



### Effect na 15 jaar van leefstijlaanpassingen of metformine op de ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus?

#### Referentie

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.

#### Duiding

Johan Wens, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen

De oorspronkelijke Diabetes Prevention Program (DPP)-studie liep van 1996 tot 2001 en vergeleek in een placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoeksdesign het effect van intensieve leefstijlaanpassingen of metformine 850 mg tweemaal per dag versus placebo bij personen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van type 2-diabetes. De leefstijlaanpassingen bestonden uit laagcalorische, vetarme voeding en fysieke activiteit met matige inspanning, zoals flink wandelen gedurende minstens 150 minuten per week. Inclusiecriteria voor deze studie waren: >25 jaar met een nuchtere glykemie tussen 95 en 125 mg/dl, een gestoorde glucosetolerantie (glykemie twee uur na orale inname van 75 g glucose tussen 140 en 199 mg/dl) en een BMI >24 kg/m<sup>2</sup>. Na drie jaar was zowel het aantal nieuwe gevallen van metabool syndroom als het aantal bestaande gevallen gereduceerd. Metformine tweemaal daags 850 mg had een zelfde effect, maar minder sterk dan de leefstijlaanpassingen (1-3).

Op het einde van de studie werd de blinding opgegeven en kregen alle deelnemers een leefstijlinterventie in groep aangeboden. Van de oorspronkelijke onderzoeksgroep werden 2776 (88%) overlevenden gedurende 12 jaar verder opgevolgd in een intention-to-treat-model op basis van de oorspronkelijke randomisatie. Tijdens deze opvolgstudie (4) kregen alle deelnemers driemaandelijks een leefstijlsessie in groep aangeboden. De originele leefstijlgroep kreeg daarnaast tweemaal per jaar een individuele boostsessie in verband met leefstijlmaatregelen en de metforminegroep kreeg metformine op een niet-geblindeerde manier verder voorgeschreven. Als primaire uitkomstmaat werd gekeken naar het ontstaan van type 2-diabetes mellitus en een samengestelde uitkomstmaat van nefropathie, neuropathie en retinopathie.

Over de volledige studieperiode van 15 jaar bedroeg de gemiddelde jaarlijkse incidentie van type 2-diabetes 7% in de placebogroep, 5,7% in de metforminegroep en 5,2% in de leefstijlgroep. De cumulatieve incidentie van type 2-diabetes op het einde van de opvolgperiode was 55% in de leefstijlgroep, 56% in de metforminegroep en 62% in de placebogroep. Dat betekent dus dat er 14 mensen met hoog risico op type 2-diabetes gedurende 15 jaar behandeld dienen te worden met leefstijladviezen om 1 nieuw geval van diabetes te voorkomen; 16 mensen dienen behandeld te worden met metformine om hetzelfde doel te bereiken. In vergelijking met de placebogroep was de incidentie van type 2-diabetes 27% (HR 0,73 met 95% BI van 0,65 tot 0,83; p<0,0001) lager in de leefstijlgroep en 18% (HR 0,82 met 95% BI van 0,72 tot 0,93; p<0,001) lager in de metforminegroep. De verschillen tussen de groepen werden wel kleiner met de tijd (ter vergelijking, op het einde van de DPP-studie zag men na 3 jaar een daling van 58% in de leefstijlgroep en van 31% in de metforminegroep). De afname van het verschil over de tijd is vooral te wijten aan een graduele daling van de incidentie in de metformine- en de placebogroep (grootste effect bij het begin van de interventie) terwijl de incidentie vrij constant bleef in de leefstijlgroep. Deze vaststelling zou de meerwaarde van leefstijlinterventies kunnen onderbouwen.

Er was geen statistisch significant verschil in prevalentie van de samengestelde uitkomstmaat voor micro-vasculaire complicaties tussen de verschillende behandelingsgroepen. Een tekort aan power of een onvoldoende lange follow-up zou deze vaststelling kunnen verklaren. Bij de vrouwelijke deelnemers (n=1887) zag men echter wel statistisch significant minder micro-vasculaire uitkomsten in de leefstijlgroep (8,7% met 95% BI van 7,4 tot 10,2) versus de placebogroep (11% met 95% BI van 9,6 tot 12,6) (daling met 21%; p=0,03), alsook versus de metforminegroep (11,2% met 95% BI van 9,7 tot 12,9) (daling met 22%; p=0,02). Dit vraagt om verder onderzoek. Het feit dat men 28% minder micro-vasculaire uitkomsten zag bij deelnemers die geen versus wel type 2-diabetes

hadden ontwikkeld (RR 0,72 met 95% BI van 0,63 tot 0,83;  $p < 0,0001$ ) onderbouwt het belang van diabetespreventie.

## Besluit

Uit deze niet-geblindeerde opvolgstudie van een oorspronkelijke RCT kunnen we besluiten dat zowel leefstijlaanpassingen als een behandeling met metformine significant het ontstaan van type 2-diabetes mellitus over 15 jaar doet verminderen bij personen met een hoog risico op de ontwikkeling van type 2-diabetes mellitus. De resultaten van de opvolgstudie suggereren een meerwaarde van leefstijlinterventies op lange termijn om type 2-diabetes mellitus te voorkomen. Ook zag men bij vrouwen een statistisch significante afname van micro-vasculaire complicaties met leefstijlinterventies.

## Referenties

1. 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.
2. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
3. Wens J. Effect van metformine en leefstijlinterventies op 'metabool syndroom'. *Minerva* 2006;5(2):23-6.
4. 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.