



Bevordert tijdgebonden eten gewichtsverlies bij personen met type 2-diabetes?

Referentie

Pavlou V, Cienfuegos S, Lin S, et al. Effect of time-restricted eating on weight loss in adults with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2023;6:e2339337. DOI: 0.1001/jamanetworkopen.2023.39337

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 tijdgebonden eten op gewichtsverlies en daling van HbA1c in vergelijking met caloriereductie of geen interventie bij type 2-diabetici?

Achtergrond

Een eerder in Minerva besproken open-label RCT in Minerva toonde aan dat tijdgebonden eten geen meerwaarde biedt bovenop een caloriereductiedieet om gewichtsverlies bij volwassenen met obesitas te bekomen (1,2). Bovendien is caloriereductie moeilijk lang vol te houden (3) en kan tijdgebonden eten (alleen eten gedurende een periode van 8 uur per dag) op indirecte wijze de calorie-inname doen afnemen met 341 kcal/dag (4). Verder onderzoek over tijdgebonden eten is belangrijk bij diabetici met obesitas omdat elke gewichtsreductie extra baat kan hebben om het suikermetabolisme te verbeteren (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: personen tussen 18 en 80 jaar met gekende diagnose van type 2-diabetes, een HbA1c tussen 6,5% en 11% en een BMI tussen 30 en 50 kg/m²
- exclusiecriteria: meer dan 4% gewichtsverlies of gewichtstoename in de laatste 3 maanden; gekende eetstoornis, reeds eten binnen een tijdsinterval van 10 uur over 24u, nachtwerk, zwanger of zwangerschap gepland in de nabije toekomst, roken
- uiteindelijke inclusie van 75 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 55 (SD 12) jaar, 71% vrouwen, 53% Afro-Amerikaans en 40% Spaanssprekend blank, met een gemiddelde BMI van 39 (SD 7) kg/m² en HbA1c van 8,1 (SD 1,6)%.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde gecontroleerde studie in één Amerikaans universitair centrum (University of Illinois, Chicago) gedurende 6 maanden (6)

- met 3 parallele groepen:
 - tijdgebonden eten tussen 12 en 20 uur zonder caloriebeperking (n=25)
 - 25% caloriereductie (25% van de basis energiebehoefte met eenmalig dieetadvies door een diëtiste) (n=25)
 - controlegroep met ongewijzigde eet- en bewegingsgewoonten (n=25)
- in beide interventiegroepen kregen deelnemers instructies over de keuze van gezonde voeding volgens de Diabetes Association Nutrition Guidelines, paste men de inname van antidiabetica aan op basis van de HbA1c-waarden en werd de fysieke activiteit onveranderd verdergezet

- dagelijks glycemie meting met glucosemeter of continue glucosemonitoring gedurende 10 dagen bij de start van de studie, alsook na 3 en 6 maanden
- wekelijkse opvolging tot 3 maanden en nadien tweewekelijks door een diëtiste via telefonisch contact of via Zoom, met bevraging van gewicht, therapietrouw, wijziging in medicatiegebruik en ongewenste effecten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: procentuele verandering in lichaamsgewicht tussen de onderzoeksgroepen na 6 maanden
- secundaire uitkomstmaten: verandering in HbA1c, tijd in euglykemische zone (glycemie tussen 70 en 180 mg/dL), gemiddelde glycemiewaarden, medicatie effect score (actuele medicatiedosis gedeeld door de maximaal toegelaten medicatiedosis vermenigvuldigd met een gemiddelde medicatie-aanpassingsfactor), lichaamssamenstelling (gemeten met duale energie X-ray absorptiometrie), bloeddruk, hartfrequentie, plasmalipidenwaarden, voedingsinname (gemeten door een dagelijks in te vullen app), therapietrouw aan het dieet, fysieke activiteit, ongewenste effecten
- intention-to-treat-analyse
- lineair mixed model gecorrigeerd voor het gebruik van SGLT2- inhibitoren en GLP-1-analogen bij de start van de studie
- sensitiviteitsanalyse voor ontbrekende gegevens tijdens de follow-up.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: statistisch significante gewichtsreductie in de tijdgebonden eetgroep (-3,56% met 95% BI van -5,92% tot -1,20%, $p=0,004$), maar niet in de calorierestictie eetgroep (-1,78% met 95% BI van -3,67% tot 0,11%, $p=0,06$) versus de controlegroep; geen statistisch significant verschil tussen beide interventiegroepen in gewichtsreductie (-1,78% met 95% BI van -4,09% tot 0,53%)
- secundaire uitkomstmaten:
 - over een periode van 6 maanden was men gemiddeld 6,1 (SD 0,8) dagen/week therapietrouw aan tijdgebonden eten en was 68% therapietrouw aan het calorierestictiedieet
 - de gemiddelde calorierestictie was -313 kcal/dag in de tijdgebonden dieetgroep, -197 kcal/dag in de calorierestictie dieetgroep en -16 kcal/dag in de controlegroep
 - versus de controlegroep was HbA1c zowel gedaald in de tijdgebonden dieetgroep (-0,91% met 95% BI van -1,61% tot -0,20%) als in de calorierestictiedieetgroep (-0,94% met 95% BI van -1,59% tot -0,30%)
 - geen statistisch significante verschillen tussen de drie groepen voor de andere secundaire uitkomsten (inclusief ongewenste effecten).

Besluit van de auteurs

Deze RCT toont aan dat tijdgebonden eten zonder calorierestictie een effectief alternatief is voor gewichtsverlies en reductie van HbA1c vergeleken met 25% calorierestictie bij volwassenen met type 2-diabetes. Deze resultaten moeten bevestigd worden door grotere RCT's met een langere follow-up.

Financiering van de studie

Via het departement van kinesiologie en voeding van de universiteit van Illinois, Chicago en grants van NIDDK en NIH.

Belangenvermenging van de auteurs

Eén auteur zegt lid te zijn van de Certified Diabetes Care and Education Specialist van de Academy of Nutrition and Dietetics en een werknemer van de clinicus bij Ascension Medical Group Weight Loss Solutions and Diabetes Education; andere auteurs melden ondersteuning in natura, adviesvergoedingen

of subsidies te hebben ontvangen van DexCom, Rhythm Pharmaceuticals, Hippo Technologies en Guidepoint; het National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) of van de National Institutes of Health (NIH).

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

In dieetinterventiestudies is er geen blinding van de deelnemers mogelijk. Maar ook informatie over blinding van onderzoekers en effectbeoordelaars vinden we niet terug in het artikel. De onderzoekers van deze studie baseren zich echter op thuismetingen van het gewicht, die automatisch via een wifi-verbinding van een elektronische weegschaal naar het onderzoekscentrum worden doorgestuurd. Dat voorkomt enigszins manipulatie van de cijfers over gewicht. De randomisatie gebeurde gestratificeerd naargelang leeftijd, geslacht, HbA1c en BMI. Voor de steekproefgrootteberekening baseerde men zich op de aanname dat de groep met tijdgebonden eten een gewichtsreductie van 7% en de calorierestictiegroep van 3% zou realiseren ten opzichte van de controlegroep. Hiervoor waren minimum 21 deelnemers per groep nodig zonder rekening te houden met uitval. Het is niet aangegeven waar deze cijfers op gebaseerd zijn. De studie-uitval was beperkt (maximum 3) en gelijk verdeeld over de onderzoeksgroepen. De streefdoelen voor gewichtsverlies werden echter niet gehaald. Sensitiviteitsanalyses voor ontbrekende gegevens verschilden alleen met de primaire analyses voor vermindering van reductie van vetmassa en gemiddelde glycemie. Voor de primaire uitkomstmaat waren de resultaten robuust.

Beoordeling van de resultaten

Dit is een studie met een klein aantal deelnemers en een korte opvolgperiode. In deze studie werd geen onderbouwde klinisch relevante gewichtsreductie gedefinieerd en bovendien was ze niet opgezet om het aantal deelnemers en tussen de onderzoeksgroepen te vergelijken dat een vooraf bepaald streefdoel bereikte. Hiervoor is een studie met een veel groter aantal deelnemers aangewezen. Voor klinische studies wordt een gewichtsreductie van 5% als klinisch relevant beschouwd (7), maar elke gewichtsreductie kan gezondheidswinst opleveren voor personen met overgewicht en obesitas, vooral als deze over een langere periode blijft aanhouden. In principe was het kleine aantal deelnemers wel voldoende om een verschil in een continue uitkomst zoals gewicht aan te tonen. De kleine steekproefgrootte gaf echter ook aanleiding tot belangrijke verschillen in basiskarakteristieken zoals gebruik van insuline, SGLT2- en GLP-1-inhibitoren. Dit is niet onbelangrijk omdat deze medicatie een gunstig of ongunstig effect kan hebben op het lichaamsgewicht. In de statistische analyse werd hiervoor wel gecorrigeerd (behalve voor het insulinegebruik). Omdat er de laatste drie maanden voor inclusie geen belangrijke gewichtsverandering mocht zijn opgetreden en omdat tijdens de studie het gebruik en de dosis van antidiabetica en insuline werd aangepast en meestal verminderd, zal de invloed van medicatiegebruik op het eindresultaat trouwens zeer beperkt gebleven zijn.

Gewichtstoename en -afname is multifactorieel, maar een directe link tussen calorie inname en gewicht is wel aangetoond. Een calorierestictiedieet vraagt echter een continue telling en weging van de voeding en is daardoor moeilijk lang consequent vol te houden. In een grafiek over therapietrouw valt op dat de therapietrouw in de calorierestictie groep wel en in de tijdgebonden eten groep niet afneemt in de tijd. Net hierin zit de mogelijke winst op lange termijn. Een interventieduur van 6 maanden was daarom relatief kort om sterke conclusies te kunnen trekken. Een andere kortdurende klinische studie had al aangetoond dat tijdgebonden eten een significante gewichtsafname kan realiseren in een groep diabetici met overgewicht. Door te eten binnen een tijdsinterval van 10 uur kon men hier ook na 12 weken een gewichtsreductie van 3,5% bekomen ten opzichte van een controlegroep met ongewijzigde eetgewoonten (8). Een andere studie kon na 12 weken geen verschil aantonen tussen een groep met tijdgebonden eten (binnen de 8 uur) en een groep die het eten beperkte tot drie maaltijden zonder tussendoortjes (9). Een studie lopend over verschillende jaren is dus zeker aangewezen om het effect van tijdgebonden eten op gewichtsverlies

bij diabetici te bepalen. Los hiervan zou men tijdgebonden eten wel al kunnen overwegen gezien de kleine kans op ongewenste effecten. Denk hierbij aan het uitlokken van eetstoornissen (10). Er moet wel rekening worden gehouden met de noodzakelijke aanpassing van het gebruik van glucoseverlagende medicatie, vooral in de beginfase van tijdgebonden eten, zoals in deze studie trouwens ook gebeurd is.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijn van Domus Medica over diabetes type 2 staat dat elke persoon met type 2-diabetes naar een diëtist verwezen dient te worden voor gepersonaliseerd voedingsadvies. (GRADE 1A). Tevens moeten patiënten met overgewicht aangemoedigd worden om minstens 5 tot 10% van hun lichaamsgewicht te verliezen (GRADE 1A) (5). Zowel een vegetarisch voedingspatroon, een mediterraan dieet, een DASH (Dietary Approaches to Stopping Hypertension)-dieet, een dieet rijk aan producten met een lage glycemische index, of een koolhydraatbeperkend dieet kunnen aangeraden worden bij type 2-diabetes (11,12). Daarnaast wordt fysieke activiteit aangeraden en het gebruik van alcohol ontraden (13).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde RCT toont aan dat er in tegenstelling tot een calorierestictiedieet na 6 maanden tijdgebonden eten (gedurende 8 uur per dag) een statistisch significant gewichtsverlies optreedt ten opzichte van een controlegroep. In vergelijking met een controlegroep zag men zowel in een groep met tijdgebonden eten als in een groep met calorierestictie een gunstige evolutie van HbA1c. Een studie met een veel groter aantal deelnemers en een follow-up gedurende meerdere jaren is echter zeker nodig om het effect van tijdgebonden eten op gewichtsverlies en cardiovasculaire risicofactoren bij diabetici te bepalen.

Referenties

1. Van Den Broeck N. Het effect van tijdgebonden eten met calorierestictie bij volwassenen met obesitas? *Minerva* 2022;21(10):254-6.
2. Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *N Engl J Med* 2022;386:1495-1504. DOI: 10.1056/NEJMoa2114833
3. Martens CR, Rossman MJ, Mazzo MR, et al. Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults. *Geroscience* 2020;42:667-86. DOI: 10.1007/s11357-020-00156-6
4. Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: a pilot study. *Nutr Healty Aging* 2018;4:345-53. DOI: 10.3233/NHA-170036
5. Diabetes mellitus type 2. Domus Medica/SSMG. Ebpracticenet. Bijgewerkt door producent: 19/12/2017.
6. Pavlou V, Cienfuegos S, Lin S, et al. Effect of time-restricted eating on weight loss in adults with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2339337. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39337
7. Williamson DA, Bray GA, Ryan DH. Is 5% weight loss a satisfactory criterion to define clinically significant weight loss? *Obesity* 2015;23:2319-20. DOI: 10.1002/oby.21358
8. Che T, Yan C, Tian D, et al. Time-restricted feeding improves blood glucose and insulin sensitivity in overweight patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Nutr Metab (Lond)* 2021;18:88. DOI: 10.1186/s12986-021-00613-9
9. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180:1491-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4153. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2020;180:1555. Erratum in: *JAMA Intern Med* 2021;181:883.

10. Fagundes GB, Tibães JR, Silva ML, et al. Metabolic and behavioral effects of time-restricted eating in women with overweight or obesity: preliminary findings from a randomized study. *Nutrition* 2023;107:111909. DOI: 10.1016/j.nut.2022.111909
11. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Sievenpiper JL, Chan CB, Dworatzek PD, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2018;42 Suppl 1:S64-S79. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.009. Erratum in: *Can J Diabetes* 2019;43:153.
12. Irish college of general practitioners. A practical guide to integrated type 2 diabetes care, January 2016. Url: <https://www.hse.ie/eng/services/list/2/primarycare/east-coast-diabetes-service/management-of-type-2-diabetes/diabetes-and-pregnancy/icgp-guide-to-integrated-type-2.pdf>
13. Voedings- en levensstijladviezen bij volwassenen met diabetes. UC Leuven Limburg (UCLL)/Moving Minds. Ebpracticenet. Bijgewerkt door producent: 01/05/2021.