

Intermittent fasta som en del av behandlingen vid diabetes mellitus typ 2?



Edmund Arnander
ST-läkare
Centrumpraktiken Kungälv

Rapport 2018:05

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:05

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/247601>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Bertil Marklund, Professor
Närhälsan FoU primärvård Västra Götalandsregionen

Karin Mossberg, PhD
Närhälsan FoU primärvård Västra Götalandsregionen

Sammanfattning

Denna litteraturstudie syftar till att ta reda på om det finns tillräckligt med evidens för att rekommendera en fasteregim istället för kalori restriktion som en del i behandling för personer med diabetes typ 2 som är en sjukdom som förväntas öka mycket kraftigt i världen de närmsta åren. Resultatet av den här studien som inkluderar flera studier som jämfört olika fasteregimer mot kalori restriktion visar att det finns flera positiva tendenser som talar för att fasta skulle kunna vara ett alternativ till kalori restriktion men det krävs fler och större studier för att det i framtiden ska vara möjligt att rekommendera fasta till individer med diabetes mellitus typ 2.

Nyckelord

Alternate day fasting. Diabetes mellitus typ 2. Fasting glucose. Hba1c. Intermittent energy restriction. Intermittent fasting. Meal distribution. Weight loss.

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Resultat	2
Diskussion.....	4
Konklusion.....	7
Referenser	8

Introduktion

År 2015 beräknades 415 miljoner människor i världen ha diabetes och den absoluta majoriteten, ca 90 %, bedöms vara diabetes mellitus typ 2 (1). 2015 dog fem miljoner människor av diabetesrelaterade orsaker. Diabetesprevalensen förväntas öka och år 2040 kommer 10,4 % av jordens vuxna befolkning, motsvarande 643 miljoner människor, vara drabbade av diabetes. Den största ökningen förväntas ske i låg- och mellaninkomstländer. År 2013 var prevalensen av diabetes 6,8% i Sverige och den förväntas öka till 10,4% år 2050 (2). I Sverige beräknas patienter med typ 2 diabetes ha en överdödlighet på 15 % jämfört med personer utan diabetes och hos personer som insjuknar i ung ålder är denna siffra betydligt högre (3). Huvudorsaken är diabeteskomplikationer i form av framförallt hjärt-kärlsjukdom. Kostnader för diabetes globalt år 2015 beräknas till 673 miljarder amerikanska dollar (1). I Sverige dubblerades sjukvårdskostnaderna för typ 2 diabetes mellan åren 2006–2014 och beräknades uppgå till 1,684 miljarder euro 2014 (4).

Livsstilsförändringar i form av kostomläggning och ökad fysisk aktivitet är centrala i behandlingen av diabetes typ 2 (5). Kostförändringar syftar till att ge viktminskning och minska glukosnivåerna och på så sätt minska risken för diabeteskomplikationer. Socialstyrelsen rekommenderar flera olika kostregimer för typ 2 diabetiker att välja mellan men betonar att energibalansen är avgörande och alltså viktigare än fördelningen mellan proteiner, kolhydrater och fett (6). Fasta som behandling vid diabetes typ 2 nämns inte. Kostregimer som fokuserar på energibalans där individer kontinuerligt skall äta en kost med reducerat kaloriintag kan vara svåra att följa en längre tid (7).

Allt fler studier har de senaste åren undersökt vilka effekter ett intermittent intag av inga eller ett reducerat antal kalorier kan ha på kroppsvikt samt olika metabola markörer (8). I olika studier har tidsperioden med reducerat kaloriintag varierat från endast ett par timmar per dag till att man ej intar några kalorier alls under flera dagar. Intermittent fasta är samlingsnamnet för samtliga dessa kostregimer. Då intermittent fasta visats kunna ha flera positiva effekter på friska människors metabolism är det av intresse att utvärdera om intermittent fasta skulle kunna vara ett behandlingsalternativ vid diabetes typ 2.

Syfte

Att ta reda på om det finns evidens att rekommendera intermittent fasta som en del i behandlingen av diabetes mellitus typ 2.

Metod

Flertalet litteratursökningar gjordes i Pubmed under januari till april 2018 med en begränsning till engelska och humanstudier. De sökningar som användes var "diabetes" AND "intermittent fasting" som gav 26 träffar där två artiklar ansågs relevanta. I dessa studiers referenslistor hittades därefter resterande artiklar som tas upp i denna studie.

Resultat

I en australiensisk pilotstudie av S. Carter et al randomiserades 63 personer med typ 2 diabetes till två olika kostinterventionsgrupper under tolv veckor (9). Den ena gruppen utgjordes av 31 individer som åt intermittent lågenergidiet (5:2) (400–600 kilokalorier/dag) två dagar i veckan och resterande dagar helt fritt. Den andra gruppen bestod av 32 patienter som åt en kontinuerlig lågenergidiet (1200–1550 kilokalorier/dag) under hela perioden. Efter tolv veckor hade HbA1c gått ner med 5,3 *mmol/mol* och vikten med 5,9 kg i genomsnitt hos studiepersonerna i båda grupperna och ingen skillnad sågs således mellan de olika kostregimerna. Noterbart är att även patienter med insulinbehandling inkluderades i studien och att sex fall av hypoglykemi konstaterades bland dessa deltagare i början av studien i samband med fasta. Därefter infördes nya riktlinjer som syftade till att reducera insulindoserna och efter detta förkom inga fler hypoglykemiepisoder.

I en tysk pilotstudie av Chenying Li et al randomiserades 46 studiepersoner med typ 2 diabetes till två kostinterventionsgrupper under fyra månader där den ena gruppen inledde med en veckolång fasta med ett kaloriintag på 300 kalorier/dag och därefter rekommenderades de medelhavskost (10). Den andra gruppen rekommenderades medelhavskost under hela studieperioden. Signifikanta skillnader sågs beträffande viktnedgång i fastegruppen som gick ner 3,5 kg jämfört med 2 kg i kontrollgruppen. Även systoliskt och diastoliskt blodtryck gick ner signifikant, minskningen var 15 mmHg respektive 11.5 mmHg jämfört med kontrollgruppen. Inga signifikanta skillnader i HbA1c sågs mellan grupperna. Tre deltagare beskrev lindrigare huvudvärk i början av fastan och en person fick yrsel i senare delen av fastan och fick av den anledningen avsluta studien. Trots dessa negativa händelser skattade personerna sitt välmående signifikant högre än deltagarna i kontrollgruppen.

I den amerikanska randomiserade cross-over studien av Frank Nuttall et al inkluderades sju män med typ 2 diabetes som under tre dagar respektive åt tre olika dieter i en kontrollerad forskningsmiljö i syfte att primärt mäta glukosutsöndringen under dag tre i vardera interventionsperiod (11). I studien gjorde forskarna antagandet att under tre dygn sker endast en marginell viktminskning och eventuella förändringar i glukosmetabolism sker då oberoende av viktförändring. Försökspersonerna fick äta en standardiet (25 kcal/kg), fördelat

på (55% kolhydrater, 15% protein, 30% fett) som sedan jämfördes med när de åt strikt lågkolhydratkost (25–30 kcal/kg) (<3% kolhydrater, 15% protein, 82% fett) respektive tre dagars total fasta utan något kaloriintag alls. Resultaten visade att faste-glukos under dag tre under faste- och lågkolhydratkostperioden hade gått ner med 36% respektive 18 % jämfört med standarddietperioden. Motsvarande siffror för dygns glukosutsöndring var 49% respektive 35% jämfört med standarddietperioden.

Den kanadensiska pilotstudien av Terra G Arnason et al är en observationsstudie där forskarna följde tio individer med diabetes typ 2 under totalt sex veckor (12). Patienterna åt under de två första veckorna som vanligt (fas 1) därefter uppmuntrades de under två veckor till intermittent fasta (IF) och därefter skulle de återgå till att äta som vanligt under två veckor (fas 3). Under IF-fasen rekommenderades patienterna att fasta 18–20 h/dygn och alltså endast äta under ett 4–6 h långt fönster under dygnet samt så rekommenderades de att då öka proteinintaget. Syftet var att studera intermittent fastas metabola effekter samt hur studiepersonerna skulle tolerera fastan. Individerna mätte själva sitt blodglukos tre gånger dagligen och vid början av varje ny fas gjordes mätningar och blodprovstagning på kliniken. Forskarna observerade en signifikant viktnedgång i IF-fasen samt en signifikant ökning av antalet normala fasteglukosvärden i IF-fasen. Intermittent fasta var associerat med en spontan minskning av kaloriintaget och en ökning av den fysiska aktiviteten. Sex av tio patienter meddelade vid studiens slut att de skulle fortsätta med en modifierad typ av IF.

Den tjeckiska randomiserade crossoverstudien av Hana Kahleova et al (13) som löpte under 24 veckor undersökte effekten av måltidsfrekvens med avseende på kroppsvikt, leverförfettning, insulinresistens och beta-cellsfunktion hos 54 studiedeltagare med typ 2 diabetes. Patienterna randomiserades till två olika grupper där den ena gruppen började med en kalorikontrollerad kost fördelad på frukost och lunch (B2) samt en andra grupp där samma kalorimängd fördelades på totalt sex måltider (A6) under tolv veckor. Därefter bytte grupperna måltidsregim och fortsatte i ytterligare tolv veckor. Kaloribehovet beräknades individuellt på varje patient och reducerades med 500 kcal/dag enligt en särskild rekommendation för patienter med diabetes typ 2. Det sågs inga statistiskt signifikanta skillnader mellan grupperna men forskarna observerade en tendens till att deltagarna under B2-perioden fick en förbättrad effekt på kroppsvikt, leverförfettning, fastande plasmaglukos, C-peptid, glukagon och insulinresistens jämfört med under A6-perioden.

I den här svenska crossoverstudien av Hanna Fernemark et al (14) var målet att jämföra postprandiella värden av glukos-, insulin- och blodfetsutsöndring efter intag av tre olika typer av frukostar och luncher under en dag hos 21 personer med typ 2 diabetes som randomiserades till att genomföra samtliga tre kostregimer i olika ordning med washoutintervall mellan varje intervention. De olika dieterna utgjordes av frukost och lunch bestående av lågfettkost (45–56 % kolhydrater)

(LF), lågkolhydratkost (16–24% kolhydrater) (LK) samt medelhavskost (32–35% kolhydrater) (MK). Frukosten under MK-regimen bestod endast av en kopp svart kaffe och således konsumerades alla kalorier under lunchen som även innehöll ett glas rött vin. Studien utfördes i en kontrollerad klinikmiljö och de olika kombinationerna innehöll samma totalmängd kalorier. Sammanfattningsvis visade studien att MK-lunchen där allt kaloriintag koncentrerades till lunchen gav upphov till samma postprandiella glukosutsöndring som LF-lunchen trots att den innehöll betydligt färre kalorier. Vid MK-lunchen genererades ett betydligt större insulinssvar och detta bedöms vara orsaken till att glukosutsöndringen blev lägre samt så spekulerar forskarna kring om rödvinet kan ha bidragit då alkohol har en känd glukossänkande effekt.

I den här amerikanska översiktsartikeln av Adrienne R. Barnosky et al (15) inkluderade författarna totalt nitton artiklar där man jämförde olika fasteregimer såsom intermitterent fasta och varannandagsfasta med kontinuerlig kalori restriktion med avseende på följande riskfaktorer för att utveckla diabetes mellitus typ 2 hos överviktiga och/eller prediabetiska patienter; vikt nedgång, minskning av visceral fettväv, fasteglukos, fasteinsulin samt insulinresistens. Sammanfattningsvis konstaterar författarna att de ej kunde se några statistiskt signifikanta skillnader mellan de båda kostregimerna. De ger båda vikt nedgång men kalori restriktion tenderar resultera i en något större sådan och ger även en större minskning av visceral fettväv. Fasteinsulin och insulinresistens påverkades betydligt av båda kostinterventionerna och de var korrelerade till graden av energirestriktion samt vikt nedgång. Beträffande fasteglukos kunde man inte se någon tydlig sänkning i någon av grupperna.

Diskussion

Då världen är mitt uppe i en veritabel diabetes epidemi med enorma konsekvenser i form av mänskligt lidande och ekonomiska kostnader behövs nya effektiva behandlingar för att vända denna dystra trend. Särskilt beklämmande är att sjukdom ökar mest i de länder med minst resurser.

I denna litteraturstudie inkluderades sju studier som bedömts relevanta för att kunna besvara frågeställningen. Ingen av studierna är äldre än fem år och tre av dem är pilotstudier (11, 10, 12). Det kan tolkas som att det är ett nytt område som rörer ett ökande intresse i forskarvärlden. En trolig följd av att detta forskningsfält är relativt nytt är att samtliga studier är små och uppföljningstiden är kort. Ingen av de inkluderade artiklarna är blindade vilket sänker graden av evidens. Det är viktigt att vara medveten om att koststudier generellt är mycket svåra att blinda.

Det faktum att studierna var mycket heterogena i sitt studieupplägg gör det svårt att dra slutsatser om fastans egentliga effekt och vad som är en optimal längd på fastan samt i förlängningen hur ofta den ska upprepas för att anses vara effektiv.

Att alla studier förutom Carter S. et al (9) exkluderade insulinbehandlade personer är också en klar svaghet då man på detta sätt utelämnar en stor grupp, med ofta mer avancerad sjukdom, av typ 2 diabetes patienterna. I två av studierna (9, 10) observerades negativa händelser i form av sex fall av hypoglykemi respektive ett fall av yrsel som gjorde att denna person avbröt studien. I tre (11, 10, 12) av studierna kommenterar författarna att fastebehandlingen tolererats väl och i två (10, 12) kommenterar författarna att deltagarna mådde bättre i samband med fasta. Ingen studie kommenterar att studiedeltagarna skulle varit hungrig eller trötta i samband med fasta.

Två av artiklarna (9, 13) var interventionsstudier som jämförde olika typer av fasteregimer med en kalorireducerad diet som är den kost Socialstyrelsen (6) rekommenderar för patienter med diabetes typ 2. Det var också dessa två studier som hade flest deltagare och som löpte under längst tid.

Carter S. et al (9) kunde inte påvisa några signifikanta skillnader mellan 5:2 gruppen och de som åt en kalorireducerad kost. Båda grupperna förbättrade HbA1c och vikt lika mycket och författarna bedömer att 5:2 kan vara ett fullgott alternativ till kalorirestriktion för patienter med diabetes typ 2 för att förbättra sin metabola kontroll. Intressant är att 5:2 gruppen fick äta helt fritt under de icke-fastande dagarna och trots detta var resultaten alltså likvärdiga. Det är dock ett känt faktum att det i koststudier generellt är vanligt att personer i kontrollgrupper som får äta fritt också tenderar att gå ner i vikt och det brukar förklaras med att de då de är med i en studie kommer vara mer medvetna om vad de äter.

Kahleova H. et al (13) artikeln är intressant då de två olika grupperna skulle äta samma mängd kalorier och fokus var på måltidsdistributionen över dygnet. Inga signifikanta skillnader kunde ses men trenden var att de flesta metabola markörer förbättrades i gruppen som intog alla kalorier bara under frukost och lunch och detta talar ytterligare för att det inte bara är mängden kalorier som är avgörande för metabol kontroll utan också när dessa kalorier intas och att det kan vara fördelaktigt att inta samtliga kalorier under ett kort fönster av dygnet istället för att sprida ut intaget över dygnet.

Dessa två studier skedde i okontrollerad miljö där individerna själva var ansvariga för att följa studiens protokoll vilket självfallet medför problem då det är omöjligt att veta exakt hur stringent deltagarna följde protokollet. Å andra sidan är det den här verkligheten våra patienter lever i och därför är dessa resultat, om än endast blygsamt positiva, intressanta då de har jämförts med de nu rådande rekommendationerna.

Li C. et al (10) kunde få fram signifikanta resultat i form av viktnedgång samt blodtryckssänkning. Författarna spekulerar i att HbA_{1c} också skulle gått ner signifikant i fastegruppen om studien hade haft fler deltagare. Fastegruppen jämfördes i denna studie med en grupp som skulle äta medelhavskost utan någon hänsyn tagen till kaloriintag vilket gör den här studien mindre relevant då den ej jämför mot rådande rekommendationer. Trots detta är det intressant att notera att den initiala sjudagarsfastan hade kvarstående effekter vid studiens slut fyra månader senare.

Även Arnason T.G. et al (12) observationsstudie med ett upplägg utan kontrollgrupp visade viktnedgång och ökande andel normala fastebloodsocker under perioden då studiedeltagarna fastade. Ett stort observandum med denna studie är att deltagarna uppmanades till att öka proteinintaget under IF-fasen. Detta kan således vara orsaken till ovannämnda resultat. Studien var dessutom väldigt kort och hade få deltagare och relevansen bedöms därför som låg. Frånsett detta är det intressant att studiedeltagarna tolererade fastan så väl att majoriteten uppgav sig vilja fortsatt med IF efter avslutad studie.

Nuttall F.Q. et al (11) och Fernemark H. et al (14) studier är båda mycket korta interventionsstudier med få deltagare och de ägde båda rum i välkontrollerade sjukhusmiljöer. Nuttall F.Q. et al kunde visa att minskningen av fasteglukossänkning samt dygnsglukosutsöndring inte endast beror på en avsaknad av kolhydrater utan att fasta troligtvis har andra effekter som gör att glukosnivån hålls på en låg, jämn och adekvat nivå. Fernemark H et al's studie ger intressanta ledtrådar till varför den diet människor runt medelhavet håller visat sig vara så hälsosam. Studien visar att det är möjligt att det inte bara är valet av nyttiga livsmedel som är avgörande utan också det faktum att måltidsdistributionen är en annan då man inte intar några kalorier till frukost och således får i sig sitt dagsbehov under ett kortare ät-fönster. Dessa båda studier är små men gjorda i en välkontrollerad miljö vilket i sig självt omöjliggör alltför stora studiepopulationer av logistiskt skäl. Således bedöms de relevanta för att bättre förstå fastans biokemiska effekter hos patienter med typ 2 diabetes.

Slutligen belyser Barnosky A.R. et al (15) översiktsartikel en viktig fråga som dock inte faller in under frågeställningen, men som är mycket nära associerat till denna studie, nämligen fördröjande av eller förebyggande att insjukna i diabetes typ 2 hos patienter med hög risk för detta.

Barnosky AR et al (15) konstaterande att fasteregimer av olika slag kan vara ett bra alternativ till kalori restriktion hos denna riskgrupp är väldigt intressant då vi vet att diabetes mellitus typ 2 är en kroniskt progressiv sjukdom som när den väl är etablerad hos individen väldigt sällan är botbar. Författarna uppger dock att det är svårt att dra slutsatser då antalet fastestudier är för få för att dra några säkra slutsatser.

Sammanfattningsvis vore det önskvärt om fler och större interventionsstudier gjordes. Optimalt vore om dessa studier gjordes på 5:2 alternativt förändrad måltidsdistribution över dygnet med korta ät-fönster då dessa regimer tolererades väl i de undersökta studierna (9, 13). Viktigt är också att insulinbehandlade patienter inkluderas då de utgör en stor och potentiellt sätt mer svårbehandlad grupp. Genom att från början av studien reducera insulindoser i samband med fasta bör man kunna undvika hypoglykemiepisoder.

Konklusion

Det finns för få studier idag för att kunna rekommendera fastebehandling för personer med typ 2 diabetes. Tendensen i flertalet av artiklarna som studerats är att fasta verkar kunna vara ett säkert och bra alternativ till den traditionella kalori restriktion som idag rekommenderas.

Om nya studier skulle kunna visa att intermittent fasta skulle vara ett enkelt, effektivt och säkert sätt för patienter med typ 2 diabetes att behandla sin sjukdom med bedöms potentialen för denna behandling som mycket stor.

Referenser

1. Ogurtsova K., da Rocha Fernandes J.D., Huang Y. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;128:40–50.
2. Andersson T., Ahlbom A., Carlsson S. et al. Diabetes Prevalence in Sweden at Present and Projections for Year 2050. *PLoS ONE* 2015;10(11):e0143084. (doi:10.1371/journal.pone.0143084)
3. Tancredi M., Rosengren A., Svensson A-M. et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015;373:1720-32. (DOI: 10.1056/NEJMoa04347)
4. Nathanson D., Sabale U., Eriksson J.W. et al. Healthcare Cost Development in a Type 2 Diabetes Patient Population on Glucose-Lowering Drug Treatment: A Nationwide Observational Study 2006–2014. *PharmacoEconomics*, published online 27 November 2017. (<https://doi.org/10.1007/s41669-017-0063-y>)
5. Nationella riktlinjer för diabetesvård Stöd för styrning och ledning. Publicerad maj 2017.
<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20633/2017-5-31.pdf> [åtkomst 2018-04-15]
6. Kost vid diabetes – en vägledning till hälso- och sjukvården. Publicerad november 2011.
<http://www.socialstyrelsen.se/lists/artikelkatalog/attachments/18471/2011-11-7.pdf> [åtkomst 2018-04-15]
7. Das S.K., Gilhooly C.H., Golden J.K. et al. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2007 Apr;85(4):1023-30.
8. Anton S.D., Moehl K., Donahoo W.T. et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity*. 2018; 26: 254-268. (doi:10.1002/oby.22065)
9. Carter S, Clifton PM, Keogh JB et al. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Dec;122:106-112. (doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.010)
10. Li C., Sadraie B., Steckhan N. et al. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Oct;125(9):618-624. (doi: 10.1055/s-0043-101700)
11. Nuttall F.Q., Almokayyad R.M., Gannon M.C. et al. Comparison of a carbohydrate-free diet vs. fasting on plasma glucose, insulin and glucagon in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2015 Feb;64(2):253-62. (doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.004)
12. Arnason T. G., Bowen M.W., Mansell K.D. et al. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study.

World J Diabetes. 2017 Apr 15; 8(4): 154–164. (doi: 10.4239/wjd.v8.i4.154)

13. Kahleova H., Belinova L., Malinska H. et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2014 Aug;57(8):1552-60. (doi: 10.1007/s00125-014-3253-5)
14. Fernemark H., Jaredsson C., Bunjaku B. et al. A randomized cross-over trial of the postprandial effects of three different diets in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013 Nov 27;8(11): e79324. (doi: 10.1371/journal.pone.0079324)
15. Barnosky A.R., Hoddy K.K., Unterman T.G. et al. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings. *Transl Res*. 2014 Oct;164(4):302-11. Epub 2014 Jun 12. (doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.013)

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal