



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Less is more: effectiveness and feasibility of a fasting-mimicking diet programme in persons with type 2 diabetes in primary care

Schoonakker, M.P.; Burg, E.L. van den

Citation

Schoonakker, M. P., & Burg, E. L. van den. (2026, February 12). *Less is more: effectiveness and feasibility of a fasting-mimicking diet programme in persons with type 2 diabetes in primary care*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4290087>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4290087>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

A watercolor illustration of a mountain range. The mountains are rendered in various shades of green and blue, with some peaks appearing more prominent than others. A large, light-colored crescent moon is visible in the upper right portion of the sky. The overall style is soft and painterly, with visible brushstrokes and a textured background.

APPENDICES





Nederlandse samenvatting

shared authorship

Deze thesis heeft als doel inzicht te geven in de rol van intermitterend en periodiek vasten voor mensen met diabetes mellitus type 2 (DM2), waarbij de focus ligt op een vasten-nabootsend dieet (fasting-mimicking diet, FMD) toegepast binnen de reguliere eerstelijns huisartsenzorg in Nederland.

Deel I

In deel I wordt een overzicht gegeven van de beschikbare literatuur op het moment van schrijven. Ten eerste toont een systematische review naar de metabole effecten van intermitterend en periodiek vasten bij mensen met DM2 aan dat intermitterend vasten veelbelovend kan zijn om zowel antropometrische uitkomstmaten (zoals gewicht, buikomtrek) en metabole uitkomstmaten (zoals glucose en HbA1c) te verbeteren. Deze positieve effecten werden gevonden op de korte termijn, zolang de interventies werden volgehouden (**hoofdstuk 2, van den Burg**). Ten tweede werden in een narratieve review de effecten van intermitterend en periodiek vasten bij zowel dieren als mensen onderzocht waarbij positieve effecten werden gevonden op gewicht, vetmassa, visceraal vet, ontstekingswaarden, cognitieve functie, mentale gezondheid, de samenstelling van het darmmicrobioom en metabole waarden (**hoofdstuk 3, Schoonakker**). Ten derde toonde een systematische review naar de invloed van het beperken van koolhydraten, vet of eiwitten op de samenstelling van het darmmicrobioom aan, dat bij koolhydraatbeperking verschillende gezondheid bevorderende bacteriesoorten verminderden, terwijl bij vetbeperking sommige gezondheidsbevorderende bacteriesoorten juist toenamen (**hoofdstuk 4, Schoonakker**).

Deel II

In deel II van deze thesis worden de achtergrond, methoden en klinische uitkomsten van de FIT-studie (Fasting In diabetes Treatment-studie) beschreven. **Hoofdstuk 5 (van den Burg)** geeft een gedetailleerde beschrijving van de opzet en methodologie van het onderzoek. Het betrof een gerandomiseerde, gecontroleerde en beoordelaar-geblindeerde klinische trial. In de FIT-studie werden mensen met DM2 geïncludeerd waarbij de behandeling voor DM2 bestond uit alleen leefstijladviezen of leefstijladviezen gecombineerd met het gebruik van metformine. De interventie bestond uit maandelijks cycli van een 5-daags FMD gedurende een jaar, naast de gebruikelijke eerstelijnszorg die door de eigen huisartsenpraktijk werd geleverd. Een FMD is een specifieke vorm van periodiek vasten waarbij de karakteristieke samenstelling van macronutriënten ervoor zorgt dat de metabole effecten van volledig vasten worden nagebootst. Deze samenstelling wordt gekenmerkt door een relatief lage hoeveelheid geraffineerde suikers, zetmeel en eiwitten, en een relatief hoog gehalte aan complexe koolhydraten en gezonde, plantaardige vetten. Het toegepaste FMD-dieet in onze studie leverde

ongeveer 1100 kcal op de eerste dag en ongeveer 750 kcal op de daaropvolgende dagen. De controlegroep kreeg alleen gebruikelijke eerstelijnszorg.

De primaire uitkomsten van de FIT-studie waren veranderingen in HbA1c-waarden en het gebruik van bloedglucose verlagende medicatie na twaalf maanden (**hoofdstuk 6, gedeeld eerste auteurschap van den Burg en Schoonakker**). Intention-to-treat-analyses met gemengde lineaire modellen lieten een geschat behandelingseffect zien van -3,2 mmol/mol voor HbA1c (95% BI -6,2 tot -0,2; $p=0,04$) en -0,3 voor de medicatie-effectscore (een score voor de intensiteit van de gebruikte medicatie voor DM2; 95% BI -0,4 tot -0,2; $p<0,001$). Aangezien HbA1c en het gebruik van bloedglucose verlagende medicatie elkaar wederzijds beïnvloeden, werden deze meetwaarden gecombineerd tot de uitkomstmaat 'glykemische controle', gecategoriseerd als 'verbeterd', 'stabiel' of 'verslechterd'. Glykemische controle verbeterde bij 53% van de FMD-deelnemers versus 8% van de controlegroep, bleef stabiel bij 23% versus 33% en verslechterde bij 23% versus 59% ($p<0,001$).

Secundaire uitkomsten waren antropometrische waarden en laboratoriumwaarden (**hoofdstuk 6, gedeeld eerste auteurschap van den Burg en Schoonakker**). Bij deelnemers in de FMD-groep was na twaalf maanden een afname te zien in gewicht, BMI, buikomtrek en vetpercentage. Er was geen verschil in vetvrije massa, systolische of diastolische bloeddruk. In laboratoriumwaarden was een lichte verbetering van HDL-cholesterol zichtbaar, maar geen effect op nuchtere glucose, insuline, totaal cholesterol, LDL, triglyceriden of hsCRP. De Matsuda-index (een maat voor de insulinegevoeligheid) verbeterde, terwijl de dispositie index (een maat voor de gecombineerde werking van insulinegevoeligheid en insulineafgifte) dat niet deed.

Hoofdstuk 7 en 8 beschrijven secundaire uitkomsten van de FIT studie die we verkregen uit data van MRI-scans. In **hoofdstuk 7 (van den Burg)** werden twee biomarkers geanalyseerd: de proton density fat fraction (PDFF) als marker voor levervet en cT1 als marker voor leverontsteking/fibrose. De behandelingseffecten na 12 maanden FMD waren -2,8% voor PDFF (95% BI -4,7 tot -0,8; $p<0,01$) en -29,9 ms voor cT1 (95% BI -51,8 tot -8,0; $p<0,01$). Dit wijst op afname van levervet en leverontsteking/fibrose. In **hoofdstuk 8 (Schoonakker)** werden abdominale viscerale vetmassa (aVAT), subcutane vetmassa (aSAT) en spiermassa (aMA) beoordeeld, gemeten in cm² op een enkele axiale doorsnede ter hoogte van het midden van de derde lendenwervel. Het FMD-programma leidde tot een significante afname van -37,9 cm² in aVAT (95% BI -54,7 tot -21,0; $p<0,01$) en -20,9 cm² in aSAT (95% BI -34,5 tot -7,3; $p<0,01$). Er was geen effect op aMA (-1,6 cm²; $p=0,31$).

De gecombineerde resultaten van de FIT-studie, zoals gepresenteerd in **hoofdstukken 6, 7 en 8**, zijn bijzonder relevant in de context van de ziektemechanismen die ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van DM2. Deze bevindingen benadrukken het potentieel van het FMD-programma als veelbelovende dieetinterventie ter verbetering van de metabole gezondheid.

Deel III

Het derde deel van deze thesis bespreekt drie aspecten van de FIT-studie die belangrijk zijn voor de implementatie van een FMD-programma in de huisartsenzorg voor patiënten met DM2.

Hoofdstuk 9 (Schoonakker) richt zich op de haalbaarheid van het FMD-programma voor mensen met DM2. Van de FMD-deelnemers voltooide 61% het programma, 31% stopte wegens dieet gerelateerde redenen en 8% om andere redenen. Ketonen niveaus in het bloed waren consistent hoger in de FMD-groep dan in de controlegroep ($p < 0,01$), wat wijst op een zekere mate van therapietrouw. Focusgroepen ($n=20$) toonden verschillende bevorderende factoren van het FMD-programma zoals gemak, korte cycli, weinig hongergevoel, interne motivatie, geloof in gezondheidswinst, ervaren gezondheidsverbetering en sociale steun. Belemmerende factoren waren onder andere smaak, hoeveelheid en frequentie van het FMD-dieet, verleidingen uit de omgeving en gebrek aan sociale steun.

Hoofdstuk 10 (van den Burg) onderzocht door de deelnemer geïnitieerde leefstijlveranderingen tijdens de follow-up periode van de studie. Er waren geen verschillen in dieetkwaliteit tussen de groepen. De totale fysieke activiteit in de FMD-groep steeg van 34,6 naar 38,5 uur/week, en daalde in de controlegroep van 34,9 naar 29,0 uur/week ($p=0,03$). Focusgroepen toonden aan dat deelnemers het FMD-programma ervoeren als een aanzet tot (kleine) leefstijlveranderingen. Bevorderende factoren voor leefstijlverandering waren o.a. verhoogd bewustzijn van leefstijl en gezondheid, verbeterde fitheid, ondersteuning van familie en mogelijkheden voor leefstijlveranderingen in de buurt. Belemmeringen waren o.a. gezondheidsproblemen, werkdruk en sociale activiteiten.

In **hoofdstuk 11 (van den Burg)** werd de kosteneffectiviteit van het FMD-programma onderzocht, zowel op korte als lange termijn. Voor het effect op de korte termijn werd een kosteneffectiviteitsanalyse op basis van trialgegevens (12 maanden) met quality-adjusted life-years (QALY) en zorgkosten uitgevoerd. Voor het effect op de lange termijn werden de resultaten geëxtrapoleerd naar een life-time voorspelling door gebruik te maken van het United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

uitkomstenmodel. In de trial-gebaseerde (korte termijn) uitkomsten ($n=92$) werden geen significante verschillen in QALYs ($-0,04$, 95% BI $-0,10$ to $+0,03$) aangetoond, terwijl er significante meerkosten in de FMD-groep waren ($+\text{€}2241$, 95% BI $+182$ to $+2660$). Dit in tegenstelling tot de uitkomsten op de lange termijn, waar de QALY's niet significant stegen ($+0,16$, 95% BI -753 to $+3425$) en de kosten ook niet-significant stegen ($+\text{€}1336$, 95% BI -753 to $+3425$), waardoor de kosteneffectiviteitsratio uitkwam op $\text{€}8369/\text{QALY}$. Op korte termijn is het FMD-programma naar alle waarschijnlijkheid niet kosteneffectief in deze specifieke patiëntengroep in de context van het Nederlandse zorgsysteem, met name door de kosten van het FMD-dieet en de relatief beperkte zorgkosten in de vroege stadia van DM2. Het life-time model liet daarentegen zien dat er wel een winst is in QALYs in de FMD-groep en dat de kosten van het FMD-programma op lange termijn werden gecompenseerd door de besparingen op kosten van diabetes-gerelateerde complicaties. Het aanbieden van een FMD-programma aan patiënten met DM2 gereguleerd met alleen metforminegebruik en/of leefstijl in reguliere eerstelijnszorg zou volgens dit model kosteneffectief kunnen zijn op de lange termijn.

Conclusie

Deze thesis biedt nieuwe inzichten in de rol van intermitterend en periodiek vasten bij mensen met DM2, met de focus op een FMD-programma binnen de eerstelijnszorg in Nederland. Een 5-daags maandelijks FMD-programma kan veilig en effectief worden geïntegreerd in de zorg voor mensen met DM2 gereguleerd met alleen dieet of dieet in combinatie met metformine. Het FMD-programma verbetert HbA1c, diverse antropometrische maten zoals gewicht, MRI-uitkomsten zoals levervet, visceraal vet en subcutaan vet, en vermindert het gebruik van bloedglucose verlagende medicatie. Het is haalbaar binnen de eerstelijnszorg en kan als 'leermoment' fungeren voor andere leefstijlveranderingen. Langetermijnmodellering suggereert dat het FMD-programma kosteneffectief zou kunnen zijn.