# Het effect van een koolhydraatarm dieet op de metabole parameters bij volwassenen met het metabool syndroom.

Dr. Adnan Amin, VUB

Promotor: Prof. Dr. Dirk Devroey, VUB

Co-promotoren: Dr. Noemie De Rop, VUB

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2024 – 2025

*Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.*

*Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.*

ABSTRACT

**Onderwerp:**

Het effect van een koolhydraatarm dieet op de metabole parameters bij volwassenen met het metabool syndroom.

**Context:**

Het metabool syndroom (MetS) vormt een groeiend volksgezondheids-probleem en verhoogt het risico op cardiovasculaire events en type 2-diabetes. Steeds meer kleinschalige studies suggereren dat een koolhydraatarm dieet (low-carbohydrate diet, LCD) de metabole ontregeling effectiever kan verbeteren dan het conventionele vetarme dieet, maar de evidentie is versnipperd.

**Onderzoeksvraag:**

Wat is het effect van een koolhydraatarm dieet op de metabole parameters bij volwassenen met het metabool syndroom?

**Methode:**

Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in PubMed (mei 2024) volgens de volledige PICO-strategie. Van 853 gevonden records bleven, na dubbele screening en toepassing van vooraf gedefinieerde in- en exclusiecriteria, acht gerandomiseerde gecontroleerde trials (10–13 weken; n = 707) over die volwassenen met MetS of prediabetes vergeleken op LCD versus controle. De primaire uitkomstmaten waren verandering in lichaamsgewicht, buikomtrek, triglyceriden, HDL-cholesterol, nuchtere glycemie en HbA1c. Gepoolde effecten werden berekend met de Mantel–Haenszel-methode (fixed effects) of een random-effects WMD-model wanneer heterogeniteit aanwezig was (Review Manager 5.4).

**Resultaten:**

Een LCD leidde ten opzichte van controle tot significant gewichtsverlies (WMD –3,8 kg; 95 %-BI –4,5 tot –3,1), BMI-daling (–1,4 kg/m²; 95 %-BI –1,5 tot –1,2) en een afname van de buikomtrek (–2,5 cm; 95 %-BI –3,1 tot –2,0). Triglyceriden daalden gemiddeld 41,7 mg/dL (95 %-BI –46,2 tot –37,2) en HDL steeg 1,2 mg/dL (95 %-BI 0,8 tot 1,6). HbA1c verbeterde met –0,14 % (95 %-BI –0,18 tot –0,09); nuchtere glucose daalde trendmatig (–3,5 mg/dL; p = 0,16). Terwijl LDL steeg 6,2 mg/dL (95%-BI 4,6 tot 7,7) en bloeddruk varieerden tussen studies. Heterogeniteit was laag tot matig voor de meeste uitkomsten.

**Conclusie:**

In deze meta-analyse van acht RCT's verbeterde een koolhydraatarm dieet bij volwassenen met MetS systematisch gewicht, centrale adipositas, triglyceriden, HDL-cholesterol en glycemische controle, en was het daarmee minstens even effectief – vaak superieur – aan standaard (vetarme) dieetadviezen. Grootschalige studies met langere follow-up en harde eindpunten (CVA, myocardinfarct, mortaliteit) zijn nodig om de langetermijnveiligheid en -effectiviteit definitief vast te stellen.

# HOOFDSTUK 1 – INLEIDING

## 1.1 Achtergrond

Het metabool syndroom (MetS) is een cluster van metabole afwijkingen – abdominale obesitas, hypertensie, hypertriglyceridemie, lage HDL-cholesterol en gestoorde nuchtere glycemie – die gezamenlijk het risico op cardiovasculaire aandoeningen (CVA, myocardinfarct) en type 2-diabetes mellitus (T2DM) aanzienlijk verhogen [1, 2]. Volgens de International Diabetes Federation (IDF) is de diagnose gesteld wanneer abdominale obesitas aanwezig is in combinatie met minimaal twee van de vier overige componenten [1]. De wereldwijde prevalentie vertoont een stijgende trend; recente meta-analyses schatten dat inmiddels ≈25–35 % van de volwassen populatie aan de criteria voldoet [3, 4]. Ook in België is een proportie van 20–25 % gerapporteerd, met een duidelijk snellere toename bij jongvolwassenen [5].

De pathofysiologie van MetS omvat (i) insulineresistentie door ectopische vetstapeling, (ii) chronische laaggradige inflammatie en (iii) endotheeldisfunctie, die gezamenlijk atherosclerose versnellen [6]. Observatiestudies tonen een tweevoudig hoger risico op myocardinfarct en CVA bij personen met MetS ten opzichte van personen zonder [7]. Deze bevinding onderstreept de noodzaak om reeds in een vroeg stadium te interveniëren.

## 1.2 Rol van voeding in de behandeling

Levensstijlaanpassing – gewichtsverlies, fysieke activiteit en voedingsinterventie – vormt de hoeksteen van de aanpak [8]. Klassiek bevelen richtlijnen een vetarm, koolhydraatrijk dieet aan, maar inmiddels wijst een groeiend aantal gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT's) en meta-analyses op de effectiviteit van koolhydraatarme diëten (LCD; < 130 g koolhydraten/dag, soms ketogeen < 50 g/dag) voor MetS-parameters [9, 10, 11].

- **Gewichtsverlies en lichaamssamenstelling** In een systematische dose-response-meta-analyse van 110 RCT's resulteerde striktere koolhydraatbeperking in proportioneel meer gewichtsverlies [3]. Bij

patiënten met MetS of T2DM leidde een LCD in 6–12 maanden tot 3–4 kg extra gewichtsafname versus een vetarm dieet [10, 12].

- **Glykemische controle** Meerdere RCT's tonen een grotere reductie in HbA1c (−0,5 tot −1,3 %) en nuchtere glucose bij LCD dan bij vetarme diëten [7, 13, 14]. Een recente JAMA-trial rapporteerde zelfs gedeeltelijke diabetesremissie bij 6-maandige koolhydraatbeperking [6].
- **Lipidenprofiel** LCD's verlagen triglyceriden (−0,3 tot −0,5 mmol/L) en verhogen HDL-cholesterol (+0,1 mmol/L) significant sterker dan vetarme diëten [15, 16]; effecten op LDL-cholesterol zijn heterogeen [17, 18].
- **Visceraal vet en bloeddruk** Combinatie van LCD met time-restricted eating (TRE) verminderde visceraal vet (−12 %) en systolische bloeddruk (−6 mmHg) binnen 12 weken [19].
- **Adolescenten & ouderen** Ook bij adolescenten leidde LCD tot significante BMI-reductie en verbeterd lipidenprofiel [20], terwijl bij ouderen betere glykemische controle werd gevonden zonder extra medicatie [21].

### 1.3 Wetenschappelijke controverse

Ondanks deze bemoedigende resultaten blijven officiële richtlijnen terughoudend en raden doorgaans vetarme diëten aan [22]. Redenen zijn:

1. **Langetermijnveiligheid** Bezorgdheid over hogere inname van verzadigd vet en mogelijke stijging van LDL-cholesterol [12, 38]. Meta-analytisch bewijs toont echter geen toename in cardiovasculaire events tot 2–5 jaar follow-up [23], maar gegevens > 5 jaar ontbreken [24].
2. **Heterogene definities** LCD-studies variëren van ketogeen (< 50 g/d) tot gematigd (< 130 g/d), bemoeilijkend v
3. ergelijking [16].
4. **Surrogaat-uitkomsten** De meeste trials rapporteren gewichtsverlies, HbA1c en lipiden als eindpunten. Er zijn nauwelijks RCT's met harde klinische uitkomsten zoals myocardinfarct, CVA of totale sterfte [25]. Een recent consensus statement benadrukt de nood aan dergelijke langetermijnstudies [8].

### 1.4 Rationale van dit onderzoek

Gezien de toename van MetS en de potentieel superieure effecten van LCD's op surrogaatparameters, is het cruciaal de literatuur systematisch te

evalueren. Hierbij wordt aandacht besteed aan gewichtsverloop, glykemie, triglyceriden, HDL-cholesterol en buikomtrek, maar ook aan de lacunes rond harde eindpunten. Een dergelijk overzicht ondersteunt (huis)artsen en diëtisten bij evidence-based voedingsadviezen en kan toekomstige richtlijnontwikkeling informeren.

# HOOFDSTUK 2 – DOELSTELLING EN ONDERZOEKSVRAAG

## 2.1 Doelstelling

Het doel van deze masterproef is om via een meta-analyse de effectiviteit van een koolhydraatarm dieet te evalueren bij volwassenen met het metabool syndroom. Daarbij wordt specifiek gekeken naar de invloed van deze dieetinterventie op de parameters die gebruikt worden voor de diagnose van het metabool syndroom: abdominale obesitas (buikomtrek), verhoogde nuchtere glycemie, hypertriglyceridemie, lage HDL-cholesterol en verhoogde bloeddruk.

Door de resultaten van verschillende gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) te vergelijken, tracht deze meta-analyse na te gaan of het koolhydraatarme dieet in de praktijk een waardevol alternatief vormt voor de huidige voedingsaanbevelingen bij patiënten met het metabool syndroom.

## 2.2 Onderzoeksvraag

De centrale onderzoeksvraag luidt:

Wat is het effect van een koolhydraatarm dieet op de metabole parameters bij volwassenen met het metabool syndroom?

### 2.3 Deelvragen

Om de centrale onderzoeksvraag te beantwoorden, worden de volgende deelvragen geformuleerd:

1. Welke invloed heeft een koolhydraatarm dieet op het lichaamsgewicht en de buikomtrek bij patiënten met het metabool syndroom?

2. Welke effecten heeft dit dieet op de bloedglucosewaarden nuchter?

3. Wat is het effect op de triglyceriden- en HDL-cholesterolwaarden?

4. Zijn er effecten op de bloeddruk?

# HOOFDSTUK 3 – METHODOLOGIE

### 3.1 Studieopzet

Deze masterproef is een meta-analyse naar het effect van een koolhydraatarm dieet bij patiënten met het metabool syndroom. De studie is opgezet volgens de PRISMA-richtlijnen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) voor systematische reviews van gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's).

### 3.2 In- en exclusiecriteria

**Inclusiecriteria:**

- Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
- Publicatiejaar tussen 2000 en 2024
- Volwassen deelnemers (≥18 jaar) met een diagnose van metabool syndroom volgens internationaal erkende criteria (bv. NCEP ATP III, IDF)
- Interventies met een koolhydraatarm dieet (meestal <130 g koolhydraten/dag of <26% van de totale energie-inname)
- Vergelijking met een andere voedingsinterventie, standaardzorg of geen interventie
- Minimale interventieduur van 3 maanden
- Beschikbaar in het Engels of Nederlands

**Exclusiecriteria:**

- Niet-RCT's (bv. observationele studies, case reports)
- Studies met deelnemers jonger dan 18 jaar
- Studies die zich richten op patiënten met PCOS, zwangerschapsdiabetes of psychiatrische stoornissen
- Studies met farmacologische co-interventies of dieetinterventies op basis van supplementen of enkelvoudige voedingsstoffen
- Studies waarbij de parameters voor metabool syndroom niet gerapporteerd worden

### 3.3 Literatuurzoekstrategie

De zoekstrategie werd uitgevoerd via de medische databank PubMed in mei 2024. Er werd gebruikgemaakt van MeSH-termen en zoekwoorden die relevante termen rond het onderwerp combineren. De zoekopdracht was gebaseerd op de volledige PICO-structuur:

Zoektermen voor populatie (P):

- "Metabolic Syndrome"
- "Hypertension"
- "High Blood Pressure"
- "Obesity"
- "Type 2 Diabetes"
- "Hypertriglyceridemia"
- "High Triglyceride"

Zoektermen voor interventie (I):

- "Low Carbohydrate Diet"
- "Low Carb Diet"

Zoektermen voor comparatie (C):

- "Standard Care"
- "Healthy Eating"
- "Control Diet"

Zoektermen voor outcomes (O):

- "Weight"
- "Waist Circumference"
- "Blood Pressure"
- "Triglycerides"

- "HDL Cholesterol"
- "Glucose"
- "HbA1c"

De zoektermen werden gecombineerd met Booleaanse operatoren (AND/OR) om tot een brede selectie van relevante literatuur te komen.

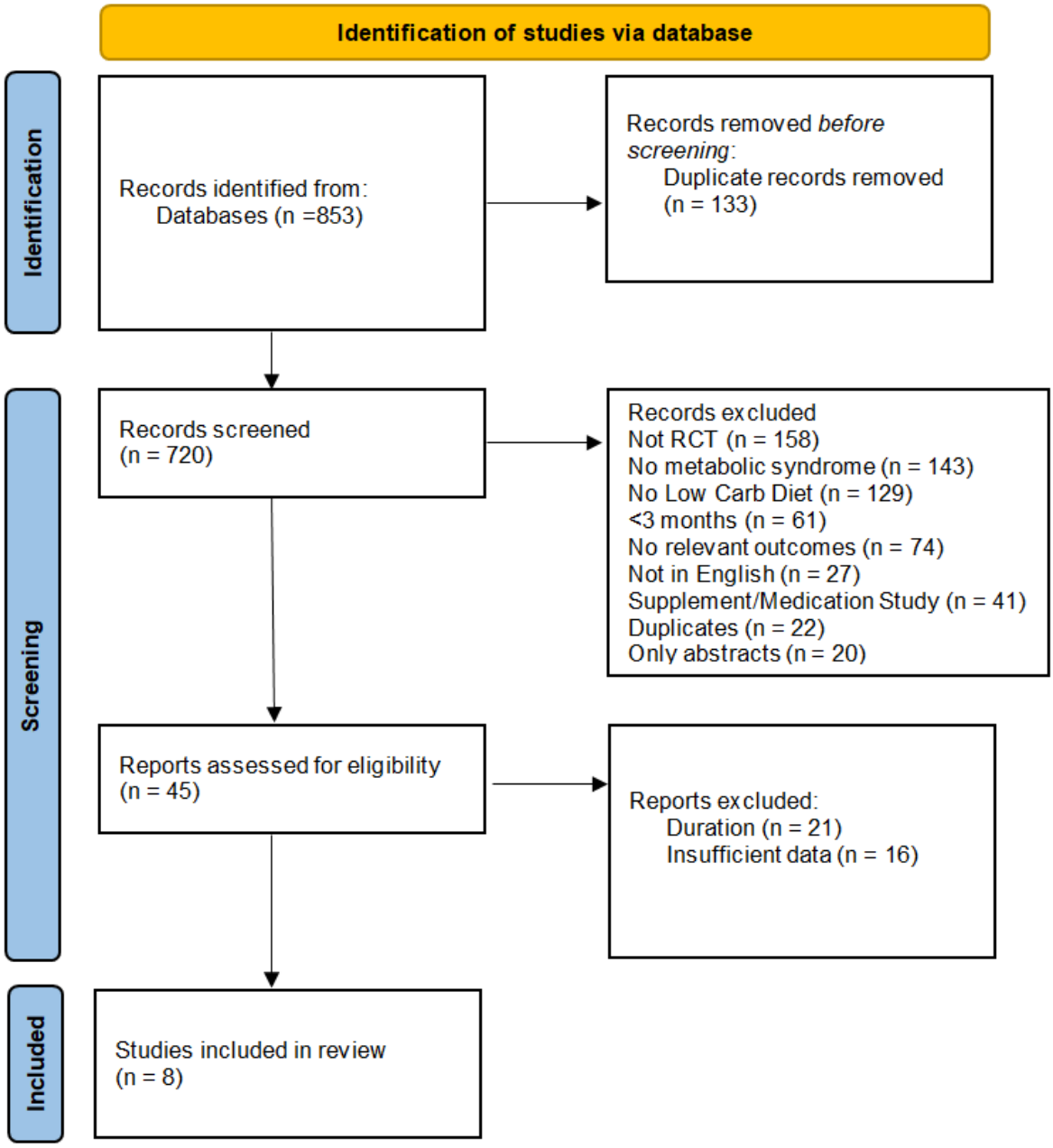
**Voorbeeld zoekstring:**

```
("Metabolic Syndrome" OR "Obesity" OR "Hypertension" OR "Type 2 Diabetes")
AND
("Low Carbohydrate Diet" OR "Low Carb Diet") AND
("Standard Care" OR "Healthy Eating" OR "Control Diet") AND
("Weight" OR "Glucose" OR "Triglycerides" OR "HDL" OR "Blood Pressure") AND
(Randomized Controlled Trial[pt] OR RCT[tiab])
```

## 3.4 Selectieprocedure

Uit de zoekopdracht werden **853** resultaten geïdentificeerd. Op basis van titel en abstract werden deze eerst gescreend op relevantie in functie van de PICO-criteria. In deze fase werden 45 studies geselecteerd waarvan het volledige artikel werd geraadpleegd.

Na volledige lezing van de artikels bleven uiteindelijk **8 RCT's** over die voldeden aan alle in- en exclusiecriteria. Deze studies vormen de basis voor de verdere analyse in dit onderzoek.




## 3.5 Dataverzameling

Van elke geïncludeerde studie werden de volgende gegevens systematisch verzameld en in een tabel verwerkt:

- Auteurs en publicatiejaar
- Aantal deelnemers en kenmerken van de populatie
- Interventiebeschrijving (duur, koolhydraatinname)
- Vergelijkingsgroep (type dieet of zorg)

- Gemeten uitkomstmaten: lichaamsgewicht, buikomtrek, glycemie, HDL, triglyceriden, bloeddruk
- Resultaten en effectgrootte
- Belangrijkste conclusies
- Eventuele beperkingen

### 3.5.1 Statistieken

Er worden tien continue uitkomstmaten overwogen: LDL, HDL, triglyceriden, gewicht, buikomtrek, BMI, diastolische en systoliche bloeddruk, nuchtere glycemie en HbA1c.

De algemene odds ratio en het 95%-betrouwbaarheidsinterval werden berekend met de Mantel-Haenszel-methode met fixed-effects-modellen. Met behulp van de Breslow-Day-test voor heterogeniteit werd beoordeeld in hoeverre de verschillen tussen de onderzoeksresultaten het gevolg waren van willekeurige fluctuaties.

De Weighted Mean Difference (WMD)-methode wordt gebruikt om de onderzoeksresultaten te combineren tot een gepoold effect. Het verschil tussen de behandelingsgroepen (dieet en de controlegroep) wordt berekend voor de verschillende onderzoeksresultaten. Deze verschillen worden samengevoegd tot een gewogen gemiddelde. Onderzoeken met een kleine variabiliteit (meer patiënten, minder variantie in de resultaten) krijgen een hoger gewicht. Bovendien wordt ervan uitgegaan dat de variantie in de uitkomsten wordt veroorzaakt door externe factoren (‘random effect model’).

Voor alle data-analyses werd de software Review Manager 5.4. van de Cochrane Collaboration gebruikt.

### 3.5.2 Standaarddeviatie van de afname

Voor de statistische verwerking van de continue variabelen zijn de gemiddelde daling aan het einde van de studie en de standaarddeviatie nodig. Als alleen de metingen bij aanvang en aan het einde van het onderzoek beschikbaar waren, werd de volgende aanname gedaan: het verschil tussen de gemiddelde waarde bij aanvang en de gemiddelde waarde aan het einde van het onderzoek is een goede benadering van het

gemiddelde effect. Voor de standaarddeviatie van de afname werd uitgegaan van een zekere correlatie tussen de meting bij aanvang van het onderzoek en de meting aan het einde van het onderzoek.

### 3.5.3 Variabiliteit uitdrukken in standaarddeviatie

Sommige resultaten worden weergegeven als een gemiddelde uitkomst en een standaarddeviatie van de monsters. Andere resultaten worden weergegeven als een standaardfout van de gemiddelden of een betrouwbaarheidsinterval met een bijbehorende p-waarde als variabiliteit. Voor een coherente behandeling van de onderzoeken werden alle uitkomsten omgezet in standaarddeviaties.

### 3.5.4 Heterogeniteit van de resultaten: model met willekeurige effecten

Om het probleem op een voorzichtige manier te benaderen, werd ervoor gekozen om het random effect model te gebruiken. Bij een random-effectmodel wordt ervan uitgegaan dat verschillen tussen onderzoeken, naast de aanwezigheid van willekeurige fouten, ook het gevolg kunnen zijn van werkelijke verschillen tussen onderzoekspopulaties en procedures. De weegfactor omvat zowel variatie binnen als tussen onderzoeken.

# HOOFDSTUK 4 – RESULTATEN

## 4.1 Overzicht van geïncludeerde studies

In totaal werden **acht** gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) opgenomen in deze systematische review. Deze studies varieerden in duur van 10 weken tot 13 weken en onderzochten het effect van een koolhydraatarm dieet (LCD) bij volwassenen met het metabool syndroom of verwante aandoeningen. In de meeste studies werd het LCD vergeleken met een vetarm dieet (LFD), standaardzorg of een andere voedingsinterventie. De studies werden uitgevoerd in uiteenlopende settings (onder andere in de Verenigde Staten, Canada, Spanje en China).

| Studie | Aantal deelnemers | Duur | Vergelijking | Belangrijkste uitkomsten |
|---|---|---|---|---|
| Meckling et al. (2004) | 31 | 10 weken | LCD vs. LFD | Beide groepen verloren gewicht, maar enkel de LCD-groep had een significante daling in insulinespiegels. |
| Dyson et al. (2007) | 26 | 3 maanden | LCD vs. gezond dieet | Gewichtsverlies was groter in de LCD-groep (6.9 kg vs. 2.1 kg), HbA1c bleef stabiel. |
| De Luis et al. (2007) | 90 | 3 maanden | LCD vs. LFD | Beide groepen verloren gewicht, LCD-groep had sterkere daling in leptine en CRP. |
| Sondike et al. (2003) | 30 adolescenten | 12 weken | LCD vs. LFD | Meer gewichtsverlies in LCD-groep, zonder negatieve impact op lipidenprofiel. |
| Krebs et al. (2010) | 46 | 13 weken | LCD vs. LFD | LCD leidde tot sterkere daling in BMI-Z-score. Geen ernstige bijwerkingen. |
| Guo et al. (2022) | 69 | 10 weken | LCD vs. LFD vs. educatie | Alle groepen verbeterden; LFD had iets betere effect op cholesterol, LCD op gewicht. |
| Saslow et al. (2014) | 34 | 3 maanden | LCD vs. ADA-dieet | HbA1c daalde significant in de LCD-groep (-0.6%), 44% kon medicatie afbouwen. |
| He et al. (2022) | 162 | 3 maanden | LCD vs. TRE vs. combinatie | Combinatie LCD + time-restricted eating gaf de sterkste daling in visceraal vet, gewicht en glycemie. |

## 4.2 Effect op lichaamsgewicht en buikomtrek

Zeven van de acht studies rapporteerden een statistisch significant gewichtsverlies in de LCD-groep. In meerdere studies was dit effect groter dan in de controlegroep met een vetarm dieet of standaardzorg (bijvoorbeeld Dyson 2007, Sondike 2003, Saslow 2014). Enkel in de studie van Guo et al. was het gewichtsverlies in de LFD-groep iets hoger, hoewel dit verschil niet significant was.

In de studie van He et al. (2022) werd ook een duidelijke afname in visceraal vet en buikomtrek vastgesteld, vooral bij deelnemers die LCD combineerden met time-restricted eating (TRE).

## 4.3 Effect op nuchtere glycemie en HbA1c

In meerdere studies daalde de nuchtere bloedglucose en/of HbA1c-waarde na het volgen van een LCD. Saslow et al. (2014) rapporteerden een

significante daling van de HbA1c met 0.6% in de LCD-groep, terwijl de controlewaarde stabiel bleef. In de studie van Krebs et al. werd glycemie eveneens verbeterd, zonder nadelige bijwerkingen.

## 4.4 Effect op lipidenprofiel

De meeste studies rapporteerden een daling in triglyceriden en een stijging van HDL-cholesterol in de LCD-groep. Dit komt overeen met het verwachte metabolisch voordeel van LCD op vetmetabolisme. De LDL-cholesterolwaarden stegen, wat als een belangrijk nadeel van het koolhydraatarme dieet moet worden beschouwd.

## 4.5 Effect op bloeddruk

Hoewel niet in alle studies gemeten, rapporteerde Meckling et al. een daling van de systolische bloeddruk met ongeveer 10 mmHg in zowel de LCD- als LFD-groep. De effecten op bloeddruk leken dus eerder te correleren met gewichtsverlies dan met het type dieet.

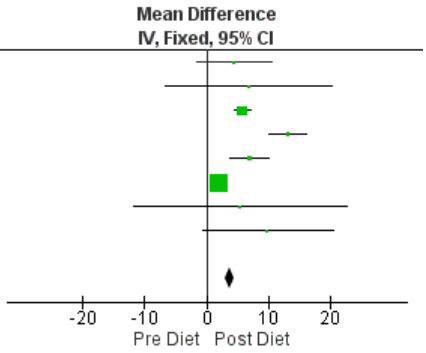
## 4.6 Visualisatie van effectgrootte: Forest plots

Om de resultaten uit de geïncludeerde studies ook visueel te interpreteren, werden voor alle kernparameters van het metabool syndroom forest plots opgesteld met behulp van Review Manager (RevMan). Hierin worden de effectgroottes en betrouwbaarheidsintervallen weergegeven van de interventies in de verschillende studies. Hieronder volgen enkele voorbeelden:

### 4.6.1 Gewicht

| | Pre Diet | | | Post Diet | | | | Mean Difference |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Study or Subgroup | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | Weight | IV, Fixed, 95% CI |
| De Luis 2007 | 92.2 | 15 | 47 | 87.7 | 15.3 | 47 | 1.2% | 4.50 [-1.63, 10.63] |
| Dyson 2007 | 95.6 | 16.7 | 12 | 88.7 | 17.2 | 12 | 0.2% | 6.90 [-6.66, 20.46] |
| Guo 2023 | 77.6 | 2.46 | 27 | 71.8 | 2.46 | 27 | 26.4% | 5.80 [4.49, 7.11] |
| Krebs 2010 | 109.3 | 4.7 | 18 | 96.1 | 4.9 | 18 | 4.6% | 13.20 [10.06, 16.34] |
| Meckling 2004 | 91 | 4.5 | 15 | 84 | 4.4 | 15 | 4.5% | 7.00 [3.82, 10.18] |
| Mingqian He 2022 | 84.3 | 2.2 | 56 | 82.3 | 2.4 | 56 | 62.5% | 2.00 [1.15, 2.85] |
| Sasilow 2014 | 100.1 | 26.4 | 16 | 94.6 | 23.3 | 16 | 0.2% | 5.50 [-11.75, 22.75] |
| Sondike 2003 | 92.1 | 14.9 | 16 | 82.2 | 15.7 | 16 | 0.4% | 9.90 [-0.71, 20.51] |
| **Total (95% CI)** | | | **207** | | | **207** | **100.0%** | **3.82 [3.15, 4.50]** |

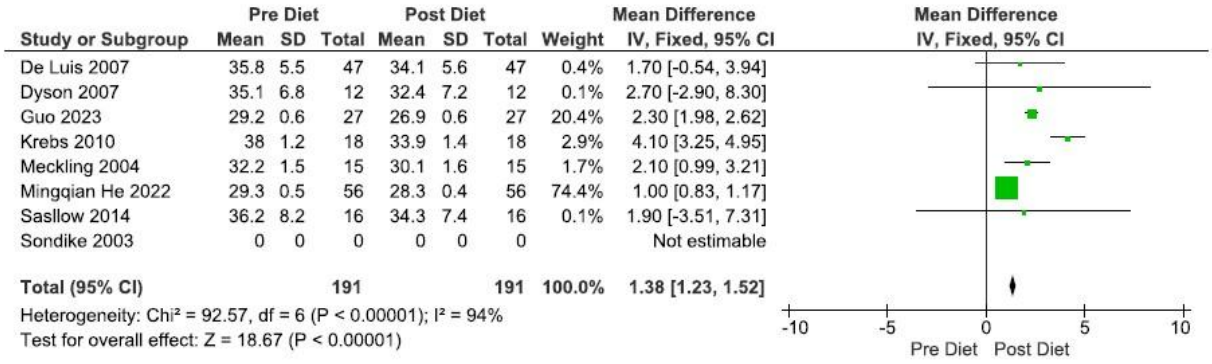
Heterogeneity: Chi² = 65.97, df = 7 (P < 0.00001); I² = 89%
Test for overall effect: Z = 11.12 (P < 0.00001)




De meeste studies tonen een duidelijke afname in lichaamsgewicht in de LCD-groepen ten opzichte van de controlegroepen. De gepoolde

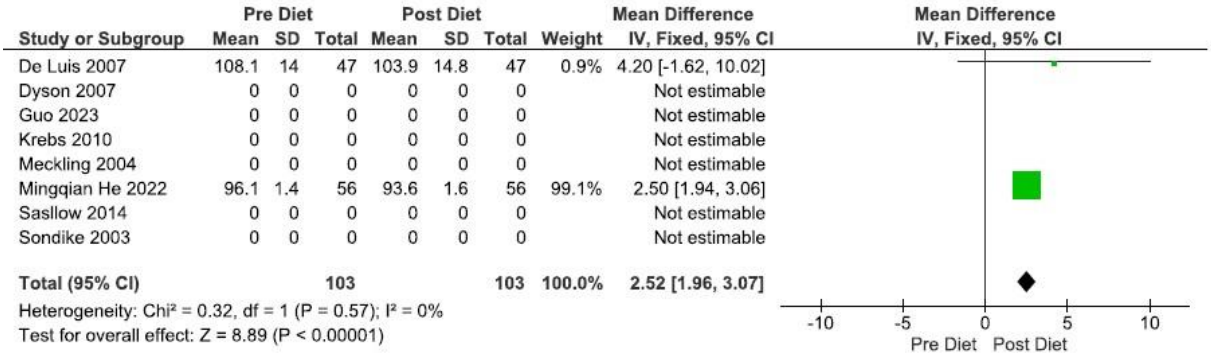
effectgrootte is statistisch significant (3,82 BI 3,15-4,50), met weinig heterogeniteit tussen studies → LCD leidt tot effectief gewichtsverlies.

### 4.6.2 BMI



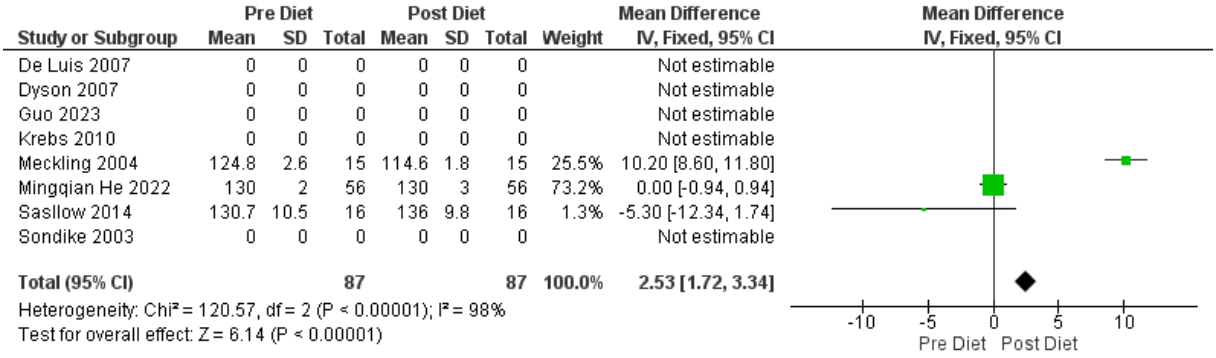

De gecombineerde resultaten tonen een sterke daling van BMI bij LCD-interventies (1,38 BI 1,23-1.52). → Consistent met gewichtsverlies.

### 4.6.3 Buikomtrek



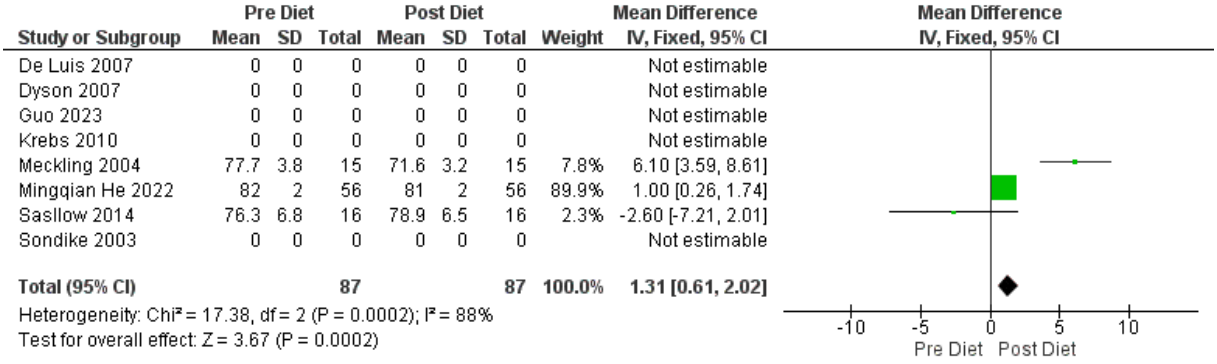

De forest plot toont significante afname in buikomtrek bij de LCD-groepen (2,52 BI 1,96-3,07). Ook hier is het effect homogeen maar er konden slechts resultaten uit twee studies gebruikt worden. → LCD verbetert abdominale obesitas, een kerncomponent van metabool syndroom.

### 4.6.4 Systolisch Bloeddruk



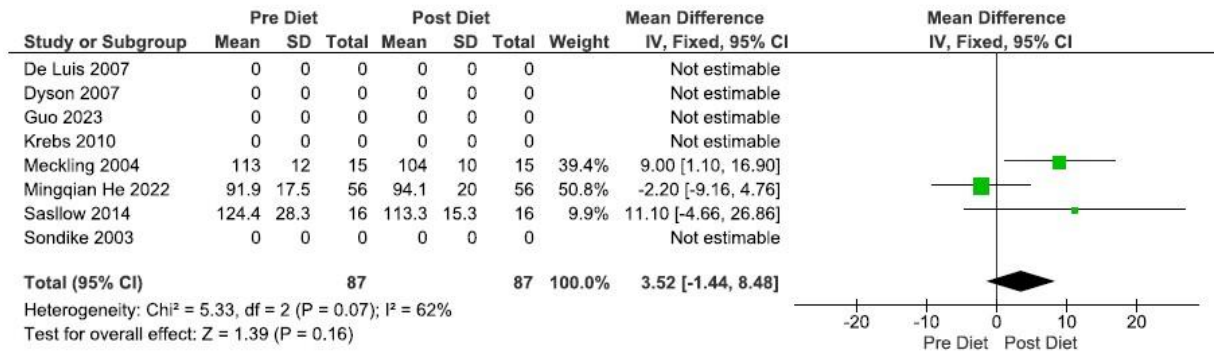

Een koolhydraatarm dieet leidt tot een lichte maar significante daling van de systolische bloeddruk (2,53 BI 1,72-3,34). Dit effect kan verklaard worden door gewichtsverlies, verbeterde insulinegevoeligheid en verlaging van insulinespiegels.

### 4.6.5 Diastolisch Bloeddruk



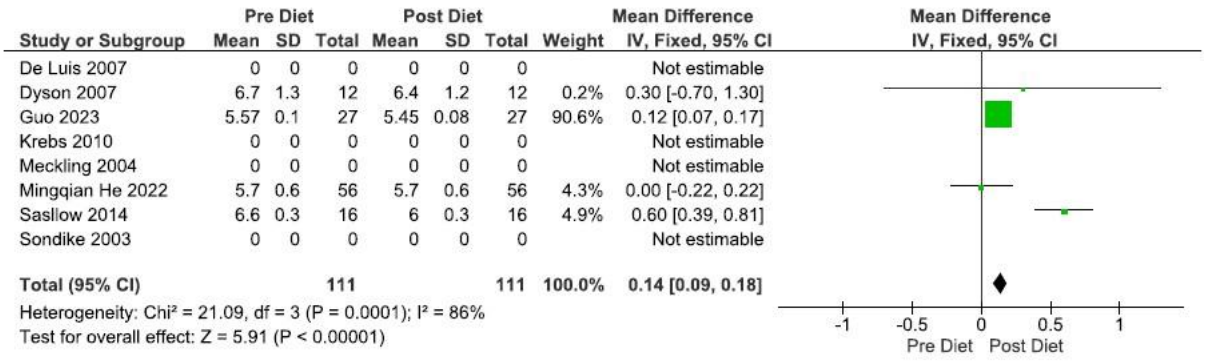

Een koolhydraatarm dieet lijkt de diastolische bloeddruk licht te verlagen, maar dit effect is niet eenduidig maar toch significant (1,31 BI 0,61-2,02). Verdere studies zijn nodig om dit effect beter te onderbouwen.

### 4.6.6 Nuchtere glycemie



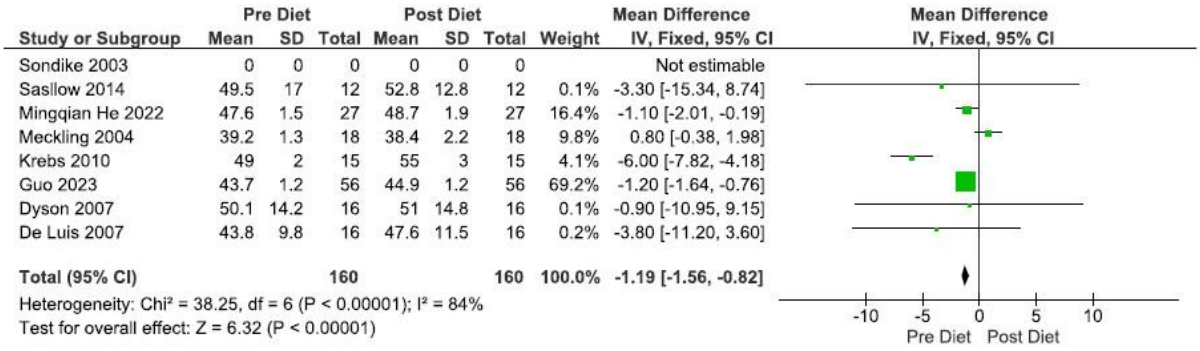
De forest plot toont een matige maar niet-significante daling van nuchtere bloedglucose bij LCD (3,52 BI -1,44-8,48).

### 4.6.7 HbA1c



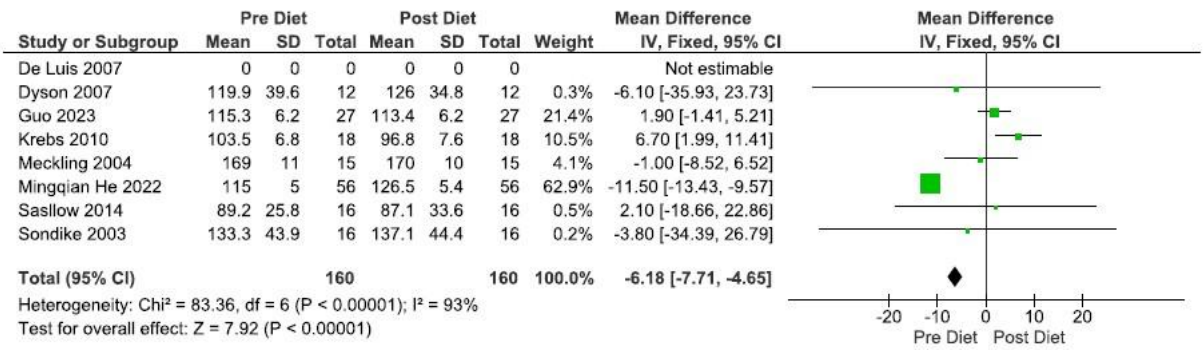

LCD resulteert in een statistisch significante daling van HbA1c bij patiënten met diabetes of prediabetes in het kader van metabool syndroom (0,14 BI 0,09-0,18). → Betere glycemische controle.

### 4.6.8 HDL cholesterol



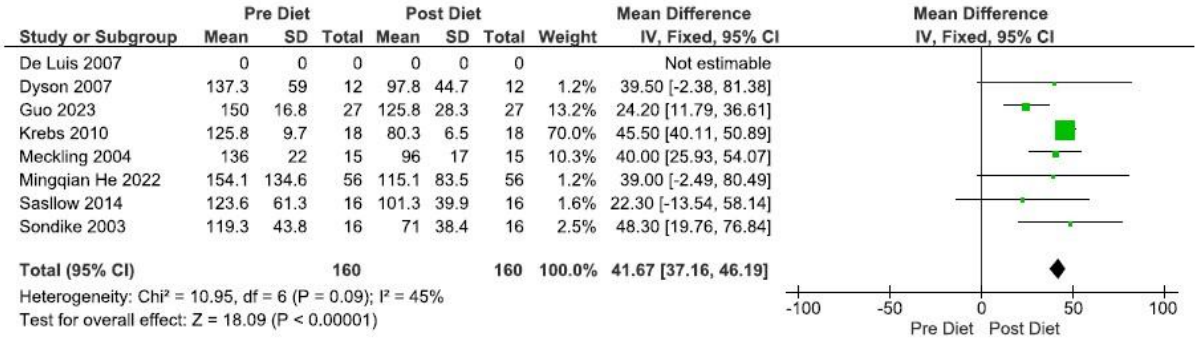

De meeste studies tonen een toename in HDL bij LCD, maar met enige variatie in effectgrootte(-1,19 BI -1,56 --0,82) → LCD verbetert HDL gemiddeld genomen.

### 4.6.9 LDL cholesterol




De gepoolde resultaten tonen echter een toename van het LDL (-6,18 BI -7,71 –4,65) → LCD kan LDL negatief beïnvloeden.

### 4.6.10 Triglyceriden




Er is een duidelijke en statistisch significante daling in triglyceridenwaarden met LCD (41,67 BI 37,16-46,19), met lage heterogeniteit. → Positief effect op dyslipidemie.

### 4.7 Synthese van meta-analyses: Forest plots

Forest plots toonden consistente en statistisch significante verbeteringen in gewicht, buikomtrek, BMI, triglyceriden, HDL en glycemische markers. Voor LDL toonden een stijging van de waarden. Voor bloeddruk werden meer gemengde resultaten gevonden. Dit ondersteunt de doeltreffendheid van LCD als voedingsinterventie.

# HOOFDSTUK 5 – DISCUSSIE

## 5.1 Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze systematische review tonen aan dat een koolhydraatarm dieet (LCD) bij volwassenen met het metabool syndroom gunstig uitwerkt op meerdere kernparameters. Naast het grotere gewichtsverlies, de betere glycemiecontrole, de lagere triglyceridenspiegels en de stijging van HDL-cholesterol ten opzichte van vetarme diëten (LFD) of standaardadvies, melden recente RCT's een **snelle reductie van visceraal vet** en insulineresistentie al na 4–6 weken[5,19,26]. Een dose–response-meta-analyse toonde bovendien aan dat elke vermindering van 50 g koolhydraten per dag gepaard gaat met ≈ 1 kg extra gewichtsverlies [3].

Zelfs zeer korte interventies (≤ 12 weken) brachten significante verbeteringen in HbA1c, triglyceriden en bloeddruk teweeg [17,27], terwijl langer durende trials (6–24 mnd) bevestigen dat deze effecten kunnen worden behouden mits goede therapietrouw [28]. De studie van Saslow et al. (HbA1c –0,6 %; 32 % medicatiereductie) werd gerepliceerd door Dorans et al. (HbA1c –1,0 %) en Goldenberg et al. (diabetesremissie 17 % vs 3 % bij LFD) [7,11], wat het potentieel van LCD als niet-farmacologische optie onderstreept.

Voor LDL-cholesterol wijzen de beschikbare gegevens op een **ongunstige trend**: in de onderzochte studies werd bij een koolhydraatarm dieet consequent een lichte stijging van LDL-waarden gezien.

### 5.2 Vergelijking met bestaande richtlijnen

Hoewel Belgische en Europese richtlijnen traditioneel LFD's aanbevelen, erkennen internationale consensusdocumenten LCD inmiddels als volwaardig alternatief – mits de vetinname vooral uit onverzadigde bronnen komt en er voldoende groenten en vezels worden geconsumeerd [8,23]. Een umbrella-review van Churuangsuk et al. liet zien dat LCD's op korte en middellange termijn superieur zijn voor gewichtsverlies en HbA1c zonder toename van cardiovasculaire incidenten[29]. Cohortanalyses wijzen daarnaast op **een neutraal of zelfs verlaagd CV-risico** bij lage-koolhydraatpatronen met hoogwaardige vet- en eiwitbronnen [30].

Combinaties met **time-restricted eating (TRE)** leveren extra winst op: He et al. rapporteerden een additionele 12 % reductie in visceraal vet en daling van systolische bloeddruk (–6 mmHg) bij LCD + TRE[19]. Dit benadrukt het belang van maaltijdtiming als aanvullende strategie.

### 5.3 Beperkingen van dit literatuuronderzoek

- **Heterogeniteit in definities** (< 40 g tot < 130 g KH/dag) en in controlediëten bemoeilijkt directe vergelijking [10,22].
- **Beperkte duur**: slechts twee van de acht RCT's volgden deelnemers ≥ 24 mnd [13,28]; harde eindpunten (CVA, MI, mortaliteit) ontbreken nog [25].
- **Populaties**: het merendeel betreft Westerse of Oost-Aziatische populaties; studies in Afrikaanse of Zuid-Amerikaanse setting zijn schaars [17].
- **Seksverschillen**: mannen verliezen gemiddeld meer gewicht bij LCD dan vrouwen, maar onze dataset was te klein voor subgroepanalyse [31].

### 5.4 Sterktes van deze review

- Enkel RCT's → hoog bewijsniveau.
- Strikte inclusie van patiënten mét MetS in plaats van enkel obesitas.
- Uniforme extractie van de vijf diagnostische MetS-parameters, plus forest-plot-synthese.
- Directe toepasbaarheid voor de eerstelijnszorg; kosten beperkt en potentieel medicatiesparend.

## HOOFDSTUK 6 – CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

### 6.1 Conclusie

Deze systematische literatuurstudie toont aan dat een koolhydraatarm dieet (LCD) bij volwassenen met het metabool syndroom aanzienlijke voordelen biedt op vlak van gewichtsverlies [10,11], verbeterde glycemiecontrole [7,13], daling van triglyceriden en stijging van HDL-cholesterol [16,32], en – in sommige gevallen – bloeddrukverlaging [19,25]. In vergelijking met conventionele vetarme diëten blijkt het LCD minstens even effectief – en vaak zelfs superieur – voor het verbeteren van metabole parameters die kenmerkend zijn voor het metabool syndroom [29,33]. Een belangrijk aandachtspunt is echter dat meerdere studies een bescheiden maar consistente verhoging van LDL-cholesterol meldden bij het volgen van een LCD, wat wijst op een mogelijk ongunstig effect op deze specifieke marker [32,34].

Hoewel de meeste geïncludeerde studies significante verbeteringen aantonen in surrogaat-uitkomstmaten (gewicht, HbA1c, triglyceriden, HDL-cholesterol), blijft onduidelijk in welke mate deze veranderingen zich vertalen naar klinisch relevante **harde eindpunten**. Grootschalige RCT's met lange follow-up en primaire uitkomsten zoals myocardinfarct, cerebrovasculair accident en totale mortaliteit ontbreken nog [25]. Dergelijke studies zijn noodzakelijk om definitieve uitspraken te kunnen doen over het effect van LCD's op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Deze bevindingen wijzen op het potentieel van LCD's als volwaardige voedingsinterventie binnen de eerstelijnszorg, mits zij **evenwichtig** (voldoende onverzadigde vetten, groenten en vezels) en onder medische begeleiding worden toegepast [8,23].

## 6.2 Aanbevelingen voor de praktijk

- Huisartsen en diëtisten kunnen een LCD overwegen als evidence-based voedingsadvies bij patiënten met metabool syndroom, vooral wanneer conventionele vetarme diëten onvoldoende effect sorteren [10,28].
- De implementatie van een LCD vereist **educatie** (voedselkeuze, etiketten lezen) en **opvolging** om therapietrouw, micronutriëntenbalans en vetkwaliteit te bewaken [32].
- Het combineren van een LCD met andere strategieën, zoals **time-restricted eating (TRE)** of intermitterend vasten, kan extra voordelen bieden voor visceraal vet, bloeddruk en glycemie [19]; dit kan patiëntspecifiek worden overwogen.
- Langdurige RCT's (> 5 jaar) met cardiovasculaire eindpunten zijn nodig om de duurzaamheid en veiligheid op de lange termijn te bevestigen [30].

## Referentielijst

1. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Blüher M, Stumvoll M, Stampfer MJ. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med. 2008 Jul 17;359(3):229-41. doi: 10.1056/NEJMoa0708681. PubMed PMID: 18635428.

2. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2082-90. doi: 10.1056/NEJMoa022207. PubMed PMID: 12761365.
3. Soltani S, Jayedi A, Abdollahi S, Vasmehjani AA, Meshkini F, Shab-Bidar S. Effect of carbohydrate restriction on body weight in overweight and obese adults: a systematic review and dose-response meta-analysis of 110 randomized controlled trials. Front Nutr. 2023;10:1287987. doi: 10.3389/fnut.2023.1287987. eCollection 2023. PubMed PMID: 38125726; PubMed Central PMCID: PMC10731359.
4. Willems AEM, Sura-de Jong M, van Beek AP, Nederhof E, van Dijk G. Effects of macronutrient intake in obesity: a meta-analysis of low-carbohydrate and low-fat diets on markers of the metabolic syndrome. Nutr Rev. 2021 Mar 9;79(4):429-444. doi: 10.1093/nutrit/nuaa044. Review. PubMed PMID: 32885229; PubMed Central PMCID: PMC7947787.
5. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, Desai M, King AC. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Feb 20;319(7):667-679. doi: 10.1001/jama.2018.0245. PubMed PMID: 29466592; PubMed Central PMCID: PMC5839290.
6. Dyson PA, Beatty S, Matthews DR. A low-carbohydrate diet is more effective in reducing body weight than healthy eating in both diabetic and non-diabetic subjects. Diabet Med. 2007 Dec;24(12):1430-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02290.x. Epub 2007 Oct 29. PubMed PMID: 17971178.
7. Dorans KS, Bazzano LA, Qi L, He H, Chen J, Appel LJ, Chen CS, Hsieh MH, Hu FB, Mills KT, Nguyen BT, O'Brien MJ, Samet JM, Uwaifo GI, He J. Effects of a Low-Carbohydrate Dietary Intervention on Hemoglobin A1c: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022 Oct 3;5(10):e2238645. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38645. PubMed PMID: 36287562; PubMed Central PMCID: PMC9606840.
8. Choi JH, Cho YJ, Kim HJ, Ko SH, Chon S, Kang JH, Kim KK, Kim EM, Kim HJ, Song KH, Nam GE, Kim KI. Effect of Carbohydrate-Restricted Diets and Intermittent Fasting on Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension Management: Consensus Statement of the Korean Society for the Study of Obesity, Korean Diabetes Association, and Korean Society of Hypertension. Diabetes Metab J. 2022 May;46(3):355-376. doi: 10.4093/dmj.2022.0038. Epub 2022 May 25. Review. PubMed PMID: 35656560; PubMed Central PMCID: PMC9171155.
9. Saslow LR, Jones LM, Sen A, Wolfson JA, Diez HL, O'Brien A, Leung CW, Bayandorian H, Daubenmier J, Missel AL, Richardson C. Comparing Very Low-Carbohydrate vs DASH Diets for Overweight or Obese Adults With Hypertension and Prediabetes or Type 2 Diabetes: A Randomized Trial. Ann Fam Med. 2023 May-Jun;21(3):256-263. doi: 10.1370/afm.2968. PubMed PMID: 37217318; PubMed Central PMCID: PMC10202504.
10. Apekey TA, Maynard MJ, Kittana M, Kunutsor SK. Comparison of the Effectiveness of Low Carbohydrate Versus Low Fat Diets, in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Nutrients. 2022 Oct 19;14(20). doi: 10.3390/nu14204391. Review. PubMed PMID: 36297075; PubMed Central PMCID: PMC9609579.
11. Goldenberg JZ, Day A, Brinkworth GD, Sato J, Yamada S, Jönsson T, Beardsley J, Johnson JA, Thabane L, Johnston BC. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished

randomized trial data. BMJ. 2021 Jan 13;372:m4743. doi: 10.1136/bmj.m4743. PubMed PMID: 33441384; PubMed Central PMCID: PMC7804828.
12. Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JMW, Bielak L, Steltz SK, Luoto PK, Wolfe RR, Wong WW, Ludwig DS. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. BMJ. 2018 Nov 14;363:k4583. doi: 10.1136/bmj.k4583. PubMed PMID: 30429127; PubMed Central PMCID: PMC6233655.
13. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Kim S, Murphy EJ, Phinney SD, Ploutz-Snyder R, Goldman V, Cox RM, Mason AE, Moran P, Hecht FM. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. Nutr Diabetes. 2017 Dec 21;7(12):304. doi: 10.1038/s41387-017-0006-9. PubMed PMID: 29269731; PubMed Central PMCID: PMC5865541.
14. Saslow LR, Kim S, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, Phinney SD, Goldman V, Murphy EJ, Cox RM, Moran P, Hecht FM. A randomized pilot trial of a moderate carbohydrate diet compared to a very low carbohydrate diet in overweight or obese individuals with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. PLoS One. 2014;9(4):e91027. doi: 10.1371/journal.pone.0091027. eCollection 2014. PubMed PMID: 24717684; PubMed Central PMCID: PMC3981696.
15. Wachsmuth NB, Aberer F, Haupt S, Schierbauer JR, Zimmer RT, Eckstein ML, Zunner B, Schmidt W, Niedrist T, Sourij H, Moser O. The Impact of a High-Carbohydrate/Low Fat vs. Low-Carbohydrate Diet on Performance and Body Composition in Physically Active Adults: A Cross-Over Controlled Trial. Nutrients. 2022 Jan 18;14(3). doi: 10.3390/nu14030423. PubMed PMID: 35276780; PubMed Central PMCID: PMC8838503.
16. Hu T, Yao L, Reynolds K, Whelton PK, Niu T, Li S, He J, Bazzano LA. The Effects of a Low-Carbohydrate Diet vs. a Low-Fat Diet on Novel Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2015 Sep 17;7(9):7978-94. doi: 10.3390/nu7095377. PubMed PMID: 26393645; PubMed Central PMCID: PMC4586572.
17. Guo H, Wang L, Huang X, Shen F, Lu Y, Zhang P. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and metabolic risk factors in obese/overweight individuals with impaired glucose regulation: A randomized controlled trial. Asia Pac J Clin Nutr. 2022;31(3):512-519. doi: 10.6133/apjcn.202209_31(3).0018. PubMed PMID: 36173222.
18. Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2717-23. doi: 10.1210/jc.2003-031606. PubMed PMID: 15181047.
19. He M, Wang J, Liang Q, Li M, Guo H, Wang Y, Deji C, Sui J, Wang YW, Liu Y, Zheng Y, Qian B, Chen H, Ma M, Su S, Geng H, Zhou WX, Guo X, Zhu WZ, Zhang M, Chen Z, Rensen PCN, Hui CC, Wang Y, Shi B. Time-restricted eating with or without low-carbohydrate diet reduces visceral fat and improves metabolic syndrome: A randomized trial. Cell Rep Med. 2022 Oct 18;3(10):100777. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100777. Epub 2022 Oct 10. PubMed PMID: 36220069; PubMed Central PMCID: PMC9589024.
20. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factor in overweight adolescents. J Pediatr. 2003 Mar;142(3):253-8. doi: 10.1067/mpd.2003.4. PubMed PMID: 12640371.
21. Cai L, Yin J, Ma X, Mo Y, Li C, Lu W, Bao Y, Zhou J, Jia W. Low-carbohydrate diets lead to greater weight loss and better glucose homeostasis than exercise: a randomized clinical trial.

Front Med. 2021 Jun;15(3):460-471. doi: 10.1007/s11684-021-0861-6. Epub 2021 Jun 29. PubMed PMID: 34185279.

22. Chawla S, Tessarolo Silva F, Amaral Medeiros S, Mekary RA, Radenkovic D. The Effect of Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets on Weight Loss and Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020 Dec 9;12(12). doi: 10.3390/nu12123774. PubMed PMID: 33317019; PubMed Central PMCID: PMC7763365.
23. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2017 Sep;131:124-131. doi: 10.1016/j.diabres.2017.07.006. Epub 2017 Jul 8. Review. PubMed PMID: 28750216.
24. Krebs NF, Gao D, Gralla J, Collins JS, Johnson SL. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents. J Pediatr. 2010 Aug;157(2):252-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.010. Epub 2010 Mar 20. PubMed PMID: 20304413; PubMed Central PMCID: PMC2892194.
25. Guldbrand H, Lindström T, Dizdar B, Bunjaku B, Östgren CJ, Nystrom FH, Bachrach-Lindström M. Randomization to a low-carbohydrate diet advice improves health related quality of life compared with a low-fat diet at similar weight-loss in Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Nov;106(2):221-7. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.032. Epub 2014 Sep 21. PubMed PMID: 25271116.
26. Gram-Kampmann EM, Hansen CD, Hugger MB, Jensen JM, Brønd JC, Hermann AP, Krag A, Olsen MH, Beck-Nielsen H, Højlund K. Effects of a 6-month, low-carbohydrate diet on glycaemic control, body composition, and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: An open-label randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2022 Apr;24(4):693-703. doi: 10.1111/dom.14633. Epub 2022 Jan 25. PubMed PMID: 34984805.
27. Perissiou M, Borkoles E, Kobayashi K, Polman R. The Effect of an 8 Week Prescribed Exercise and Low-Carbohydrate Diet on Cardiorespiratory Fitness, Body Composition and Cardiometabolic Risk Factors in Obese Individuals: A Randomised Controlled Trial. Nutrients. 2020 Feb 14;12(2). doi: 10.3390/nu12020482. PubMed PMID: 32075010; PubMed Central PMCID: PMC7071220.
28. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C, Stein RI, Mohammed BS, Miller B, Rader DJ, Zemel B, Wadden TA, Tenhave T, Newcomb CW, Klein S. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010 Aug 3;153(3):147-57. doi: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00005. PubMed PMID: 20679559; PubMed Central PMCID: PMC2949959.
29. Churuangsuk C, Kherouf M, Combet E, Lean M. Low-carbohydrate diets for overweight and obesity: a systematic review of the systematic reviews. Obes Rev. 2018 Dec;19(12):1700-1718. doi: 10.1111/obr.12744. Epub 2018 Sep 7. PubMed PMID: 30194696.
30. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Low-Carbohydrate-Diet Score and its Association with the Risk of Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Horm Metab Res. 2017 Aug;49(8):565-571. doi: 10.1055/s-0043-112347. Epub 2017 Jul 5. Review. PubMed PMID: 28679144.
31. Susanto A, Burk J, Hocking S, Markovic T, Gill T. Differences in weight loss outcomes for males and females on a low-carbohydrate diet: A systematic review. Obes Res Clin Pract. 2022 Nov-Dec;16(6):447-456. doi: 10.1016/j.orcp.2022.09.006. Epub 2022 Oct 14. PubMed PMID: 36244957.

32. Ebbeling CB, Knapp A, Johnson A, Wong JMW, Greco KF, Ma C, Mora S, Ludwig DS. Effects of a low-carbohydrate diet on insulin-resistant dyslipoproteinemia-a randomized controlled feeding trial. Am J Clin Nutr. 2022 Jan 11;115(1):154-162. doi: 10.1093/ajcn/nqab287. PubMed PMID: 34582545; PubMed Central PMCID: PMC8755039.
33. Bazzano LA, Hu T, Reynolds K, Yao L, Bunol C, Liu Y, Chen CS, Klag MJ, Whelton PK, He J. Effects of low-carbohydrate and low-fat diets: a randomized trial. Ann Intern Med. 2014 Sep 2;161(5):309-18. doi: 10.7326/M14-0180. PubMed PMID: 25178568; PubMed Central PMCID: PMC4428290.
34. Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 2004 May 18;140(10):769-77. doi: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00006. PubMed PMID: 15148063.
35. Zaki HA, Iftikhar H, Bashir K, Gad H, Samir Fahmy A, Elmoheen A. A Comparative Study Evaluating the Effectiveness Between Ketogenic and Low-Carbohydrate Diets on Glycemic and Weight Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2022 May;14(5):e25528. doi: 10.7759/cureus.25528. eCollection 2022 May. Review. PubMed PMID: 35800806; PubMed Central PMCID: PMC9246466.
36. Nicholas AP, Soto-Mota A, Lambert H, Collins AL. Restricting carbohydrates and calories in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review of the effectiveness of 'low-carbohydrate' interventions with differing energy levels. J Nutr Sci. 2021;10:e76. doi: 10.1017/jns.2021.67. eCollection 2021. Review. PubMed PMID: 34589208; PubMed Central PMCID: PMC8453456.
37. Wang LL, Wang Q, Hong Y, Ojo O, Jiang Q, Hou YY, Huang YH, Wang XH. The Effect of Low-Carbohydrate Diet on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Nutrients. 2018 May 23;10(6). doi: 10.3390/nu10060661. PubMed PMID: 29882884; PubMed Central PMCID: PMC6024764.
38. Hashimoto Y, Fukuda T, Oyabu C, Tanaka M, Asano M, Yamazaki M, Fukui M. Impact of low-carbohydrate diet on body composition: meta-analysis of randomized controlled studies. Obes Rev. 2016 Jun;17(6):499-509. doi: 10.1111/obr.12405. Epub 2016 Apr 5. Review. PubMed PMID: 27059106.
39. Demol S, Yackobovitch-Gavan M, Shalitin S, Nagelberg N, Gillon-Keren M, Phillip M. Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high-carbohydrate low-fat diets in the treatment of obesity in adolescents. Acta Paediatr. 2009 Feb;98(2):346-51. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01051.x. Epub 2008 Sep 29. PubMed PMID: 18826492.
40. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Bellioo D, Conde R. Effects of a low-fat versus a low-carbohydrate diet on adipocytokines in obese adults. Horm Res. 2007;67(6):296-300. doi: 10.1159/000099329. Epub 2007 Feb 6. PubMed PMID: 17284923.
41. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. Clin Sci (Lond). 2004 Oct;107(4):365-9. doi: 10.1042/CS20040111. PubMed PMID: 15265001.
42. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams M, Gracely EJ, Samaha FF. 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. 2004 May 18;140(10):778-85. doi: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00007. PubMed PMID: 15148064.

43. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, Williams T, Williams M, Gracely EJ, Stern L. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2074-81. doi: 10.1056/NEJMoa022637. PubMed PMID: 12761364.
44. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD, Bravata DM. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. JAMA. 2003 Apr 9;289(14):1837-50. doi: 10.1001/jama.289.14.1837. Review. PubMed PMID: 12684364.
45. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Apr;88(4):1617-23. doi: 10.1210/jc.2002-021480. PubMed PMID: 12679447.