



Effect van een ketogeen dieet op depressie en angstsymptomen

Referentie

Janssen-Aguilar R, Vije T, Peera M, et al. Ketogenic diets and depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2025;83:13-22.
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.3261

Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is het effect van een ketogeen dieet* versus een controledieet op de ernst van depressieve en angstsymptomen bij volwassenen met of zonder psychiatrische aandoening?

Achtergrond

Ketogene diëten worden al langer gebruikt als behandeling voor epilepsie bij kinderen (1). Deze diëten zijn rijk aan vetten, laag aan koolhydraten en hebben een normaal eiwitgehalte. De samenstelling kan echter sterk variëren op vlak van aard van het vet en de koolhydraten, maar er wordt van een ketogeen dieet gesproken zodra het koolhydraatgehalte minder is dan 26% van de dagelijkse energie-inname of wanneer de inname van koolhydraten beperkt blijft tot 50 g/dag. Uit dierproeven is gebleken dat deze diëten dieetnutritionele ketose induceren, waarbij glucose vervangen wordt door β -hydroxybutyraat en andere ketonen als brandstof voor de hersenen. Dat zou een gunstig effect hebben op de mitochondriale biogenese, oxidatieve stress en inflammatie (2), en dus ook op depressie en angst, die allebei gepaard gaan met mitochondriale disfunctie, insulineresistentie en laaggradige inflammatie (3,4). Humane gegevens blijven eerder beperkt en heterogeen. Minerva besprak eerder wel ontstekingsremmende interventies bij depressie en vond een klein positief effect van omega-3-vetzuren, NSAID's, statines en minocycline. Door de sterke heterogeniteit en de korte follow-up was de klinische relevantie echter beperkt (5). In een context waarin leefstijlinterventies steeds meer aandacht krijgen leek het ons zeer relevant om een systematische review over het klinische belang van een ketogeen dieet te bespreken als adjuvante niet-farmacologische optie voor depressie en angst (6).

* bij een ketogeen dieet komt minder dan 26% van de dagelijkse energie-inname uit koolhydraten of is de inname van koolhydraten beperkt tot <50 g/dag, wat overeenkomt met 4 sneetjes brood of 200 g gekookte pasta of 150 g gekookte rijst.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase en APA PsycINFO van 1946 tot 2025
- aangevuld met ClinicalTrial.gov voor recente studies en handmatige zoektocht via referentielijsten
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- in- en exclusiecriteria: alle studiedesigns (RCT's, quasi-experimentele studies, cohort- en cross-sectionele studies, gevalsstudies, maar geen dierstudies, reviews, editoriaalen en protocollen zonder resultaten), bij volwassenen (≥ 18 jaar) al dan niet met psychiatrische of somatische aandoeningen, waarbij psychische symptomen werden gemeten met een gevalideerde schaal (zoals **Patient Health Questionnaire (PHQ)-9**, **Beck Depression Inventory (BDI)**, **Generalized Anxiety Disorder (GAD)-7**, **Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)**) en de interventie bestond uit een ketogeen dieet (koolhydraten < 50 g per dag of $< 26\%$ van de energie-inname)
- uiteindelijke inclusie van 50 studies, 14 RCT's, 17 quasi-experimentele studies, 19 cross-sectionele of gevalsstudies.

Bestudeerde populatie

- 41 718 deelnemers uit 15 landen; 54% vrouwen (range 0% tot 100%); gemiddelde leeftijd 18 tot 70 jaar; ongeveer 22 studies includeerden personen met een psychiatrische diagnose (majeure depressie, bipolaire stoornis, schizofrenie) en de andere studies focusten op personen met neurologische of metabole aandoeningen zoals obesitas/diabetes.

Uitkomstmaten

- verandering in depressieve of angstsymptomen, uitgedrukt in gestandaardiseerd gemiddeld verschil (SMD) met Cohen's d en gestandaardiseerde gemiddelde verandering (**SMCC of Standardised Mean Change using Change scores**)
- random-effects model
- subgroepanalyses voor monitoring van ketonen in urine/bloed, obesitas en koolhydraatgehalte in het interventie- en controledieet.

Resultaten

- gegevens uit RCT's:
 - voor depressie:
 - SMD -0,48 (95% BI van -0,87 tot -0,10; N=10, n=631; $I^2=67\%$), wat neerkomt op een klein tot matig effect
 - subgroepanalyses:
 - met monitoring van ketonen in urine/bloed was SMD -0,88 (95% BI van -1,5 tot -0,25; $I^2=74,5\%$) (groot effect), terwijl geen statistisch significant verschil zonder monitoring van ketonen in urine/bloed
 - bij patiënten zonder obesitas was SMD -0,88 (95% BI van -1,59 tot -0,17; $I^2=79,9\%$), terwijl geen statistisch significant verschil bij personen met obesitas
 - alleen ketogene diëten met zeer weinig koolhydraten (≤ 10 E%) hadden een significant gunstig effect met een SMD -0,79 (95% BI van -1,36 tot -0,23; $I^2=71,9\%$)
 - de duur van de interventie (range van 4 tot ≥ 10 weken) had geen invloed op het resultaat
 - voor angst:
 - SMD -0,03 (95% BI van -0,18 tot 0,12; N=9, n=672; $I^2 = 41\%$), dus geen statistisch significant verschil
 - subgroepanalyses voor monitoring van ketonen in urine/bloed, obesitas en koolhydraatgehalte in het interventie én controledieet toonden geen statistisch significante resultaten
- gegevens uit quasi-experimentele studies:
 - voor depressie: SMCC -0,66 (95% BI van -0,83 tot -0,50; $I^2=0\%$)
 - voor angst: SMCC -0,58 (95% BI van -0,81 tot -0,36; $I^2=0\%$).

Besluit van de auteurs

In deze systematische review en meta-analyse waren ketogene diëten geassocieerd met bescheiden verbeteringen van depressieve symptomen, vooral in gevallen van biochemisch bevestigde ketose, terwijl het bewijs op vlak van angst niet conclusief was. Gezien de heterogeniteit, verschillen in vergelijkingsgroepen en korte follow-up, zijn grotere studies met gestandaardiseerde geverifieerde protocollen, gestructureerde ondersteuning en vooraf gespecificeerde uitkomsten nodig om de werkzaamheid en duurzaamheid te bevestigen.

Financiering van de studie

Institutionele ondersteuning door St Michael's Hospital van de Universiteit van Toronto (Canada).

Belangenconflicten van auteurs

Eén auteur meldt subsidies van de Baszucki Group; een andere meldt ondersteuning in de vorm van een Academic Scholar Award van de Universiteit van Toronto en onderzoeksgeld van American Foundation for Suicide Prevention, Canadian Institutes of Health Research, Novartis, Roche, et cetera; de andere auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze systematische review is goed uitgevoerd: transparante zoekstrategie en extractie door twee auteurs met verificatie door een derde bij twijfel en contradictie. Voor de kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies werden de Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal tools gebruikt. Belangrijke tekortkomingen zijn de hoge klinische heterogeniteit in RCT's voor depressie. Deze wordt deels verklaard door verschillen in populatie (psychiatrische aandoening versus metabole aandoening), wel of geen monitoring van ketonen (60% van RCT's), interventieduur (4 tot ≥ 10 weken) en verschillende diëten in de controlegroepen. De uitgevoerde subgroepanalyses zijn eerder exploratief omdat in sommige subgroepen slechts een klein aantal studies met bovendien een klein aantal deelnemers opgenomen waren. Blinding is inherent moeilijk bij dieetstudies. Het feit dat men een aparte pooling voor RCT's en quasi-experimentele studies uitvoerde kan wel als een methodologische sterkte beschouwd worden omdat hierdoor de effectschatting niet beïnvloed kon worden door de lagere interne validiteit van quasi-experimentele studies. Slechts één RCT werd enkelblind uitgevoerd maar de blinderingsintegriteit is niet gemeten, waardoor performance- en detectiebias nog altijd mogelijk zijn. Het volhouden van de interventie werd zelden objectief geverifieerd behalve voor de subgroep met monitoring van ketonen. Dat kan exposure-misclassificatie uitgelokt hebben. Het niet volgen van het ketogeen dieet in de interventiegroep komt dan eigenlijk overeen met het dieet in de controlegroep en dat kan de resultaten richting nul herleid hebben. Publicatiebias kon niet formeel uitgesloten worden.

Beoordeling van de resultaten

Een SMD van -0,48 voor depressieve symptomen komt overeen met een klein tot matig effect. Dit wil zeggen dat een klein tot matig deel van de deelnemers het minimale klinisch belangrijke verschil van 5 punten op het PHQ-9 instrument bereikte. De resultaten voor depressie waren het sterkst in subgroepen van deelnemers zonder obesitas, met monitoring van ketonen en met een heel laag koolhydraatgehalte in het interventiedieet. Het gevonden effect voor depressie is vergelijkbaar met het effect van mediterrane diëten (SMD -0,53 met 95% BI van -0,90 tot -0,16; $I^2=87,1\%$) (7). Een recente gepubliceerde RCT (dus niet in deze systematische review opgenomen) vergeleek een ketogeen dieet met een 'gezond' controledieet en toonde een klein voordeel met een SMD -2,18 (95% BI van -4,33 tot -0,03; $p=0,05$) na 6 weken bij 88 personen die lijden aan therapieresistente depressie. Na 6 weken bereikten 11 patiënten in de interventiegroep (25%) en 4 patiënten in de controlegroep (9%) remissie van de depressie (PHQ-9-score ≤ 4) (8). Grotere effecten in quasi-experimentele studies weerspiegelen waarschijnlijk betere therapietrouw maar hebben een lagere

interne validiteit. De korte follow-up (meestal ≤ 12 weken) laat de vraag naar een blijvend effect op lange termijn onbeantwoord. De resultaten van cross-sectionele studies en gevalsstudies (totaal 19 studies) werden enkel beschrijvend weergegeven in het supplement, wat het verschil verklaart tussen het totaal aantal weerhouden artikels (N=50) en de weergegeven resultaten in de publicatie.

De extrapolatie naar de Belgische eerstelijnszorg is beperkt: de meerderheid van de studies betrof deelnemers met een metabole of neurologische aandoening. De gevonden gunstige effecten dienen dan ook nog bevestigd te worden in grotere RCT's met specifieke populaties met psychiatrische aandoeningen. Voor de inclusie lag de nadruk immers op het gebruikte meetinstrument en de interventie, terwijl achtergrondgegevens over antidepressiva en anxiolytica ontbreken. Ook de heterogeniteit beperkt de generaliseerbaarheid. Verschillen in dieetsamenstelling in de diverse interventie- en controlediëten vormen een obstakel om de gevonden resultaten te vertalen naar de praktijk. Zo kan het mijden van geraffineerde suiker en zetmeel in zowel interventie- als controlediëten evengoed een effect als een afwezigheid van effect verklaren. Het aantal deelnemers in de originele studies was laag en de follow-up meestal kort. De ongewenste effecten werden niet in alle studies opgevolgd. Veelvuldig gemeld waren constipatie, hoofdpijn, moeheid, nausea en diarree. Minder frequent waren duizeligheid, hongergevoel, dorst, prikkelbaarheid, slaapproblemen. De meeste ongewenste effecten (constipatie, vermoeidheid, hoofdpijn) waren te wijten aan een adaptatieperiode en verdwenen na enkele weken. Eén ernstig ongewenst effect van euglycemische keto-acidose bij SGLT2-inhibitor-gebruik vraagt evenwel om extra aandacht. Uit andere bronnen weten we dat de meest voorkomende ongewenste effecten op lange termijn kunnen zijn: hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, nierstenen, cardiovasculaire complicaties, tekort aan mineralen en vitamines en een verstoring van de elektrolytenbalans (2). In veel gevallen zijn deze ongewenste effecten te wijten aan een eenzijdig dieet met een tekort aan een gevarieerde en vezelrijke voeding. Hieruit volgt dat het dan ook belangrijk is om aandacht te hebben voor de toevoeging van voldoende vezels onder de vorm van een gevarieerd palet aan groenten en fruit en ultrabewerkte voedingsmiddelen te vermijden. Daarnaast is de haalbaarheid van de interventie eerder matig: een ketogeen dieet vereist bij aanvang intensieve begeleiding door een diëtist. Ook een regelmatige monitoring van ketonen, bij voorkeur in het bloed, lijkt aangewezen. Tot slot vraagt het dieet een hoge mate van motivatie als je weet dat de uitval in de RCT's varieerde van 10 tot 30%.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Richtlijnen ter preventie of behandeling van mentale problemen vermelden zelden een specifiek voedingsadvies. NICE (2022) adviseert gezonde voeding als onderdeel van zelfzorg bij depressie, zonder een specifieke dieetvorm aan te bevelen (9). De Domus Medica-richtlijn Depressie bij volwassenen (2017) vermeldt geen voedingsadviezen (alleen het belang van lichaamsbeweging en matig alcoholgebruik) (10).

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse toont aan dat ketogene diëten geassocieerd zijn met een bescheiden verbetering van depressieve symptomen in een diverse populatie lijdend aan psychiatrische, metabole of neurologische aandoeningen. Het effect is hierbij vooral duidelijk bij objectieve bevestiging van ketonen in bloed of urine. Op vlak van angstsymptomen is het effect niet conclusief. Vanwege methodologische beperkingen (diverse populaties, hoge heterogeniteit van interventie- en controlediëten, korte follow-up, variabele therapietrouw) en de hiermee samengaannde beperkte externe validiteit zijn grotere, correct gecontroleerde RCT's in psychiatrische populaties met langere follow-up nodig voordat een ketogeen dieet routinematig kan worden aanbevolen.

Referenties

1. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 8:3-5. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01821.x
2. Rog J, Wingralek Z, Nowak K, et al. The potential role of the ketogenic diet in serious mental illness: current evidence, safety, and practical advice. *J Clin Med* 2024;13:2819. DOI: 10.3390/jcm13102819
3. Brietzke E, Mansur RB, Subramaniapillai M, et al. Ketogenic diet as a metabolic therapy for mood disorders: evidence and developments. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;94:11-6. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.07.020
4. Huang C, Wang P, Xu, et al. The ketone body metabolite β -hydroxybutyrate induces an antidepressant-associated ramification of microglia via HDACs inhibition-triggered Akt-small RhoGTPase activation. *Glia* 2018;66:256-78. DOI: 10.1002/glia.23241
5. Laekeman G. Ontstekingsremmende middelen tegen depressie. *Minerva Duiding* 15/5/2020. Duiding van: Bai S, Guo W, Feng Y, et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:21-32. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320912
6. Janssen-Aguilar R, Vije T, Peera M, et al. Ketogenic diets and depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2025;83:13-22. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.3261
7. Bizzozero-Peroni B, Martínez-Vizcaíno V, Fernández-Rodríguez R, et al. The impact of the Mediterranean diet on alleviating depressive symptoms in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2025;83:29-39. DOI: 10.1093/nutrit/nuad176
8. Gao M, Kirk M, Knight H, et al. A ketogenic diet for treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2026:e254431. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.4431
9. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management. NICE guideline (NG222). Published: 29/06/2022.
10. Declercq T, Habraken H, van den Aemele H, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Depressie bij volwassenen. *Domus Medica*, 2017.