

# Het langetermijneffect van leefstijlaanpassingen bij personen met gestoorde glucosetolerantie

- **Klinische vraag** Wat is na twintig jaar het effect van zes jaar volgehouden begeleide leefstijlaanpassingen op het ontstaan van type 2-diabetes, cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit bij personen met gestoorde glucosetolerantie?
- **Achtergrond** Interventiestudies met een follow-up tot vier jaar besluiten dat leefstijlaanpassingen het ontstaan van type 2-diabetes tijdelijk kunnen uitstellen<sup>1,2</sup>. Al deze studies zijn echter van te korte duur om een effect te kunnen aantonen op harde eindpunten (cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, en totale mortaliteit).

**Analyse**  
P. De Cort

## Referentie

Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20 year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-9.

## Bestudeerde populatie

- screening in 33 gezondheidscentra van 110 660 personen afkomstig uit de Chinese stad Da Qing op diabetes mellitus type 2 door middel van een orale glucosetolerantietest (OGTT)
- inclusie van 577 personen met een gestoorde orale glucosetolerantietest (volgens de WHO-criteria, 1985); gemiddelde leeftijd 44 tot 47 jaar; 53 tot 57% mannen; gemiddelde BMI 26 kg/m<sup>2</sup>
- exclusiecriteria: niet vermeld, noch in deze publicatie, noch in de eerste publicatie van deze studie<sup>3</sup>.

## Onderzoeksofzet

- prospectief cohortonderzoek met 'normale medische zorg' gedurende veertien jaar (van 1992 tot 2006)
- voorafgegaan door een multicenter (33), open-label, gerandomiseerd onderzoek gedurende zes jaar (van 1986 tot 1992) met drie interventiegroepen: dieet (beperking van suiker- en alcoholinname, verhoogde consumptie van groenten, beperking van calorie-inname bij overgewicht), méér lichaamsbeweging, combinatie van dieet en méér lichaamsbeweging (n=438) versus een controlegroep (n=138)
- gegevensverzameling om de twee jaar gedurende twintig jaar.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: incidentie van diabetes en cardiovasculaire ziekten, overlijden (gerelateerd aan diabetes en aan cardiovasculaire ziekten), totale mortaliteit en micro- en macrovasculaire complicaties als gevolg van diabetes
- secundaire uitkomstmaten: specifieke micro- en macrovasculaire ziekten, risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten, levenskwaliteit en gebruik van gezondheidsvoorzieningen
- definities voor type 2-diabetes: zelfgerapporteerde diagnose door de patiënt, aangevuld met gestoorde glykemiewaarden in het medische dossier; gebruik van antidiabetica; diabetes volgens de WHO-criteria voor diabetes van 1985 op basis van een nuchtere glykemie of een OGTT tweejaarlijks uitgevoerd tijdens de interventiestudie en op het einde van de cohortstudie

- follow-up gegevens uit overlijdenscertificaten, getuigenissen van familieleden, medische dossiers voor overleden personen en (telefonische) interviews, klinisch en technisch onderzoek voor levende personen; twee onafhankelijke onderzoekers stelden de doodsoorzaak vast en een derde onderzoeker loste de disconcordanties op; zij waren blind voor de toegewezen interventie
- vergelijking van de uitkomsten van de drie oorspronkelijke interventiegroepen samen versus de controlegroep.

## Resultaten

- na 20 jaar waren er geen follow-up gegevens beschikbaar van 34 patiënten (hiervan waren er 26 nog in leven), en waren er voldoende follow-up gegevens beschikbaar voor 94% van de geïncludeerde populatie (142 overlijdens en 400 nog in leven)
- cumulatieve incidentie van type 2-diabetes na 20 jaar follow-up: 80% in de interventiegroep versus 93% in de controlegroep; de incidentie was 43% lager (HRR 0,57; 95% BI van 0,41 tot 0,81) in de interventie- versus de controlegroep
- na 20 jaar follow-up was er geen significant verschil in cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit en totale mortaliteit tussen beide groepen.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat leefstijlaanpassingen gedurende zes jaar resulteren in de preventie of het uitstel van type 2-diabetes tot veertien jaar na de oorspronkelijke interventie. Of leefstijlaanpassingen ook leiden tot een daling van cardiovasculaire ziekte of mortaliteit blijft onduidelijk.

**Financiering:** Centers for disease control and prevention, WHO, the China-Japan friendship Hospital, Da Qing First Hospital

**Belangenconflicten:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JC, et al; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
2. Wens J. Kan een gezonde leefstijl diabetes voorkomen? *Minerva* 2002;31(1):45-7.
3. Pan XR, Hu YH, Li CW, et al. Impaired glucose tolerance and its relationship to ECC-indicated coronary heart disease and risk factors among Chinese. *Diabetes Care* 1993;16:150-6.

4. De Cort P. Kan gewichtsverlies de bloeddruk doen dalen? *Minerva* 2003;2(3):47-8.
5. Goderis C. Cestructureerde groepseducatie bij recent vastgestelde type 2-diabetes. *Minerva* 2008;7(9):136-7.
6. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299-306.

## Methodologische beschouwingen

De sterkte van deze studie schuilt in de duur: een interventie op basis van leefstijlaanpassingen gedurende zes jaar, gevolgd door veertien jaar follow-up van de onderzoeks- en controlegroep is een primeur. Er valt niets op te merken over het studiedesign. Een inclusie van 100% van de gescreende personen met gestoorde OGTT in de RCT en een follow-up ratio van 94% in de opvolgstudie is onwaarschijnlijk hoog. De grootte van de onderzoekspopulatie van de oorspronkelijke interventiestudie was berekend op basis van de incidentie van type 2-diabetes bij personen met gestoorde glucosetolerantie. De onderzoekers hadden wel pech met het feit dat de grootte van de onderzoekspopulatie onvoldoende was om een verschil te vinden in harde eindpunten op het einde van de observationele studie. De helft van de primaire onderzoeksvragen kan men daardoor niet beantwoorden. Bovendien brachten ze de verschillende interventiegroepen samen met als gevolg dat ze evenmin iets kunnen zeggen over de mogelijke impact van elke behandelingsstrategie afzonderlijk. De auteurs deden bovendien geen enkele poging om de secundaire onderzoeksvragen aan bod te laten komen.

Er gebeurde geen monitoring van HbA1c. De auteurs gebruikten in plaats hiervan vier definities van diabetes mellitus die in de loop van het onderzoek zijn aangepast. Soms werd de diagnose door de patiënt zelf gerapporteerd en onduidelijk gecontroleerd door de onderzoekers. Dat komt niet overeen met de klinische praktijk en kan geleid hebben tot overdiagnostiek in de studie. Bij de interpretatie van de resultaten moeten we hiermee rekening houden. Omwille van de verschillen tussen de centra betreffende de groepsessies over beweging en dieet moesten de onderzoekers randomiseren volgens gezondheidscentrum. Deze blokrandomisatie kan verklaren waarom de mensen in de controlegroep gemiddeld twee jaar jonger waren. Het verschil in patiëntkarakteristieken werd weggewerkt door de resultaten te controleren voor leeftijd.

## Resultaten in perspectief

Het is eigenaardig dat er in de interventiegroep versus de controlegroep geen verbetering optrad van bloeddrukcontrole, serumcholesterol en BMI. De auteurs vragen zich af of diabetespreventie zonder gewichts- en cholesterolvermindering geen metabool kenmerk is van Aziaten. Het niet dalen van de bloeddruk<sup>4</sup>, kan eveneens wijzen op een minder doorgevoerde interventie. Er worden trouwens weinig of geen beschrijvingen gegeven van de in groep uitgevoerde interventies (aard, duur, frequentie, intensiteit, participatie,

kostprijs). In het perspectief van de klinische toepasbaarheid in de eerste lijn is dit nochtans van zeer groot belang, gezien de beperkingen in tijd en deskundigheid, en het niet ter beschikking zijn van bewegingstherapeuten, diëtisten, psychologen<sup>5</sup>. Wanneer het resultaat van deze studie - het voorkomen of uitstellen van type 2-diabetes door leefstijl-interventies - bevestigd wordt door andere studies, kan dit een belangrijk argument zijn om leefstijlinterventies, zowel op het individuele als op het gemeenschappelijke vlak, te ondersteunen. Andere elementen die van belang zijn voor de interpretatie van deze studie zijn: het gaat om Chinese patiënten en de manier waarop diabetes gediagnosticeerd wordt komt niet overeen met de klinische praktijk (zie hoger).

Dat leefstijlaanpassingen op kortere termijn reeds succesvol zijn voor de preventie van diabetes is bekend<sup>6,7</sup>. In de huidige studie is de **NNT** voor de preventie van diabetes gedurende zes jaar gelijk aan 5 (**ARV** 23%) en gedurende 20 jaar gelijk aan 8 (**ARV** 13,1%). Tuomilehto et al. vonden door middel van het toepassen van een gezonde leefstijl bij obese Finse mensen met een gestoorde OGTT voor dit eindpunt een **NNT** van 9 gedurende vier jaar<sup>1</sup>. Een Amerikaanse studie bij patiënten met een gestoorde OGTT vergeleek een controlegroep met een groep die tweemaal per dag 850 mg metformine kreeg en een groep met intensieve leefstijlinterventie (7% gewichtsverlies en 150 minuten oefenen per week). De **NNT** om na drie jaar diabetes mellitus type 2 te voorkomen bedroeg 14 (95% BI van 8,7 tot 33,9) in de metforminegroep en 7 (95% BI van 5,4 tot 9,5) in de groep met leefstijlinterventie<sup>8</sup>. Tien jaar na inclusie zag men echter geen verschil meer in de incidentie van diabetes tussen de metformine- en de leefstijlinterventiegroep<sup>9</sup>.

## Voor de praktijk

In deze studie werd in de interventiegroep de ontwikkeling van type 2-diabetes met gemiddeld 3,6 jaar uitgesteld. Deze bevindingen moeten huisartsen stimuleren om, in het kader van globale cardiovasculaire risicopreventie, risicopatiënten voor diabetes mellitus type 2 systematischer op te sporen en te coachen bij planmatige en intensieve leefstijlverbeteringen.

## ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij Chinese personen met een gestoorde glucosetolerantietest het ontstaan van diabetes mellitus type 2, op basis van weinig objectieve criteria, kan uitgesteld worden door aanpassing van dieet en toename van beweging. Of er een gunstig effect is op harde eindpunten, staat nog steeds niet vast.

7. Yates T, Davies M, Corely T, et al. Effectiveness of a pragmatic education program designed to promote walking activity in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2009;32:1404-10.  
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

9. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes studie. *Lancet* 2009;374:1677-86.