

Is geregeld fietsen geassocieerd met een daling van de globale en cardiovasculaire mortaliteit bij diabetespatiënten?

Referentie

Ried-Larsen M, Rasmussen MG, Blond K, et al. Association of cycling with all-cause and cardiovascular disease mortality among persons with diabetes: the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *JAMA Intern Med* 2021;181:1196-205. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.3836

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenconflicten met dit onderwerp

Klinische vraag

Is geregeld fietsen geassocieerd met een daling van de mortaliteit in een populatie van fietsende versus niet-fietsende diabetespatiënten?

Achtergrond

De rol van lichaamsbeweging in de aanpak van type 2-diabetes heeft een positieve impact, zoals blijkt uit verschillende duidingen van Minerva. Een programma dat aërobe oefeningen combineert met weerstandstraining, leidde tot een (lichte) daling van het HbA1c (1,2). Een meta-analyse uit 2012 liet een bescheiden effect zien op de verlaging van HbA1c, maar kon de doeltreffendheid van een interventie ter bevordering van lichaamsbeweging op het vlak van de metabole controle van diabetes op lange termijn niet aantonen (3,4). Een andere meta-analyse concludeerde dat lichaamsbeweging bij type 2-diabetes een gunstig effect had op de mortaliteit (5). Een gerandomiseerde gecontroleerde multicenterstudie in de Verenigde Staten bij mensen met type 2-diabetes én overgewicht of obesitas kon geen langetermijneffect van intensieve leefstijlverandering op cardiovasculaire gebeurtenissen aantonen (6,7). Hoewel verschillende studies de doeltreffendheid van een intensief, strikt caloriearm dieetprogramma bevestigen, is het belangrijk om de doeltreffendheid van het soort lichaamsbeweging beter te documenteren (8-11). We bespreken hier een recente Europese studie die het effect van fietsen in een populatie van diabetespatiënten evalueerde op de cardiovasculaire mortaliteit (12).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- EPIC-cohort (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) van 23 centra in 10 West-Europese landen
- van de 492 763 personen in het cohort hadden er 10 995 diabetes bij aanvang tussen 1992 en 1998; de huidige analyse omvat 7 459 deelnemers, van wie 4 701 (63,0%) met bevestigde diabetes en 4 699 (63,0%) niet-fietsers; de gemiddelde leeftijd bedraagt 55,9 jaar (SD 7,7), de gemiddelde diabetesduur 7,7 jaar (SD 8,1) en 3 924 proefpersonen (52,6%) zijn vrouwen.

Onderzoeksopzet

Prospectieve cohortstudie

- men berekende bij fietsers de gemiddelde aan fietsen bestede tijd naar en/of van het werk en tijdens de vrije tijd in de winter en de zomer tot één variabele: de totale jaarlijkse fietstijd, vervolgens ingedeeld in 0, 1-59, 60-149, 150-299 en 300 of meer minuten/week
- fietsers werden vergeleken met niet-fietsers
- tijdens de tweede in een subgroep uitgevoerde evaluatie tussen 1996 en 2011 (5 423 proefpersonen) werd rekening gehouden met veranderingen in fietstijd.

Uitkomstmeting

- eindpunt voor de primaire doelstelling: totale mortaliteit
- eindpunt voor de secundaire doelstelling: cardiovasculaire mortaliteit
- de analyses werden gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en centrum en, in sommige modellen, voor andere soorten van lichaamsbeweging, diabetesduur en sociaal-demografische en levensstijlfactoren.

Resultaten

- de follow-up bedroeg 110 944 persoonsjaren en registreerde 1 673 sterfgevallen door alle oorzaken.
- vergeleken met de referentiegroep van personen die bij aanvang aangaven niet te fietsen, bedroegen de multivariate gecorrigeerde hazard ratio's voor mortaliteit door alle oorzaken 0,78 (met 95% BI van 0,61 tot 0,78), 99), 0,76 (met 95% BI van 0,65 tot 0,88), 0,68 (met 95% BI van 0,57 tot 0,82) en 0,76 (met 95% BI van 0,63 tot 0,91) voor respectievelijk 1-59, 60-149, 150-299 en 300 minuten/week of meer fietsen
- in een subgroepanalyse die rekening hield met de evolutie in de tijd besteed aan fietsen met een follow-up van 57 802 persoonsjaren, tekende men in totaal 975 sterfgevallen door alle oorzaken op
- vergeleken met degenen die in beide evaluaties aangaven niet te fietsen, bedroegen de gecorrigeerde hazard ratio's voor de globale mortaliteit 0,90 (95% BI van 0,71 tot 1,14) bij degenen die fietsten en vervolgens stopten, 0,65 (95% BI van 0,46 tot 0,92) bij aanvankelijke niet-fietsers die met fietsen begonnen, en 0,65 (95%-BI 0,53 tot 0,80) bij degenen die in beide evaluaties aangaven te fietsen
- vergelijkbare resultaten werden waargenomen voor de cardiovasculaire mortaliteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat in hun cohortstudie fietsen, los van andere vormen van lichaamsbeweging, geassocieerd was met een lager risico van mortaliteit door alle oorzaken alsook op cardiovasculaire aandoeningen bij personen met diabetes. Deelnemers die tussen de start van het cohort en de tweede evaluatie begonnen te fietsen, hadden een significant lager risico van globale en cardiovasculaire mortaliteit.

Financiering van de studie

Deze studie werd ondersteund door het Health Research Fund van Instituto de Salud Carlos III; vijf Spaanse regionale overheden en het Catalan Institute of Oncology.

Belangenconflicten van de auteurs

Drie auteurs melden vergoedingen maar buiten dit werk. De andere auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Methodologie (interne validiteit)

De auteurs presenteren hun onderzoek als een prospectieve cohortstudie. Dit is niet helemaal juist. Hoewel ze voor hun analyse gebruik maakten van een cohort, was dit cohort niet opgezet om een antwoord te geven op de studiedoelstellingen. De meest opvallende vaststelling is dat het type diabetes (1 versus 2) niet werd gedocumenteerd, wat in een echt prospectief design een methodologische fout zou zijn. De studie is derhalve een retrospectieve (post hoc-)analyse. In deze opzet kunnen de auteurs niet corrigeren voor ontbrekende gegevens.

De dosis-responsrelatie tussen fietsen en de daling van de globale en cardiovasculaire mortaliteit is niet duidelijk. Mogelijke verklaringen zijn de eventuele rol van dodelijke fietsongevallen, luchtverontreiniging, sterfgevallen door overmatige lichamelijke activiteit, fouten bij de bepaling van de blootstelling, confounders waarmee geen rekening werd gehouden (roken, cardiovasculaire

voorgeschiedenis, lopende behandelingen, enzovoort). Sensitiviteits- en subgroepanalyses stelden geen heterogeniteit vast in de waargenomen associatie. Met een goed uitgevoerde prospectieve studie hadden de meeste van deze valkuilen vermeden kunnen worden.

De gegevens werden verkregen aan de hand van vragenlijsten die men verzamelde in de jaren negentig in het kader van de initiële evaluatie. De tweede vragenlijst werd 5 jaar later ingevuld, maar uit het artikel is niet duidelijk op te maken of dit ook werkelijk gebeurde (laatste datum: 2011 terwijl de laatste inclusie dateerde van 1998). Dit doet een gebrek aan nauwkeurigheid vermoeden in de follow-up. Mortaliteitsgegevens waren afkomstig van nationale registers.

Beoordeling van de resultaten (externe validiteit)

Fietsen was geassocieerd met een daling van de globale mortaliteit met minstens 24% in vergelijking met niet-fietsers, en fietsen over een periode van 5 jaar was geassocieerd met een daling van minstens 35% in globale mortaliteit vergeleken met niet-fietsen. De auteurs beschrijven een vermindering van hazard ratio, maar geven niet aan hoeveel patiënten moeten fietsen om één sterfgeval te voorkomen. De gerapporteerde gegevens zijn weliswaar gecorrigeerd en gecategoriseerd, maar laten niet toe om deze informatie te berekenen. Bovendien moet rekening worden gehouden met de evolutie van het fietsen in de 21^{de} eeuw door de ontwikkeling van de elektrische fiets die gepaard gaat met een geringere fysieke inspanning.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het consensusrapport van 2018 van de American Diabetes Association (ADA) en de European Association for the Study of Diabetes (EASD), dat in 2019 werd bijgewerkt (13,14), beveelt bij alle mensen met type 2-diabetes meer lichaamsbeweging aan om de glykemiecontrole te verbeteren. Een breed gamma aan bewegingsvormen, waaronder recreatieve activiteiten (bijvoorbeeld wandelen, zwemmen, tuinieren, joggen, tai chi en yoga), kan het HbA1c-niveau aanzienlijk verlagen. De combinatie van dieetaanpassing om gewichtsverlies te bekomen en lichaamsbeweging verbetert de hyperglykemie en vermindert de cardiovasculaire risicofactoren meer dan dieetinterventies of lichaamsbeweging alleen. Dat wordt ondersteund door Canadese klinische praktijkrichtlijnen (15). Bij type 1-diabetes wordt, zoals voorgesteld door NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (16), lichaamsbeweging aanbevolen om het cardiovasculaire risico te verminderen. Geen van de richtlijnontwikkelaars noemt specifiek fietsen om dit doel te bereiken.

Besluit van Minerva

De resultaten van deze cohortstudie tonen dat fietsen geassocieerd is met een lager risico van globale en cardiovasculaire mortaliteit bij mensen met diabetes, rekening houdend met andere vormen van lichaamsbeweging en risicofactoren. Studies met herhaalde evaluaties van de fietsactiviteit en de registratie van fietsgerelateerde ongevallen zijn nodig om de dosis-responsrelatie tussen fietsen en mortaliteit nader te bepalen. We moeten rekening houden met de methodologische beperkingen van deze studie, die in feite een post-hocanalyse is van een prospectief cohort met gebreken (bijvoorbeeld het niet identificeren van de diabetestypes) en potentiële bias (bijvoorbeeld ontbrekende gegevens). De verkregen resultaten moeten worden geverifieerd door nieuwe ad-hocstudies.

Referenties

1. Wens J. Sporten verbetert de HbA1c bij patiënten met type 2-diabetes mellitus? Minerva bondig 28/09/2011.
2. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2253-62. DOI: 10.1001/jama.2010.1710
3. Thibaut R. Type 2-diabetes: de werkzaamheid van interventies die fysieke oefeningen promoten. Minerva bondig 15/09/2013.

4. Avery L, Flynn D, Van Wersch A. Changing physical activity behavior in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of behavioral interventions. *Diabetes Care* 2012;35:2681-9. DOI: 10.2337/dc11-2452
5. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1285. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.3130
6. Wens J. Heeft een intensieve leefstijlaanpassing een gunstig cardiovasculair effect bij type 2-diabetespatiënten? *Minerva bondig* 15/03/2014.
7. 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
8. Chevalier P. Langdurige remissie van type 2-diabetes mellitus met een intensief gewichtscontroleprogramma. *Minerva* 2019;18(5):57-61.
9. 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
10. Vanhaeverbeek M. Wat is na 2 jaar het vervolgeffect op de remissie van diabetes van een intensief afslankprogramma met behulp van caloriearme diëtetiek bij patiënten met type 2-diabetes in de eerste lijn? *Minerva bondig* 15/04/2020.
11. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344-55. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30068-3
12. Ried-Larsen M, Rasmussen MG, Blond K, et al. Association of cycling with all-cause and cardiovascular disease mortality among persons with diabetes: the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *JAMA Intern Med* 2021;181:1196-205. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.3836
13. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669-701. DOI: 10.2337/dci18-0033
14. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487-93. DOI: 10.2337/dci19-0066
15. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines: Key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2019;65:14-24.
16. Amiel SA, Pursey N, Higgins B, Dawoud D, Guideline Development Group. Diagnosis and management of type 1 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015;351:h4188. DOI: 10.1136/bmj.h4188