie met betrekking tot het effect van een sterk hypocalorisch dieet (niet ketogeen) op het lipidenprofiel werd de grootste daling geobserveerd bij de totale cholesterol/HDL ratio -25%(-1,2). Vervolgens was een daling van de triglyceriden het meest uitgesproken met -23,6%(-34.5 mg/dl), gevolgd door een stijging van de HDL-cholesterol met 20,6% (10,3 mg/dl), een daling van de LDL-cholesterol met -11% (-15,5 mg/dl) en een daling van de totale cholesterol met -5,5% (-12,1 mg/dl) ($p<0,01$).[31]

In de studie wordt lichte tot matige ***lichaamsbeweging*** aangemoedigd tijdens het dieet. Dit is effectiever in het kader van gewichtsverlies dan een dieet zonder lichaamsbeweging. Zeker mensen met dyslipidemie zouden geregeld matige fysieke activiteit moeten ondernemen (minstens 30min./dag, iedere dag).[32]

Gezien de aard van het dieet heeft een patiënt tijdens de ketogene fase ook onvoldoende suikers (energie) in het lichaam om op een aangename en veilige manier zware explosieve inspanningen te leveren (symptomen van een hypoglycemie).
De studie houdt desondanks geen rekening met fysieke activiteit als variabele. Er bestaan hiervoor wel vragenlijsten (onafhankelijke meetinstrumenten) die bij een toekomstige studie wel geïmplementeerd kunnen worden. 'Sport' werd steeds nagevraagd wanneer de patiënten op controle kwamen, maar het aantal uren en de intensiteit waren vaker niet dan wel te achterhalen.
Lichaamsbeweging werd door de patiënten ook niet consequent uitgevoerd. Tevens moest er dan ook rekening gehouden worden met de fysieke intensiteit van het beroep van bepaalde patiënten.
Lichamelijke inspanning kan interessant zijn om te implementeren in een toekomstige studie als variabele gezien dit een mogelijke confounder is.

5.3.2. Totale cholesterol

We konden in deze studie een significante percentuele daling van de totale cholesterol aantonen door middel van het sterk hypocalorisch ketogeen dieet. Een correlatie met een percentuele daling van de BMI kon worden geobserveerd maar niet significant worden aangetoond.
Dergelijke daling werd ook geobserveerd in andere studies, maar kon soms wel[26,31] en soms niet[33] een significantie aantonen. Correlaties met een daling van het gewicht/BMI werden binnen deze studies niet nagegaan.
Deze significante daling van de TC is zeker van belang aangezien het aanbevolen wordt door de ESC deze parameter te gebruiken om het totale risico in te schatten met behulp van het SCORE-systeem. In individuele gevallen kan de TC echter misleidend zijn. Dit is vooral zo bij vrouwen, die vaak hogere HDL-spiegels hebben, en bij personen met hoge TG's, die vaak lage HDL-spiegels hebben.[4]

Binnen de richtlijnen voor huisartsgeneeskunde is de totale cholesterol, in combinatie met de HDL-cholesterol, ook een belangrijke parameter voor het berekenen van het risico op ziekte/sterfte door HVZ.[3,12]

5.3.3. Triglyceriden

We konden in deze studie een significante percentuele daling van de triglyceriden aantonen door middel van het sterk hypocalorisch ketogeen dieet. Een correlatie met een percentuele daling van de BMI kon worden geobserveerd maar niet significant worden aangetoond.

In Goday et al., 2016 waarin een sterk hypocalorisch dieet werd vergeleken met een gewoon hypocalorisch dieet werd een statistische significante daling van de triglyceriden (p=0,004) aanschouwd in de groep onder een sterk hypocalorisch dieet.[33] In een andere studie werd dit evenens aangetoond.[31] Dit is in trent met deze studie, behoudens dat in deze studie een ketogeen dieet werd gebruikt.

In andere studies, met betrekking tot gewichtsverlies, werd een reductie van 20-30% van de triglyceriden beschreven. Dit effect werd behouden zolang het gewicht na de reductie stabiel bleef.[4]

Een vergelijkende studie tussen een standaard proteïne dieet en een hoog proteïne dieet gaf een duidelijk voordeel voor deze laatste wat daling in triglyceriden betreft in correlatie met gewichtsverlies.[34] De toegenomen daling van triglyceriden bij een dieet met toegenomen proteïne-inname werd eveneens geobserveerd in andere studies.[35]

Verder zou gedragstherapie en de toevoeging van lichaamsbeweging aan een dieet, niet alleen toegenomen gewichtsverlies betekenen, maar ook verbetering in triglyceriden.[36]

Volgens de ESC hebben recente genetische data aangetoond dat verhoogde triglyceriden een directe oorzaak zijn voor cardiovasculaire ziekte.[37,38]

In NHG werden aan triglyceriden geen duidelijk cardiovasculair belang toegeschreven.[12]

5.3.4. HDL

We konden in deze studie geen significante percentuele stijging van de HDL-cholesterol aantonen door middel van het sterk hypocalorisch ketogeen dieet. Een correlatie met een percentuele daling van de BMI kon worden geobserveerd maar ook niet significant worden aangetoond.

Bij het uitvoeren van een multipele lineaire regressie om de percentuele verandering van de HDL-cholesterol te proberen voorspellen, werd op het randje geen significantie aangetoond ($p = 0,05$). Mogelijks is er dus een tendens voor dit model maar is de studiepopulatie te klein om dit aan te tonen.

In een andere studie kon dergelijke stijging wel worden aangetoond bij een sterk hypocalorisch (niet ketogeen) dieet. Hier was deze toename gelijk tussen mannen en vrouwen.[31]

Verder zou gedragstherapie en de toevoeging van lichaamsbeweging aan een dieet, niet alleen toegenomen gewichtsverlies betekenen, maar ook verbetering in HDL.[36]

Volgens de NHG-richtlijn zou per kilogram gewichtsafname het HDL met circa 0,01 mmol/l stijgen.[12]

In een vergelijkende studie, waarbij een laag-koolhydratendieet werd vergeleken met een hoog-proteïnedieet, bleek dat een dergelijke significante stijging van HDL-cholesterol bij gewichtsverlies niet bij dit laatste dieet observeerbaar was.[39]

Binnen de richtlijnen voor huisartsgeneeskunde is de HDL, in combinatie met de totale cholesterol, een belangrijke parameter voor het berekenen van het risico op ziekte/sterfte door HVZ.[3,12]

In België moet er, volgens Domus Medica, ook rekening gehouden worden met het gekende verschil in HDL-cholesterol tussen beide geslachten, zodat de verhouding tussen totale en HDL-cholesterol ook anders moet worden geïnterpreteerd naargelang het geslacht. De resultaten zijn zeer vergelijkbaar met wat wordt waargenomen voor het model met enkel de totale cholesterol. In deze aanbeveling wordt aanbevolen om de risicotabel met de ratio totaalcholesterol/ HDL-cholesterol te gebruiken.

5.3.5. LDL & non-HDL

Gezien LDL-cholesterol wordt berekend vanuit de non-HDL-cholesterol door het laboratorium en gezien er in de richtlijnen/studies weinig of geen klinisch significant verschil tussen beiden wordt gemaakt, worden beide parameters hier samen besproken.

We konden in deze studie geen significante percentuele daling van de LDL-cholesterol aantonen door middel van het sterk hypocalorisch ketogeen dieet. Een correlatie met een percentuele daling van de BMI kon worden geobserveerd maar ook niet significant worden aangetoond.

Een percentuele daling van de non-HDL daarentegen bleek wel significant. Ook hier was er een correlatie met een percentuele daling van de BMI maar deze was niet significant.

Bepaalde studies konden een daling van de LDL-cholesterol bij gewichtsreductie aantonen, echter was het effect eerder klein: een daling van ~0,2 mmol/L (8 mg/dL) werd geobserveerd voor elke 10kg gewichtsverlies. Deze daling was meer uitgesproken naarmate deze gewichtsreductie werd bereikt met een vetarm dieet.[20,40]

Gemiddeld geeft iedere mmol/l daling van het LDL ongeveer 20% reductie van het relatieve risico op ziekte of sterfte door HVZ, en 10% daling van het relatieve risico op sterfte in het algemeen.[41]

Volgens de 2011 EAS/ESC guidelines for the management of dyslipidaemias[4] en the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic CV risk in adults,[5] is het bepalen en, zo nodig, behandelen van de LDL-cholesterol sterk geadviseerd in het kader van cardiovasculaire preventie/risicoreductie.

Binnen de NHG-richtlijn wordt de LDL-cholesterol gebruikt voor de monitoring van de behandeling na het bepalen van het cardiovasculair risico met de totale cholesterol/HDL-cholesterol ratio. Voor cardiovasculair risicomanagement mag de LDL-cholesterol niet meer zijn dan 2,5 mmol/L (97mg/dL).[12]

5.3.6. Totaal cholesterol/HDL

We konden in deze studie een significante percentuele daling van de totale cholesterol/HDL-cholesterol ratio aantonen door middel van het sterk hypocalorisch ketogeen dieet. Een correlatie met een percentuele daling van de BMI kon worden geobserveerd maar niet significant worden aangetoond.

Met de studies uit voorgaande hoofdstukken (zie deel 5.3.1. en 5.3.3.) werd het belang van de totale cholesterol en HDL-cholesterol, en het effect van gewichtsverlies hierop, reeds besproken.

Volgens de richtlijnen van Domus Medica en NHG is dit de belangrijkste parameter met betrekking tot het berekenen van het cardiovasculaire risico en het al dan niet instellen van een behandeling. (figuur 1). Indien deze ratio hoger is dan 8 wordt er volgens NHG ongeacht de risicofactor een behandeling van de dyslipidemie opgestart.

5.4. Toekomst

Gezien de belangrijke resultaten die deze studie reeds kan voorleggen ondanks de kleine studiepopulatie, is een uitgebreide vervolgstudie zeker nuttig. Bepaalde statistische testen die nu niet relevant waren (of geen significantie konden voorleggen) zouden dit bij een grotere populatie wel kunnen zijn. Zeker wanneer men kijkt naar voorafgaande studies omtrent diëten en het lipidenprofiel.

Ook lijkt het, gezien het verschil in fysiologie en constitutie, nuttig om te kijken naar het verschil tussen mannen en vrouwen.

Deze studies dienen zich ook te focussen op de LDL-cholesterol en de totale cholesterol (over de HDL-cholesterol) ratio. Gezien deze parameters telkens naar voor komen als belangrijk in de preventie en behandeling van hart- en vaatziekten.

Eventueel kan er nadien zelfs een vergelijkende studie worden gemaakt tussen het effect van

dergelijke sterk hypocalorisch ketogeen dieet en dit van hypolipemiërende middelen op het lipidenprofiel, tesamen met een kostenbatenanalyse.
Verder moet er bij een toekomstige studie zeker rekening gehouden worden met mogelijke confounders, zoals bijvoorbeeld sport of roken. Het effect hiervan kan dan nauwkeuriger worden onderzocht door een bijkomende vragenlijst of dagboek.

5.5. Conclusie

Deze studie is, na een grondige literatuurstudie, de enige in zijn soort gebleken: een studie over het effect van gewichtsverlies door een sterk hypocalorisch ketogeen dieet op het lipidenprofiel.
Het antwoord op de onderzoeksvraag luidt dat een correlatie tussen gewichtsdaling en verbetering van het lipidenprofiel niet significant kon worden aangetoond, maar alleen kon worden geobserveerd. Desalniettemin kon er wel een duidelijk verbeterend effect van het dieet worden aangetoond ten aanzien van het lipidenprofiel, behoudens LDL- en HDL-cholesterol.
Verder onderzoek is zeker noodzakelijk om de bovenvermelde observaties eventueel te kunnen aantonen en op termijn nieuwe richtlijnen te kunnen opmaken. Deze zijn onmisbaar in de strijd tegen overgewicht, dyslipidemie en hart- en vaatziekten.

6. Referentielijst

1. De Cort P. CVRM in Vlaanderen. Bijblijven 2013, 29: 44-49
2. Ryssaert L, Avonts D, Boeckxstaens P, Bracke P, Christiaens T, De Coninck L et al. Gezondheid en zorg in Vlaanderen, Europees gekaderd. De sociale staat van Vlaanderen 2011, 165: 120
3. Domus Medica. Globaal cardiovasculair risicobeheer, in herziening 2007. [Internet]. http://www.domusmedica.be/documentatie/downloads/praktijkdocumenten/richtlijnen/700-globaal-cardiovasculair-risicobeheer/file.html. [8 april 2018]
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Eur Heart J 2011; 32:1769–1818
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2014; 63:2889-934
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376:1670–1681
7. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. Journal of the American College of Cardiology. 2008; 52(22):1769-81

8. Soran H, Schofield JD, Durrington PN. Cholesterol, not just cardiovascular risk, is important in deciding who should receive statin treatment. European heart journal. 2015; 36(43): 2975-83
9. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, Furberg CD. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2011; 110
10. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, Hindy G, Hólm H, Ding EL, Johnson T, Schunkert H. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. The Lancet. 2012; 380(9841):572-80
11. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. New England Journal of Medicine. 2011; 364(2):127-35
12. Nederlands Huisartsen Genootschap. Cardiovasculair risicomanagement, tweede herziening 2012. [Internet]. https://www.nhg.org/standaarden/volledig/cardiovasculair-risicomanagement. [8 april 2018]
13. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99:779-785
14. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr 2003, 77:1146-1155

15. World Health Organisation. Fact sheet Obesity and overweight, juni 2016. [Internet]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. [20 maart 2018]
16. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diabet Care 2000, 23: 1499-1504
17. Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. Huisarts Nu 2006, 35:118-140
18. New Zealand Guideline Group. Assessment and management of cardiovascular risk, 2013 [Internet] http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0035/CVD_Risk_Full.pdf [2 maart 2018]
19. Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, Sajoux I, Casanueva FF. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. Endocrine 2016, 54(3): 681-690
20. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 1992, 56:320-328
21. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, Anagnostelis B, et al. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev 2000, 48:4
22. Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. J Am Coll Nutr 2003, 22:331-339
23. Bueno NB, Vieira IS, Lima S, Rocha T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long term weight loss: a meta-analysis of randomised control trials. Brit. J. Nutr. 2013, 110 (7): 1178–1187
24. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, Garcia-Lago E, et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. JAMA 2012, 307: 2627–2634

25. Camps SGJA, Verhoef SPM, Westerterp KR. Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis. Am J Nutr 2013, 97: 990–994

26. Moreno B, Bellido D, Sajoux I, Goday A, Saavedra D, Crujeiras AB et al. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. Endocrine 2014, 47(3): 793-805

27. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del MC. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD003817

28. Gisle L, Demarest S et al. Gezondheidsenquête 2013. Rapport 2: Gezondheidsgedrag en leefstijl. WIV-ISP, Brussel, 2014

29. Hemmingsson E, Johansson K, Eriksson J, Sundström J, Neovius M, Marcus C. Weight loss and dropout during a commercial weight-loss program including a very-low-calorie diet, a low-calorie diet, or restricted normal food: observational cohort study–. The American journal of clinical nutrition. 2012; 96(5):953-61

30. Annemans L. De prijs van uw gezondheid. Is onze gezondheid in gevaar? Tielt: 2014.

31. Stevenson DW, Darga LL, Spafford TR, Ahmad N, Lucas CP. Variable effects of weight loss on serum lipids and lipoproteins in obese patients. International journal of obesity. 1988;12(6):495-502

32. Huffman KM, Hawk VH et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise. Am Heart J 2012; 164:117–124

33. Goday A, Bellido D et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. Nutrition & diabetes. 2016;6(9):230

34. Wycherley TP, Moran LJ, Clifton PM, Noakes M, Brinkworth GD. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-

analysis of randomized controlled trials–. The American journal of clinical nutrition. 2012; 96(6):1281-98

35. Clifton PM, Condo D, Keogh JB. Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets–a systematic review and meta analysis. Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases. 2014; 24(3):224-35
36. Avenell A, Brown TJ et al. What interventions should we add to weight reducing diets in adults with obesity? A systematic review of randomized controlled trials of adding drug therapy, exercise, behaviour therapy or combinations of these interventions. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2004; 17(4):293-316
37. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. European heart journal. 2012; 34(24):1826-33
38. Do R, Willer CJ, Schmidt EM et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. Nature genetics. 2013; 45(11):1345
39. Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes–. The American journal of clinical nutrition. 2013; 97(3):505-16
40. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr Brehm BJ, Bucher HC 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; 166:285–293
41. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376:1670-81

7. Bijlagen

7.1. Bijlage 1

Geïnformeerde toestemming (twee exemplaren per patiënt)

Titel van het onderzoek:
Het effect van gewichtsverlies door middel van een sterk hypo-calorisch ketogeen dieet op het lipidenprofiel.

Patiënt (naam en voornaam):
Datum:

Hierbij verklaar ik dat men mij heeft geïnformeerd over het feit dat mijn gegevens op anonieme wijze zullen geregistreerd worden voor een onderzoek naar het gewichtsverlies en het effect op het lichaam bij patiënten die worden behandeld met het sterk hypo-calorisch ketogeen dieet (ofwel een sterk caloriearm proteïnedieet).
- Ik verklaar ook dat de arts mij voldoende informatie heeft verleend en mijn vragen heeft beantwoord.
- Ik besef dat mijn deelname vrijwillig is.
- Ik besef dat ik mij uit dit onderzoek kan terugtrekken:
    - wanneer ik dat wens
    - zonder uitleg te moeten geven
    - zonder dat dit gevolgen heeft voor mijn medische verzorging

Het feit dat ik de bovenstaande voorwaarden aanvaard, verplicht mij tot geen enkele buitengewone maatregel en gaat mijn relatie met de voorschrijvende arts niet wijzigen, daar mijn deelname vrijwillig is. Ik zal geen enkele tegenprestatie ontvangen. Omwille van dit alles verleen ik vrijwillig mijn toestemming om deel te nemen aan dit onderzoek.
De opdrachtgever van deze studie heeft een 'no-fault'-verzekering afgesloten.

Handtekening van de patiënt:

Voorschrijvende arts: naam en voornaam
Handtekening van de voorschrijvende arts:

7.2. Bijlage 2

Informatiedocument voor de deelnemer aan een niet-commercieel experiment op de menselijke persoon

Titel van het onderzoek:
Het effect van gewichtsverlies door middel van een sterk hypo-calorisch ketogeen dieet op het lipidenprofiel.

Opdrachtgever:
ICHO – Universiteit Antwerpen vakgroep Huisartsgeneeskunde
Prinsstraat 13, 2000 Antwerpen

Promotor:
Barbara Michiels; Praktijkassistente, Commissie Medische Ethiek (effectief stemgerechtigd lid)

Onderzoeker:
Dr. Filip Spans; MNM Master in de huisartsgeneeskunde

Contactpersoon voor informatie:
Dr. Filip Spans

Beste deelnemer

U wordt uitgenodigd om op vrijwillige basis deel te nemen aan een onderzoek met betrekking tot het sterk hypo-calorisch ketogeen dieet (ofwel sterk caloriearm proteïnedieet) dat u gaat starten.

Vooraleer u toestemt om deel te nemen aan dit onderzoek, is het belangrijk dat u dit formulier aandachtig leest.

1. Samenvatting en doel van het onderzoek

Dit onderzoek werd op (datum) goedgekeurd door de Commissie Medische Ethiek.

Het betreft hier een onderzoek naar het effect van gewichtsdaling, met behulp van het sterk hypo-calorisch ketogeen dieet, op het vetprofiel (ofwel lipidenprofiel, m.n. de totale cholesterol, het HDL, LDL, de triglyceriden en de verhouding totale cholesterol/HDL).

Deze studie beoogt een onderzoekspopulatie van niet minder dan 50 personen, onderverdeeld volgens geslacht.

De studie is uitsluitend van observationele aard. Dit wil zeggen dat er uitsluitend wordt gekeken naar resultaten en er niet wordt ingegrepen. Er worden geen bijkomende interventies verricht. De gegevens die gebruikt zullen worden komen voort uit de bloedonderzoeken die in het kader van het sterk hypo-calorisch ketogeen dieet gestandaardiseerd reeds worden uitgevoerd, ongeacht van deelname aan de studie.

Enkele mogelijke nevenwerkingen verbonden met dit dieet zijn (in volgorde van frequentie): ecchymose (blauwe plek) ten gevolge van de bloedafname, hoofdpijn, nausea (misselijkheid), constipatie (verstopping), dyspepsie (maagklachten), asthenie (lichaamszwakte), halitose (slecht ruikende adem), hypotensie (lage bloeddruk), spierzwakte, myalgie (spierpijn), kolieken (buikkrampen), jicht (gewrichtsontsteking) en/of nierstenen veroorzaakt door de hyperurikemie (overmaat urinezuur in bloed), ontregeling van de maandstonden en haarverlies.
Indien deze zich voordien worden ze behandeld volgens de recentste richtlijnen van de huisartsgeneeskunde.

De parameters waarvan de gegevens verzameld zullen worden voor de studie zijn het gewicht, de totale cholesterol, de vetzuren (ofwel triglyceriden), de “goede” cholesterol (ofwel het HDL of hoge-dichtheids-lipoproteïne), de “slechte” cholesterol (ofwel het LDL of lage-dichtheids-lipoproteïne) en de verhouding van de totale cholesterol over het HDL.

Het doel van de studie is om na te gaan in hoeverre er een gunstig effect met het dieet mag beoogd worden op het lipidenprofiel. Het lipidenprofiel speelt namelijk een zeer belangrijke rol binnen het geheel van risicofactoren op de ontwikkeling van hart- en vaatziekten. Het feit dat hart- en vaatziekten nog steeds één van de grootste doodsoorzaken zijn in België, bekrachtigt de noodzaak voor dergelijke studies om te zoeken naar betere manieren om het risico te verlagen.

Indien u aanvaardt om aan dit onderzoek deel te nemen en indien u voldoet aan alle voorwaarden om het sterk hypo-calorisch ketogeen dieet te mogen starten, geeft u toestemming om relevante gegevens te gebruiken.

2. Algemene informatie omtrent deelname

Vrijwillige deelname
U neemt geheel vrijwillig deel aan deze studie en u heeft dus steeds het recht zich hieraan te onthouden.
U heeft het recht om op elk moment uw deelname aan het onderzoek stop te zetten en u hoeft hier ook geen reden voor te vermelden. Indien u zich zou onttrekken aan het onderzoek zal dit geen enkel nadelig gevolg met zich meebrengen.
Uw beslissing om -al dan niet- aan dit onderzoek deel te nemen of om uw deelname stop te zetten, zal geen enkele invloed hebben op uw verder behandeling of op uw relatie met uw arts.
Uw deelname kan ook geannuleerd worden door de onderzoeker, het Ethisch Comité of de opdrachtgever, zonder uw toestemming, op elk ogenblik.

Indien u toestemt om deel te nemen aan het onderzoek, zal u gevraagd worden om een toestemmingsformulier te ondertekenen.

Aansprakelijkheid en verzekering
Indien u schade ondervindt als gevolg van uw deelname aan dit onderzoek, zal u, of uw rechthebbenden, door de opdrachtgever van dit onderzoek vergoed worden voor deze schade, overeenkomstig de geldende Belgische wetgeving. U hoeft hiervoor geen fout aan te tonen (no-fault verzekering).

De opdrachtgever heeft een burgerlijke aansprakelijkheidsverzekering afgesloten die de eventuele schade dekt die zou voortvloeien uit dit onderzoek. U of uw rechthebbenden kunnen hiervoor op elk ogenblik deze verzekeraar rechtstreeks dagvaarden.

Kosten en vergoeding
Deze deelname zal voor u geen bijkomstige kosten met zich meebrengen. Alle kosten die voortvloeien uit uw deelname aan het onderzoek zijn voor rekening van de onderzoeker of de opdrachtgever. U zal zelf ook geen bijkomstige vergoeding ontvangen.

Bescherming van de persoonlijke levenssfeer
Uw identiteit en uw deelname aan dit onderzoek worden strikt vertrouwelijk behandeld. U zal niet bij naam of op een andere wijze geïdentificeerd worden in dossiers, resultaten of publicaties in verband met het onderzoek.
De onderzoeker zal erop toezien dat bij publicatie en verwerking door derden van uw gegevens, uw identiteit altijd geheim zal blijven.
U heeft het recht aan de onderzoeker te vragen welke gegevens er over u worden verzameld in het kader van het onderzoek en wat de bedoeling ervan is. U heeft ook het recht aan de onderzoeker te vragen om u inzage te verlenen in uw persoonlijke informatie en er eventueel de nodige verbeteringen in te laten aanbrengen. De bescherming van de persoonlijke gegevens is wettelijk bepaald door de geldende wet- en regelgeving betreffende de bescherming van de persoonlijke levenssfeer.
Indien u toestemt om deel te nemen aan dit onderzoek betekent dit dat u toestemming geeft tot het gebruik van uw gegevens voor bovenstaande doeleinden en op de wijze zoals hierboven uiteengezet.
Indien uw studiedeelname voortijdig gestopt wordt, zal uw oorspronkelijke toestemming het gebruik toelaten van de over u verzamelde gegevens met betrekking tot de periode dat u in het onderzoek geïncludeerd was.

U heeft het recht om op elk ogenblik van het onderzoek bijkomende vragen te stellen over de inhoud, het doel, mogelijke/bekende voor- en nadelen, of het verloop van de studie. Hiervoor kan u zich altijd wenden tot de onderzoeker.

7.3. Bijlage 3

Samenvatting onderzoeksprotocol

ONGEZONDE VOEDING EN OVERGEWICHT, VOORAL IN COMBINATIE MET VETOPHOPING IN DE BUIK (ABDOMINAAL) GAAN GEPAARD MET EEN TOENAME VAN HET RISICO OP HART- EN VAATZIEKTEN DOOR EEN VERMEERDERING VAN VETTEN IN HET BLOED (LIPIDENPROFIEL). GEWICHTSVERLIES BIJ OVERGEWICHT HEEFT EEN BEWEZEN EFFECT OP VERSCHILLENDE RISICOFACTOREN VOOR HART- EN VAATZIEKTEN ZOALS BLOEDDRUK, TOTALE CHOLESTEROL, "GOEDE" CHOLESTEROL (HDL-CHOLESTEROL) EN "SLECHTE" CHOLESTEROL (LDL-CHOLESTEROL).
TER DISCUSSIE VAN HET KLASSIEKE VOEDINGSADVIES DAT BINNEN DE RICHTLIJNEN VOOR HUISARTSGENEESKUNDE STAAT BESCHREVEN VOOR HET VERBETEREN VAN EEN GESTOORD LIPIDENPROFIEL, WORDT ER MET DEZE STUDIE EEN MOGELIJK ALTERNATIEF VOORGESTELD. OP BASIS VAN DE LITERATUUR WERD ER HIERVOOR GEKEKEN NAAR HET STERK CALORIEARM (HYPOCALORISCH) PROTEÏNEDIEET (KETOGEEN DIEET; KETONEN ZIJN AFBRAAKPRODUCTEN VAN DE VERBRANDING/AFBRAAK VAN LICHAAMSEIGEN VETTEN). DEZE STUDIE WILT HET EFFECT OBSERVEREN VAN DERGELIJK DIEET ONDER PROFESSIONELE BEGELEIDING VAN DE HUISARTS (EN DIËTIST) EN DE DAARUIT VOLGENDE GEWICHTSREDUCTIE OP HET LIPIDENPROFIEL VAN DE PATIËNT.
DE ONDERZOEKSVRAAG LUIDT DAN OOK: "KAN GEWICHTSREDUCTIE D.M.V. EEN STERK HYPOCALORISCH KETOGEEN DIEET EEN GUNSTIG EFFECT BEKOMEN OP HET LIPIDENPROFIEL?"
EEN BELANGRIJKE NEVENVRAAG HIERBIJ, SPECIFIEK MET BETREKKING TOT HET RISICO OP HART- EN VAATZIEKTEN, IS HET EFFECT OP DE VERHOUDING TOTALE CHOLESTEROL OVER HDL-CHOLESTEROL (EEN BELANGRIJKE FACTOR BIJ HET BEREKENEN VAN HET RISICO OP STERFTE AAN HART- EN VAATZIEKTEN).
HET ONDERZOEK START MET DE UITVOERING VAN EEN NUCHTERE BLOEDAFNAME BIJ GOED GEÏNFORMEERDE MEERDERJARIGE PATIËNTEN MET OVERGEWICHT (BMI>25KG/M²) DIE VRIJWILLIG KOZEN HET STERK HYPOCALORISCH KETOGEEN DIEET TE VOLGEN EN DEEL TE NEMEN AAN DIT ONDERZOEK. VERVOLGENS WORDT HET STREEFGEWICHT VAN DE PATIËNTEN BEPAALD.
WANNEER DE CONTRA-INDICATIES UITGESLOTEN ZIJN, MOGEN DE PATIËNTEN STARTEN MET HET PROTEÏNEDIEET.
ER WORDT GESTREEFD NAAR EEN AANTAL KANDIDATEN DAT TUSSEN DE 50 EN 100 LIGT, IN LIJN MET EEN GELIJKAARDIGE STUDIE.
DE PATIËNT DOORLOOPT DE VERSCHILLENDE FASES VAN HET DIEET OM ZIJN/HAAR STREEFGEWICHT TE BEREIKEN. HET DIEET KENT 8 VERSCHILLENDE FASES: KETOGENE FASE (1-2), RE-EDUCATIEFASE (3-7) EN BEHOUDSFASE (8).
BINNEN ELKE FASE WORDT DE PATIËNT OPGEVOLGD DOOR DE HUISARTS. DEZE STUDIE FOCUST ZICH DUS UITSLUITEND OP DE KETOGENE FASE. NA DE DEZE FASE WORDT OPNIEUW EEN NUCHTERE BLOEDAFNAME OM DE EVOLUTIE VAN HET LIPIDENPROFIEL TE BESTUDEREN.
DE CONTRA-INDICATIES EN EVENTUELE NEVENWERKINGEN VAN DIT PROTEÏNEDIEET ZIJN REEDS GOED IN KAART GEBRACHT EN ER ZIJN TEVENS STRIKTE CONTROLES EN RICHTLIJNEN DIE ONDER MEDISCH TOEZICHT WORDEN NAGELEEFD. HET STERK HYPOCALORISCH KETOGEEN DIEET WORDT REEDS SINDS ENKELE JAREN MET SUCCES UITGEVOERD. IN HET LAND VAN OORSPRONG, SPANJE, ZIJN ER REEDS 1.500 ARTSEN DIE ONDER HEN 300.000 PATIËNTEN HEBBEN BEGELEID. IN VLAANDEREN ZIJN ER MOMENTEEL 400 ARTSEN MET 15.000 BEHANDELDE PATIËNTEN. OP WETENSCHAPPELIJK VLAK ZIJN HET DIEET EN DE EFFECTEN ERVAN REEDS ONDERZOCHT GEWEEST OVER EEN PERIODE VAN 2 JAAR.
HET OPZET VAN HET ONDERZOEK IS EEN OBSERVATIONELE VOOR-/NA PILOOTSTUDIE DAT MULTICENTRISCH (TWEE HUISARTSENPRAKTIJKEN) WORDT UITGEVOERD. HIERBIJ DIENT OPGEMERKT TE WORDEN DAT DEZE STUDIE ENKEL OBSERVATIONEEL IS NADAT DE PATIËNT IN AANMERKING KOMT EN KIEST VOOR EEN KETOGEEN DIEET.
DE GEGEVENSVERZAMELING VAN DE STUDIE LOOPT VAN 18/01/2017 T.E.M. 18/01/2018.
DE NAMEN VAN DE PATIËNT ZULLEN WORDEN GEANONIMISEERD EN DE ONTCIJFERINGSSLEUTEL ZAL WORDEN BEWAARD DOOR DE HOOFDONDERZOEKER, DR. FILIP SPANS. ENKEL DEZE ZAL TOEZIEN OP HET BEWAREN VAN DE GEGEVENS VOOR DE KOMENDE TWEE JAAR.

7.4. Bijlage 4

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874.619.603

Universiteit Antwerpen
COMITE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Dr. B. Michiels
UA
Huisartsgeneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 Wilrijk

VOORZITTER
Prof. dr. Patrick Cras

SECRETARIAAT
tel: 03 821 38 97

Het effect van gewichtsverlies door middel van een sterk hypocalorisch ketogeen dieet op het lipidenprofiel (Manama huisartsgeneeskunde Filip Spans)

Belgisch Registratienummer: B300201732813

datum	ons kenmerk	contact
19/06/2017	17/18/224	Annelies Van Looy Anniek Leersert Katelijne Bovée ethisch.comite@uza.be

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Collega,

Het Ethisch Comité van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen en de Universiteit Antwerpen bevestigt dat bovenvermelde studie voldoet aan de criteria gesteld in de wet van 7 mei 2004 en geeft een gunstig advies dd. 19/06/2017 .

De volgende bijlagen werden volgens de ICH-GCP richtlijnen door het Ethisch Comité goedgekeurd:

- CV onderzoeker
  Spans Filip
- Informatie- en toestemmingsformulier NL aangepaste versie dd. 11/06/2017
  Versie 3
- Protocol aangepaste versie dd. 11/06/2017
  Versie 3

De volgende opmerkingen werden nog gemaakt:

1) De no-fault verzekering staat niet vermeld in het informatie- en toestemmingsformulier. Gelieve dit nog aan te passen.

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Prinses Elisabethlaan 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0674.619.603

Universiteit Antwerpen

Vervolg blz. 2 van het adviesformulier betreffende project EC UZA 17/18/224

datum: 19/06/2017

ons kenmerk: 17/18/224

contact:
Annelies Van Looy
Anniek Leeraert
Kateljne Bovée
ethisch.comite@uza.be

Tenslotte verzoeken wij u ons volgende data te melden:
-Startdatum inclusie patiënten
-Datum waarop de studie wordt afgesloten en de reden hiervoor:
  - o Nooit opgestart
  - o Vroegtijdig stopgezet
  - o Einde studie

Met vriendelijke groeten,

Prof. dr. G. Leven
Ondervoorzitter Ethisch Comité

Cc: FAGG - Research & Development Department, Victor Hortaplein 40, bus 40 - 1060 Brussel
Prof. dr. R. Remmen, UA - Huisartsgeneeskunde, Universiteitsplein 1 - 2610 Wilrijk
Dr. F. Spans, NVT, Cartilolo 9 - 2630 Aartselaar

UZA / Wilrijkstraat 10 / 2650 Edegem
Parking via Drie Eikenstraat 655
Tel +32 3 821 30 00
www.uza.be / BE0874 675 604

Universiteit Antwerpen

Vervolg blz. 3 van het adviesformulier betreffende project EC UZA 17/18/224

datum	ons kenmerk	contact
19/06/2017	17/18/224	Annelies Van Looy Anniek Leersert Katelijne Bovée ethisch.comite@uza.be

Samenstelling Ethisch Comité sinds 12/06/2017.
Deze studie werd besproken op vergadering van 19/06/2017.

	Functie	M/V	Aanwezig
Voorzitter			
CRAS Patrick	Voorzitter/Neuroloog	V	-
Ondervoorzitter			
IEVEN Greet	Ondervoorzitter/Klinisch Biologe	V	+
Leden EC UZA			
BERVOETS An	Dermatoloog	V	+
BLAUMEISER Bettina	Medisch geneticus	V	-
DE WINTER Benedicte	Farmacoloog	V	-
HUIZING Manon	Oncoloog	V	-
MICHIELS Barbara	Huisarts	V	+
SMETS Erika	Oftalmoloog	V	+
VAN BORTEL Paulus	Filosoof	M	-
VAN DE WIELE Miranda	Patiëntenbegeleiding	V	-
VAN DEN EEDE Filip	Psychiater	M	+
VANSWEEVELT Thierry	Jurist	M	-
VERLOOY Joris	Pediater	M	+
Toegevoegde leden UA			
DE MEESTER Ingrid	Farmacoloog / Onderzoeker UA	V	+
GRANAAS Kristina	Medewerkster Dep. Onderzoek	V	+
MICHIELSEN Peter	Gastro-enteroloog	M	+
Uitgenodigde Experten			
GOETHALS Sofie	Biobank manager	V	+
HENS Kristien	Ethicus	V	+
IDES Kris	Kinesitherapeut	M	-
LUYTEN Leon	Arts in het beheer van gezondheidsgegevens	M	-
MICHIELSENS Inge	Jurist	V	-
THEUNIS Bea	Apotheker	V	-
VAN BOGAERT Peter	Docent UA - verpleeg- en vroedkunde	M	-

The Ethics Committee states that no individual member of the Ethics Committee who may have an affiliation with the study or sponsor, has voted in the deliberations for this trial.

The Ethics Committee states that it is organised and operates according to the ICH-/GCP guidelines, the applicable laws and regulations, and their own written operating procedures.