

Langdurige remissie van type 2-diabetes mellitus met een intensief gewichtscontroleprogramma

Referentie

Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2018;391:541-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1

Duiding

Pierre Chevalier,
médecin généraliste

Klinische vraag

Kan bij obese personen tussen 20 en 65 jaar met een diagnose van type 2-diabetes mellitus in de voorbije 6 jaar, die wel of niet behandeld worden met antidiabetica (niet met insuline), een intensieve gewichtscontrolebehandeling in de eerstelijnszorg leiden tot een remissie van type 2-diabetes zonder antidiabetische medicatie gedurende een follow-up van 12 maanden?

Achtergrond

Het voorkomen van type 2-diabetes mellitus is gelinkt aan erfelijke, genetische factoren en aan omgevingsfactoren. Obesitas (vooral abdominaal) en het tekort aan lichaamsbeweging zijn de belangrijkste uitlokkende factoren (1). Type 2-diabetes mellitus kan ernstige, vooral macrovasculaire complicaties uitlokken, en die zijn in grote mate verantwoordelijk zijn voor de hogere mortaliteit bij patiënten die lijden aan diabetes mellitus. Voor patiënten met type 2-diabetes mellitus en overgewicht wordt een gewichtsdeling van minstens 5 tot 10% sterk aanbevolen (GRADE 1A); observationele studies tonen een significante verbetering van cardiovasculaire risicofactoren met dergelijke gewichtsdeling. Het voordeel kan nog toenemen naarmate de gewichtsdeling sterker wordt (2). Observationele studies hebben ook aangetoond dat een remissie van diabetes mellitus frequenter voorkomt 2 jaar en 15 jaar na bariatrische heelkunde (3). Een remissie van diabetes mellitus met een behandeling die gericht is op gewichtsdeling, werd nog niet aangetoond met een RCT in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria : patiënten van 20 tot 65 jaar met een diagnose van type 2-diabetes mellitus, gesteld in de voorbije 6 jaar, met een Body Mass Index (BMI) van 27 tot 45 kg/m²; geen specifieke criteria voor de eerstelijnspraktijken
- criteria voor de diagnose van diabetes mellitus: de meest recente HbA1c-waarde >6,0%; indien HbA1c <6,5% moesten patiënten een antidiabeticum innemen
- exclusiecriteria : behandeling met insuline, HbA1c ≥12%, gewichtsdeling van meer dan 5 kg in de laatste 6 maanden, GFR <30 ml/min/1,73 m², ernstig of instabiel hartfalen, middenmisbruik, kanker, myocardinfarct in de voorbije 6 maanden, leermoeilijkheden, lopende behandeling voor gewichtsreductie, voedingsproblemen of frequente lavementen, zwangerschaps(wens), hospitalisatie voor depressie, gebruik van antipsychotica
- inclusie van 306 deelnemers (op 1 510 deelnemers die in aanmerking kwamen) met als belangrijkste karakteristieken: gemiddelde leeftijd van 54,5 jaar, 41% vrouwen, gemiddelde BMI 34,7 kg/m², gemiddelde HbA1c 7,6%, 76% onder een oraal antidiabeticum (slechts 1 (48,5%) of minstens 2 (27,5%)), diagnose van diabetes mellitus gemiddeld sinds 3 jaar.

Studieopzet

- multicenter (49 praktijken in de eerste lijn in Schotland en Noordoost-Engeland) **open-label studie met clusterrandomisatie**
- de eerstelijnspraktijk vormde de eenheid van randomisatie en men stratificeerde naargelang de grootte van de praktijk (populatie $>5\ 700$ of $\leq 5\ 700$)
- interventie: ofwel starten met het Counterweight-Plus gewichtscontroleprogramma gericht op het bekomen en behouden van een gewichtsverlies van minstens 15 kg bij zoveel mogelijk deelnemers met nadruk op individuele flexibiliteit, met behulp van een dieet van 825 tot 853 kcal/d (gedurende 3 maanden met een mogelijke verlenging tot 5 maanden) gevolgd door een progressieve herintroductie van voeding gedurende 2 tot 8 weken, met maandelijkse opvolging van het gewichtsverlies bij een hiertoe opgeleide practicus (verpleger, diëtist), met stopzetten van antidiabetica en antihypertensiva (met herstart indien nodig volgens de praktijkrichtlijnen), met aanmoediging om de fysieke activiteiten verder te zetten (maar niet te verhogen (interventiegroep, n=149), ofwel een controlegroep zonder specifieke interventie (n=149): in beide groepen werden de diabetici behandeld volgens de praktijkrichtlijnen van SIGN of NICE
- geblindeerde gegevensverzameling
- analyse volgens intention to treat; ontbrekende gegevens werden beschouwd alsof ze de primaire uitkomstmaat niet bereikten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: gewichtsddaling van minstens 15 kg en remissie van diabetes mellitus (HbA1c $<6,5\%$ na minstens 2 maanden stopzetten van alle antidiabetica, vanaf het begin van de studie tot 12 maanden) op 12 maanden
- secundaire uitkomstmaten op 12 maanden: levenskwaliteit (**EQ-5D**), bloedvetten, fysieke activiteit

Resultaten

- voor 8% van de geïncludeerde patiënten niet beschikbaar na 12 maanden
- 21% van de patiënten in de interventiegroep zijn niet begonnen met (4%) of stopten hun behandeling tijdens de eerste 12 maanden (17%)
- primaire uitkomstmaten:
 - minstens 15 kg gewichtsddaling: 24% van de deelnemers in de interventiegroep, 0% in de controlegroep; $p<0,0001$
 - remissie van diabetes: respectievelijk 46% (68 deelnemers) en 4% (6 deelnemers), overeenkomend met een OR van 19,7 met 95% BI van 7,8 tot 49,8; $p<0,0001$
- secundaire uitkomstmaten :
 - EQ-5D-score: verbetering van 7,2 (SD 21,3) in de interventiegroep en verslechtering van 2,9 (SD 15,5) punten in de controlegroep wat overeenkomt met een gecorrigeerd gemiddeld verschil van 6,4 punten (met 95% BI van 2,5 tot 10,3; $p=0,0012$)
 - triglyceriden: 20% (met 95% BI van 11 tot 28) lager in de interventiegroep
 - fysieke activiteit : geen verschil tussen beide groepen
- ongewenste effecten gerapporteerd in de interventiegroep: constipatie, toegenomen sensitiviteit voor koude, hoofdpijn, evenwichtsstoornissen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er na 12 maanden een remissie van diabetes mellitus zonder antidiabetica optreedt bij bijna de helft van de deelnemers. De remissie van type 2-diabetes mellitus is een realiseerbaar doel in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Financiering van de studies

Strategic Research Initiative by Diabetes UK; het programma Counterweight-Plus weight management werd aangeleverd door het privé-instituut Cambridge Weight Plan; de sponsors zijn niet tussengekomen in het onderzoek noch in de publicatie.

Belangenconflicten van de auteurs

3 auteurs, onder wie de eerste, verklaren geld te hebben ontvangen van de Counterweight (en het Cambridge Weight Plan); 2 andere auteurs zijn er tewerkgesteld; 1 auteur verklaart buiten dit onderzoek geld te hebben ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven; de overige auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT berust op een protocol en analyses van zeer goede methodologische kwaliteit. De randomisatie is op een geblindeerde manier uitgevoerd, met een stratificatie volgens de grootte van de populatie in de eerstelijnspraktijk. De auteurs berekenden dat er 280 patiënten gerekruteerd moesten worden om met een power van 80% een percentage van 22% remissie in de interventie-versus 5% in de controlegroep te kunnen aantonen; het percentage in de interventiegroep bedroeg 46% versus 4% in de controlegroep wat wijst op betere resultaten dan verwacht. De auteurs corrigeerden de resultaten in functie van de clusterrandomisatie. Met regressiemodellen corrigeerden ze per praktijk en per aantal patiënten in de praktijk. Nochtans moeten we enkele tekortkomingen signaleren. De analyses bevatten geen correctie van de **p-waarde voor multiële vergelijkingen**; daarentegen is er wel een sensitiviteitsanalyse met multiële imputaties voor ontbrekende gegevens uitgevoerd. De auteurs geven aan dat de initiële patiëntkenmerken ‘vergelijkbaar’ zijn tussen de twee groepen. Nochtans moeten we opmerken dat er belangrijke verschillen bestaan voor het initiële voorkomen van cardiovasculaire aandoeningen (9% in de interventiegroep, 16% in de controlegroep) en voor de aanwezigheid van microalbuminurie (19% in de interventiegroep, 7% in de controlegroep). Een (micro)albuminurie wijst op nierschade en is een voorspellende factor voor cardiovasculaire mortaliteit en voor de evolutie naar nierinsufficiëntie (1).

Diagnostische criteria voor diabetes mellitus

Volgens de Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering (1) kan een diagnose van type 2-diabetes gesteld worden na twee nuchtere glykemieën ≥ 126 mg/dl, gemeten op twee verschillende dagen (GRADE 1A). Wanneer het niet mogelijk is om de nuchtere glykemie te bepalen, bestaat er een andere (minder gevoelige) methode om de diagnose te stellen die bestaat uit twee opeenvolgende HbA1c-waarden $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) (GRADE 2A). De in deze studie aangepaste criteria voor de diagnose van diabetes mellitus komen indirect overeen met de definitie van de Belgische richtlijn (HbA1c $< 6,5\%$ kan alleen onder antidiabetische medicatie), wat toelaat om patiënten te includeren met een recente diagnose van diabetes mellitus maar die wel al behandeld worden met een oraal antidiabeticum.

Interpretatie van de gegevens

Deze studie toont het effect aan van een programma gericht op significant gewichtsverlies en uitgevoerd in de eerste lijn door een specifiek daartoe opgeleide verpleger of diëtist, op vlak van remissie van diabetes mellitus, bij obese patiënten met type 2-diabetes sinds maximaal 6 jaar. In de analyse van de resultaten van hun studie onderlijnen de auteurs:

- voor alle geïncludeerde patiënten samen is geen remissie vastgesteld bij patiënten die niet vermagerd waren
- de 6 deelnemers van de controlegroep met remissie van diabetes, waren vermagerd in de loop van de studie

- het percentage patiënten dat remissie bereikte, nam toe naarmate het gewichtsverlies toenam (bijvoorbeeld 7% bij een gewichtsverlies tussen 0 en 5 kg, 57% in geval van gewichtsverlies tussen 10 en 15 kg, 86% bij gewichtsverlies van minstens 15 kg).

Na 12 maanden nam 74% van de deelnemers in de interventiegroep geen antidiabetische medicatie meer tegenover 18% in de controlegroep. Een antihypertensieve medicatie werd in dit opzicht gebruikt door 32% van de patiënten in de interventiegroep en 61% van de deelnemers in de controlegroep.

Deze winst wordt bekomen dankzij een programma dat een zekere flexibiliteit toelaat in de duur van een strikt dieet en van progressieve herstart van meer voeding, in een populatie die ook haar fysieke activiteit onderhoudt. Ondanks de relatieve flexibiliteit van het programma moeten we onderlijnen dat in deze populatie van vrijwilligers 25% van de deelnemers het programma stopten in de loop van de studie. Deze studie bevestigt ook het belang van gewichtsverlies op de daling van de bloeddruk en op vlak van levenskwaliteit. De auteurs geven aan dat ze voor deze cohort een opvolging van 4 jaar voorzien wat ons misschien elementen zal opleveren over de uiteindelijke doelstellingen van dit type van interventie, namelijk de preventie van complicaties, vooral cardiovasculaire (macrovasculaire) complicaties die gelinkt zijn met diabetes.

Controle, remissie van diabetes en preventie van macrovasculaire verwikkelingen

In Minerva (4) publiceerden we een bespreking van een Amerikaanse multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie (5) die personen includeerde met overgewicht of obesitas en een diagnose van type 2-diabetes mellitus, die gedurende gemiddeld 9,6 jaar opgevolgd werden. Het vooropgestelde gewichtsverlies in deze studie was minstens 7%. Ondanks een betere diabetescontrole dankzij onder andere het gewichtsverlies zag men in deze studie op lange termijn geen effect van een intensieve leefstijlverandering op het voorkomen van cardiovasculaire gebeurtenissen. Een post-hoc analyse van deze studie (6), met alle onzekerheden die met dit type post-hoc analyse verbonden zijn, toont gedurende een mediane follow-up van 10,2 jaar aan dat de patiënten die een gewichtsverlies van minstens 10% bereikten in het eerste jaar van de studie, een lager risico hadden (HR van 0,79 met BI van 0,64 tot 0,98 ; $p=0,034$) op het voorkomen van de primaire samengestelde uitkomstmaat (cardiovasculair overlijden, niet fataal myocardinfarct, niet fataal CVA, hospitalisatie wegens angor). Deze gewichtsddaling van minstens 10% is vergelijkbaar met de vooropgestelde gewichtddaling in de DiRECT-studie.

In perspectief: noch prediabetes, noch bariatrische heelkunde

De patiënten die in deze DiRECT-RCT geïncludeerd zijn, hebben een diagnose van type 2-diabetes mellitus. Het gaat dus niet om een populatie met prediabetes, een populatie waarvoor een meerwaarde van langetermijninterventies op leefstijlaanpassingen is aangetoond voor de preventie van type 2-diabetes (7-10). Als alternatief voor een vermageringsprogramma met dieet, en frequenter na het falen van dergelijke programma's bij patiënten met diabetes en obesitas, wordt soms bariatrische heelkunde voorgesteld. Ook al is een voordeel na 5 jaar voor dit type interventie versus geen interventie aangetoond op vlak van remissie van diabetes, micro- en macrovasculaire complicaties (3), gaat het om observationele gegevens die bevestigd moeten worden in RCT's.

Besluit van Minerva

Deze DiRECT-RCT toont na een follow-up van 12 maanden aan dat een programma gericht op een significante en bewaarde gewichtsddaling uitgevoerd in de eerstelijnszorg met een opgeleide verpleger of diëtist, winst oplevert op vlak van remissie van type 2-diabetes, zelfs na het stoppen van orale antidiabetica, bij obese patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria van type 2-diabetes sinds maximaal 6 jaar.

Voor de praktijk

De Belgische aanbeveling voor goede medische praktijkvoering voor type 2-diabetes (1) beveelt een daling van het lichaamsgewicht met minstens 5 tot 10% sterk aan bij patiënten met type 2-diabetes mellitus en overgewicht (GRADE 1A). Om de voedingsgewoonten van diabetici te veranderen raadt de aanbeveling aan om een diëtist in te schakelen. Deze DiRECT-RCT bevestigt het effect van een vermageringsprogramma met een daartoe opgeleide verpleger of diëtist in de eerstelijnsgezondheidszorg bij obese patiënten met type 2-diabetes op het vlak van een remissie van diabetes mellitus gedurende een opvolging van 1 jaar. Een verbetering op lange termijn en vooral op vlak van de preventie van cardiovasculaire complicaties van diabetes moet nog bevestigd worden.

Referenties

1. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica 2015.
2. Wing RR, Lang W, Wadden TA et al; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481-6. DOI: 10.2337/dc10-2415
3. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297-304. DOI: 10.1001/jama.2014.5988
4. Wens J. Heeft een intensieve leefstijlaanpassing een gunstig cardiovasculair effect bij type 2-diabetespatiënten? *Minerva bondig* 15/03/2014.
5. The Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145-54. DOI: 10.1056/NEJMoa1212914
6. Look AHEAD Research Group; Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:913-21. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0
7. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0
8. Wens J. Effect na 15 jaar van leefstijlaanpassingen of metformine op de ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus? *Minerva bondig* 18/05/2016.
9. Vanhaeverbeek M. Is opsporing en behandeling van prediabetes effectief voor de preventie van type 2-diabetes? *Minerva bondig* 01/04/2018.
10. Barry E, Roberts S, Oke J, et al. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017;356:i6538. DOI: 10.1136/bmj.i6538