

# Uitkomsten op lange termijn van medicamenteuze en levensstijlinterventies versus bariatrische heelkunde bij type 2-diabetes

## Referentie

Courcoulas AP, Patti ME, Hu B, et al. Long-term outcomes of medical management vs bariatric surgery in type 2 diabetes. JAMA 2024;331:654-64. DOI: 10.1001/jama.2024.0318

## Duiding

Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is op lange termijn het effect op glykemiecontrole en veiligheid van bariatrische heelkunde versus medicamenteuze en levensstijlinterventies bij patiënten met type 2-diabetes?

## Achtergrond

Voorkomen van cardiovasculaire complicaties bij type 2-diabetes is een belangrijke doelstelling van de behandeling (1). Het terugdringen van overgewicht en het verlagen van HbA1c, bloeddruk en lipiden zijn de intermediaire parameters die men hierbij moet opvolgen. Bariatrische heelkunde is geïndiceerd voor obesitas met een BMI >40 of met een BMI >35 in combinatie met een aan obesitas gebonden comorbiditeit zoals type 2-diabetes. In Minerva rapporteerden we herhaaldelijk over de gunstige en ongunstige effecten van bariatrische heelkunde, zowel op korte als op lange termijn (2-15). Zo kwamen we na de bespreking van een systematische review tot het besluit dat bariatrische heelkunde doeltreffend is voor de behandeling van ernstige obesitas (BMI >40 of >35 met comorbiditeit) zowel op gebied van gewichtsreductie als op gebied van remissie van comorbiditeit (10,11). Uit een eerdere studie bleek ook dat naarmate de periode na de ingreep langer wordt de initieel spectaculaire verbeteringen gradueel afnemen, maar dat er zelfs na 10 jaar opvolging een gunstig effect blijft bestaan (2,3). De licht verhoogde postoperatieve mortaliteit, het aantal postoperatieve complicaties (inclusief psychische) en het aantal heringrepen nopen echter tot voorzichtigheid, goede voorbereiding en opvolging van de ingreep (10,11). De kennis over de langetermijneffecten van bariatrische heelkunde specifiek bij patiënten met type 2-diabetes is eerder beperkt. Na een 24 maanden durende follow-up van een unicenter gerandomiseerde studie met methodologische tekortkomingen bleek bariatrische heelkunde effectiever te zijn dan een optimale medische behandeling voor het bereiken van remissie van albuminurie en chronische nierinsufficiëntie stadia G1 tot G3 en A2 tot A3 bij matig obese patiënten met type 2-diabetes (14,15). In 2024 verschenen de resultaten van een opvolgstudie na 12 jaar van vier gerandomiseerde gecontroleerde studies die specifiek zijn uitgevoerd bij patiënten met type 2-diabetes en een BMI tussen 27 en 45 kg/m<sup>2</sup> (16).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- personen tussen 18 en 65 jaar oud, met type 2-diabetes, een BMI tussen 27 en 45 kg/m<sup>2</sup>, die hadden deelgenomen aan één van de vier geïncloseerde RCT's (17-20)
- van 305 deelnemers die de oorspronkelijke studies beëindigd hadden werden er 262 (86%) langdurig opgevolgd; hun gemiddelde leeftijd bij inclusie in de oorspronkelijke studies was 49,9 (SD 8,3) jaar, de gemiddelde BMI 36,4 (SD 3,5) kg/m<sup>2</sup> waarvan 36,6% met een BMI <35 kg/m<sup>2</sup>; 68,3% was vrouw; 31% zwart en 67,2% was blank.

## Onderzoeksoepzet

Observationele opvolgstudie van 4 RCT's met gepoolde analyse

- de oorspronkelijke unicenter RCT's werden uitgevoerd tussen mei 2007 en augustus 2013 en randomiseerden de deelnemers tussen een groep die een medicamenteuze en levensstijlinterventie kreeg en een groep die 1 van de volgende 3 bariatrische heelkundige ingrepen onderging: Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomie, aanpasbare maagband
- na het beëindigen van de RCT volgde men de gerandomiseerde patiënten gedurende minstens 7 jaar en maximaal 12 jaar verder op tot juli 2022.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: het verschil tussen beide groepen in procentuele verandering van HbA1c tussen de randomisatie en 7 jaar opvolging (voor alle patiënten) of 12 jaar opvolging (voor sommige patiënten)
- secundaire uitkomstmaten: verschil tussen beide groepen in verandering van HbA1c, het bereiken van een HbA1c <7,0% en remissie van type 2-diabetes (HbA1c <6,5% zonder gebruik van antidiabetica gedurende ten minste 3 maanden); alsook in verandering van gewicht, BMI, bloeddruk, medicatiegebruik, majeure cardiovasculaire gebeurtenissen en microvasculaire complicaties, ongewenste effecten
- intention-to-treatanalyse.

## Resultaten

- de mediane follow-up bedroeg 11 jaar; tijdens deze follow-up onderging 25% van de deelnemers in de medicamenteuze/levensstijlgroep alsnog bariatrische heelkunde
- voor de primaire uitkomstmaat: na 7 jaar opvolging was het HbA1c in de medicamenteuze/levensstijlgroep gedaald van gemiddeld 8,2% naar 8% (daling van -0,2% met 95% BI van -0,5% tot 0,2%) terwijl het HbA1c in de bariatrische heelkundegroep gedaald was van 8,7% naar 7,2% (daling van -1,6% met 95% BI van -1,8% tot -1,3%); dat kwam neer op een verschil tussen beide groepen van -1,4% (95% BI van -1,8% tot -1,0%;  $p < 0,001$ ) na 7 jaar opvolging ( $n=262$ ) en van -1,1% (95% BI van -1,7% tot -0,5%;  $p=0,002$ ) na 12 jaar opvolging ( $n=130$ ) in het voordeel van de bariatrische heelkundegroep
- voor de secundaire uitkomstmaten:
  - meer remissie van diabetes na bariatrische heelkunde versus medicamenteuze/levensstijlinterventie na 7 jaar (18,2% versus 6,2%; OR 3,4 met 95% BI van 1,3 tot 9,2;  $p=0,02$ ) en na 12 jaar (12,7% versus 0,0%;  $p < 0,001$ )
  - minder gebruik van antidiabetica (vooral van insuline) na bariatrische heelkunde versus medicamenteuze/levensstijlinterventie na 7 jaar ( $p < 0,001$ )
  - 2,7% van de deelnemers in de medicamenteuze/levensstijlgroep en 14,4% in de bariatrische heelkundegroep bereikte na 7 jaar een BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>; na 12 jaar ging het respectievelijk om 0% en 15,3%
  - zowel na 7 jaar als na 12 jaar zag men een statistisch significante sterkere toename van HDL-cholesterol en daling van triglyceriden in de bariatrische heelkundegroep versus de medicamenteuze/levensstijlgroep
  - in beide groepen stelde men 4 sterfgevallen vast en waren er geen verschillen in majeure cardiovasculaire gebeurtenissen
  - anemie, fracturen en gastro-intestinale ongewenste effecten kwamen vaker voor na bariatrische heelkunde.

## Besluit van de auteurs

Na 7 tot 12 jaar follow-up hadden personen die oorspronkelijk gerandomiseerd waren om bariatrische heelkunde te ondergaan een superieure glykemiecontrole met minder gebruik van diabetesmedicatie en was het percentage diabetesremissie hoger in vergelijking met personen die een medicamenteuze/leefstijlinterventie kregen.

### **Financiering van de studie**

ARMMS-T2D wordt ondersteund door een samenwerkingsovereenkomst van het Nationaal Instituut voor Diabetes en Spijsvertering en Nierziekten (NIDDK).

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Alle auteurs hebben geld ontvangen van verschillende farmaceutische bedrijven en sommigen van de sponsor NIDDK.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Het gaat hier om een observationele opvolgstudie van 4 open-label RCT's. De gebruikte medicatie en de levensstijlinterventies in deze studies waren echter niet identiek. Bovendien werden de levensstijladviezen niet meer herhaald in de observationele fase. Hierdoor is het mogelijk dat het volhouden van voedingsadviezen en fysieke inspanningen afhankelijk is van het gepercipieerde gunstige effect. Dat maakt het moeilijk om de gevonden resultaten te extrapoleren.

Tijdens de opvolgstudie was er geen studie-uitval maar switchten 25% van de deelnemers in de medicatie/levensstijlgroep wel naar chirurgie (eenzijdige cross-over). Om na te gaan of dit invloed had op de resultaten werd een sensitiviteitsanalyse per protocol uitgevoerd. Het verschil in daling van HbA1c tussen beide groepen na 7 jaar (-1,5% met 95% BI van -2,1% tot -0,9%;  $p < 0,001$ ) was nauwelijks verschillend met de primaire analyse (zie *samenvatting*).

Het aantal deelnemers in de medicatie/levensstijlgroep was de helft van het aantal deelnemers in de bariatrische heelkundegroep. Dat komt omdat men in sommige RCT's een medicatie/levensstijlgroep vergeleek met twee chirurgiegroepen, die men vervolgens samenvoegde in de observationele fase. Deze ongelijkheid tussen beide onderzoeksgroepen vermindert de power van de studie in vergelijking met een studie waarbij de controlegroep evenveel deelnemers zou hebben als de interventiegroep. Een specifieke powerberekening werd niet uitgevoerd voor deze observationele opvolgstudie. De power van deze studie was mogelijk niet sterk genoeg om verschillen tussen de verschillende chirurgische methodes te detecteren of om de effecten op ernstige complicaties zoals majeure cardiovasculaire en microvasculaire aandoeningen, kanker en sterfte te beoordelen.

### **Beoordeling van de resultaten**

Deze observationele opvolgstudie focust op een intermediaire primaire uitkomstmaat, namelijk de verbetering van HbA1c bij type 2-diabetes. De statistisch significante winst in de bariatrische heelkundegroep wordt kleiner vanaf 7 jaar opvolging. Een verdere opvolging is dus zeker aangewezen om het effect op een nog langere termijn te kunnen beoordelen. Het aantal deelnemers met remissie van type 2-diabetes (secundaire uitkomstmaat in deze studie) is eigenlijk een klinisch relevantere uitkomstmaat, waarbij eveneens een gunstig effect voor bariatrische heelkunde kon aangetoond worden. Ook sterfte en cardiovasculaire gebeurtenissen werden opgevolgd maar hier kon men geen verschillen vaststellen. Het aantal deelnemers was echter te klein om hierover iets te kunnen besluiten. Wel werd een hogere kans op abdominale pijn (22,3% versus 10,4%), dysfagie (7,2% versus 0%), dumping syndroom (4,8% versus 0%), ferriprievie anemie (12% versus 3,1%) en fracturen (13,3% versus 5,2%) vastgesteld in de bariatrische heelkundegroep. Een hoger fractuurrisico met bariatrische heelkunde werd reeds beschreven in Minerva (12,13). In de bariatrische heelkundegroep was er ook een hogere kans op gal en/of nierstenen. Er was daarentegen geen tekort aan vitamine B<sub>12</sub>, calcium en vitamine D. Het standaard toedienen van specifieke vitaminen via supplementen na bariatrische heelkunde kan hier een verklaring voor zijn.

Bij de interpretatie van de resultaten moeten we ook rekening houden met het feit dat de deelnemers aan deze studie een slecht geregelde diabetes (gemiddelde HbA1c van 8,5%) hadden gedurende een gemiddelde periode van 8 jaar. In de groep met een recent ontstane diabetes en een matige ontregeling van de glykemie zag men een gunstiger effect van medicatie en levensstijlveranderingen op korte termijn (na 1 en 2 jaar) (21-24). Misschien moet er dus nog meer ingezet worden op een

vroegtijdige aanpak van een ontregelde glykemie, vooral door aanpassing van de levensstijl, om heelkunde zoveel mogelijk te vermijden.

Na 7 jaar opvolging zag men geen verschil in de resultaten op de primaire uitkomstmaat tussen de Roux-en-Y gastric bypass en de sleeve gastrectomie. Er was wel een minder gunstige verbetering van HbA1c voor de aanpasbare maagband ten opzichte van de Roux-en-Y gastric bypass en de sleeve gastrectomie. Hieruit zouden we kunnen besluiten dat de winst van een aanpasbare maagband op HbA1c waarschijnlijk niet klinisch relevant is ten opzichte van medicatie en levensstijlaanpassing. De GLP-1-analogen verwerven stilaan hun plaats als behandeling van type 2-diabetes gecombineerd met obesitas. In deze studie zien we een toename in het gebruik van GLP-1-analogen, dat bovendien op alle meetmomenten statistisch significant hoger is in de medicatie/levensstijlgroep. In deze laatste groep is het aantal gebruikers van GLP-1-analogen zeer hoog in het eerste jaar na de randomisatie (ongeveer 59%) om dan terug te zakken tot iets hoger dan het baseline gebruik (ongeveer 37%). In de bariatrische heelkundegroep is het GLP-1-agonist gebruik laag in het eerste jaar na de randomisatie (ongeveer 5%) om dan gradueel terug te stijgen tot men na 12 jaar het baseline gebruik (ongeveer 27%) opnieuw bereikt. De onderzoekers voerden geen specifieke subgroepanalyse uit om de verschillen in GLP-1-gebruik in rekening te brengen. Er werd wel een subgroepanalyse uitgevoerd waarbij de deelnemers met een baseline BMI <35 vergeleken werden met deelnemers die een baseline BMI >35 hadden. Hierbij viel op dat de winst in HbA1c niet verschilde voor beide groepen. Paradoxaal was de winst in percentage gewichtsreductie significant groter in de lage BMI-groep. Dat kunnen we echter niet extrapoleren naar de situatie in België waar je als type 2-diabetespatiënt niet in aanmerking komt voor bariatrische heelkunde met een BMI <35.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De Belgische richtlijn Diabetes mellitus type 2 geeft volgend advies aangaande bariatrische heelkunde: overweeg bariatrische heelkunde bij volwassenen met een BMI >35 én diabetes mellitus type 2, vooral als de diabetes of geassocieerde comorbiditeit moeilijk te controleren zijn met leefstijladviezen en medicatie (GRADE 2B) (1). Multidisciplinair overleg is noodzakelijk voor het afwegen van voor- en nadelen bij elke individuele patiënt (GPP). In de eerste plaats worden volgende voedings- en bewegingsadviezen gegeven:

- verwijst elke persoon met type 2-diabetes naar een diëtist voor gepersonaliseerd voedingsadvies (GRADE 1A)
- moedig patiënten met overgewicht aan om minstens 5 tot 10% van hun lichaamsgewicht te verliezen (GRADE 1A)
- adviseer en ondersteun alle personen met diabetes om fysiek actief te zijn (GRADE 1A).

## **Besluit van Minerva**

Deze methodologisch correct uitgevoerde opvolgstudie van 4 open-label RCT's met pooling van de resultaten toont aan dat bariatrische heelkunde na 7 tot 12 jaar een gunstig effect heeft op glykemie en diabetesremissie vergeleken met diabetesmedicatie en levensstijlinterventies bij personen met een gemiddelde BMI van 36 kg/m<sup>2</sup> en reeds lang bestaande en ontregelde type 2-diabetes. Wel moet er rekening gehouden worden met ongewenste effecten van bariatrische heelkunde op korte en lange termijn zoals maagdarmklachten, anemie en een hogere kans op fracturen.

**Referenties** zie website.