



Het langetermijneffect van leefstijlinterventies bij personen met prediabetes

Referentie

Yu L, Wang J, Gong Q, et al. Influence of a diet and/or exercise intervention on long-term mortality and vascular complications in people with impaired glucose tolerance: Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetes Obes Metab* 2024;26:1188-96. DOI: 10.1111/dom.15413

Duiding

Nena Van Hemelryck, diëtist
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het langetermijneffect van dieet- en/of beweeginterventies op (cardiovasculaire-) mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen en microvasculaire complicaties bij personen met prediabetes?

Achtergrond

Prediabetes wordt gekenmerkt door een verhoogde nuchtere glycemie zonder dat men aan de diagnostische criteria van diabetes voldoet (1). Naar verwachting zal de wereldwijde prevalentie van prediabetes bij personen tussen 20 en 79 jaar stijgen van 9,1% (464 miljoen) in 2021 tot 10,0% (638 miljoen) in 2045 (2). Behalve een verhoogd risico van progressie naar type 2-diabetes zouden personen met prediabetes ook een verhoogde kans hebben van cardiovasculaire aandoeningen en vroegtijdig overlijden (3). Vandaar het belang van preventie voor deze populatie. Eerder bespraken we in Minerva de follow-up van de Da Qing Diabetes Prevention Study (DPS)-studie (4,5). Bij deelnemers met prediabetes die hun dieet aanpasten en meer bewogen in het kader van een zes jaar durende multicenter open-label RCT (6) kon men na een extra follow-up van 14 jaar aantonen dat het ontstaan van type 2-diabetes werd uitgesteld in vergelijking met een controlegroep (4,5). Ook in een andere, tevens door Minerva gedeelde niet-geblindeerde opvolgstudie van een RCT, de Diabetes Prevention Program (DPP)-studie, zag men dat zowel leefstijlaanpassingen als een behandeling met metformine het ontstaan van type 2-diabetes over 15 jaar deed afnemen bij personen met een hoog risico van type 2-diabetes (7,8). Een recente systematische review bevestigde deze resultaten (9). In een andere opvolgstudie van de Da Qing DPS-studie werd nagegaan of de intensieve dieet- en/of beweeginterventie ook (cardiovasculaire) mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen en microvasculaire complicaties kan voorkomen (10).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- in 1986 werden in 33 gezondheidscentra in de Chinese stad Da Qing 110 660 volwassenen (vanaf 25 jaar) gescreend op diabetes mellitus via de bepaling van de glycemie 2 uur na de inname van een standaardontbijt, gevolgd door een 75 g orale glucosetolerantietest (OGTT) (volgens de WHO-criteria 1985); uiteindelijk includeerde men 577 personen met een gestoorde glucosetolerantietest; de gemiddelde leeftijd was 44,4-46,6 jaar, er waren 47-59% mannen en de gemiddelde BMI bedroeg 25,3 tot 26,2 kg/m².

Onderzoeksopzet

- de Da Qing DPS-studie is een *clustergerandomiseerde RCT* met vier studiearmen:

- alleen dieetinterventie: caloriereductie (tot 25-30 kcal/kg lichaamsgewicht per dag voor personen met een BMI <25kg/m² of tot het bereiken van een gewichtsverlies van 0,5 tot 1 kg per maand teneinde een BMI van 23 kg/m² te bereiken voor personen met een BMI ≥25 kg/m²) en verhoogde consumptie van groenten en beperking van suiker- en alcoholinname; met eenmalige individuele counseling gevolgd door counseling in groepssessies (wekelijks gedurende de eerste maand, maandelijks gedurende de volgende 3 maanden en driemaandelijks voor de resterende studieduur)
- alleen beweeginterventie: toename van fysieke activiteit met minstens 1 unit per dag, individueel afgestemd op leeftijd, comorbiditeit en voorkeur; met counseling in groepssessies
- combinatie van dieet- en beweeginterventie
- controlegroep: algemene informatie over voeding en beweging, zonder individuele instructies, tijdens een jaarlijkse sessie van 2 uur
- na een periode van 6 jaar worden de deelnemers gedurende 30 jaar verder opgevolgd in een prospectieve cohortstudie
 - 261 deelnemers overleden en 36 deelnemers waren lost to follow-up; de gemiddelde leeftijd van de 279 overgebleven deelnemers was 70 tot 72 jaar, er waren 26 tot 47% mannen, de gemiddelde BMI bedroeg 24,3 tot 24,9 kg/m² en de gemiddelde HbA1c 7,4 tot 7,9%; er waren geen statistisch significante verschillen in het aantal overgebleven deelnemers per studiearm, noch in leeftijd, geslacht, BMI, bloeddruk, gebruik van antihypertensiva, hypolipemiërende medicatie en glycemieverlagende medicatie tussen de studiearmen.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van type 2-diabetes mellitus
- secundaire uitkomstmaten:
 - globale mortaliteit
 - cardiovasculaire gebeurtenissen (myocardinfarct, plotse dood, ziekenhuisopname wegens hartfalen of beroerte)
 - cardiovasculaire mortaliteit (sterfte veroorzaakt door myocardinfarct, plotse dood, hartfalen of beroerte)
 - samengestelde uitkomstmaat van microvasculaire complicaties: retinopathie (blindheid door aandoening van de retina, proliferatieve retinopathie, fotocoagulatie), nefropathie (eindstadium renale ziekte, dood door chronische nierziekte, nierdialyse, niertransplantatie) en neuropathie (huidulcera, gangreen of amputatie onderste ledematen)
- follow-up via interviews, klinische onderzoeken en raadplegen van medische dossiers door geblindeerde onderzoekers.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat na 30 jaar (zijn in een andere publicatie gerapporteerd (11)): personen die de dieet- en/of beweeginterventie hadden gekregen ontwikkelden ongeveer 4 jaar later type 2-diabetes dan de controlegroep (mediaan 3,96 jaren met 95% BI van 1,25 tot 6,67; p=0,0042)
- van de secundaire uitkomstmaten na 30 jaar (zijn in de huidige publicatie gerapporteerd) (*zie tabel*):
 - in vergelijking met de controlegroep zag men een statistisch significante daling van de globale mortaliteit, de cardiovasculaire mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen met de dieetinterventie en de combinatie van dieet- en beweeginterventie
 - voor de combinatie van dieet- en beweeginterventie zag men ook een significante daling van het samengestelde eindpunt van retinopathie, nefropathie en neuropathie
 - er werden geen statistisch significante verschillen gezien tussen de beweeginterventie en de controlegroep.

Tabel. Cumulatieve incidentie van globale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire gebeurtenissen en samengesteld eindpunt van retinopathie, nefropathie en neuropathie na een follow-up van 30 jaar van de oorspronkelijke studie-armen van de Da Qing-studie; met relatieve verschillen (HR's) tussen de dieetinterventie, de beweginginterventie, de dieet + beweginginterventie versus de controlegroep.

	Controle (n=135)	Dieetinterventie (n=135)	Beweginginterventie (n=144)	Dieet + beweginginterventie (n=126)
Globale mortaliteit	CI: 56,26 (47,42- 64,18)	CI: 46,35 (37,73- 54,52) HR: 0,77 (0,61- 0,97) p=0,026	CI: 49,08 (40,66- 56,97) HR: 0,81 (0,63-1,04) p=0,092	CI: 40,31 (31,69- 48,75) HR: 0,64 (0,48-0,84) p=0,002
Cardiovasculaire mortaliteit	CI: 35,32 (26,37- 44,20)	CI: 25,49 (17,7- 33,95) HR: 0,67 (0,46- 0,97) p=0,032	CI: 29,34 (21,56- 37,55) HR: 0,80 (0,51-1,24) p=0,313	CI: 21,66 (14,31- 30,02) HR: 0,54 (0,30-0,97) p=0,038
Cardiovasculaire gebeurtenissen	CI: 66,52 (57,03- 74,38)	CI: 54,13 (44,51- 62,79) HR: 0,72 (0,59- 0,998) p=0,028	CI: 54,46 (45,42- 62,64) HR: 0,81 (0,61-1,06) p=0,128	CI: 49,71 (40,08- 58,60) HR: 0,68 (0,52-0,90) p=0,007
Samengesteld eindpunt van retinopathie, nefropathie en neuropathie	CI: 34,04 (24,51- 43,80)	CI: 24,29 (16,35- 33,09) HR: 0,69 (0,44- 1,06) p=0,088	CI: 30,32 (21,55- 39,53) HR: 0,80 (0,50-1,29) p=0,358	CI: 20,00 (12,57- 28,68) HR: 0,48 (0,32-0,74) p=0,001

CI = cumulatieve incidentie (95% betrouwbaarheidsinterval); HR = hazard ratio

Besluit van de auteurs

Een dieetinterventie en een gecombineerde dieet + beweginginterventie waren statistisch significant geassocieerd met een verlaagd risico van globale en cardiovasculaire mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen bij personen met prediabetes, terwijl dit bij een beweginginterventie niet kon worden vastgesteld. Dit suggereert dat dieetgerelateerde interventies een mogelijk betrouwbaardere invloed hebben op vasculaire complicaties en sterfte op lange termijn.

Financiering van de studie

De studie werd ondersteund door de 'National High Level Hospital Clinical Research Funding'.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflicten.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Een van de methodologische sterktes van deze observationele longitudinale cohortstudie is dat men erin slaagde om na een follow-up van 30 jaar de lost to follow-up van de initiële deelnemers van zowel controlegroep, dieetgroep, beweginggroep als dieet + beweginggroep beperkt te houden. De follow-upratio van 94% was dus uitzonderlijk hoog zonder statistisch significant verschil tussen de studie-armen. Evenmin waren er na 30 jaar statistisch significante verschillen tussen de oorspronkelijke onderzoeksgroepen voor enkele belangrijke cardiovasculaire risicofactoren, zoals

leeftijd, geslacht, hypertensie, hyperlipidemie. Maar dit sluit niet uit dat de gevonden resultaten op vlak van (cardiovasculaire) mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen mogelijk beïnvloed zijn door andere factoren zoals rookgedrag of comorbiditeit. Deze zijn door de onderzoekers van deze opvolgstudie niet nagevraagd waardoor men kan hiervoor dus niet kon corrigeren.

Een andere methodologische tekortkoming met betrekking tot causale gevolgtrekking is dat men ondanks het behouden van de initiële clustergerandomiseerde indeling niet weet hoe lang de verschillende deelnemers tijdens de opvolgstudie de toegewezen interventies zijn blijven toepassen. Na de interventiestudie van 6 jaar ontvingen de deelnemers immers geen bijkomende instructies meer en de therapietrouw met betrekking tot de leefstijlinterventies werd na 30 jaar niet nagevraagd. De onderzoekers die betrokken waren bij de opvolging waren wel geblindeerd voor de oorspronkelijke toewijzing van de deelnemers aan een bepaalde studiearm.

Beoordeling van de resultaten

De dieetinterventie en de gecombineerde dieet- en beweeginterventie gingen gepaard met een daling in (cardiovasculaire) mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen. Twee andere RCT's, de FINNISH DPS- en de DPP-studie bij personen met prediabetes konden het positieve effect van een gelijkaardige intensieve dieetinterventie als in de Da Qing-studie na respectievelijk 13 jaar en 21 jaar opvolging niet bevestigen (15,16). Mogelijk kan dit verklaard worden door de kortere duur van de interventie in de FINNISH DPS- en de DPP-studie (3 jaar) ten opzichte van de Da Qing-studie (6 jaar). Het kan ook te maken hebben met de duur van de follow-up. Na 20 jaar zag men ook in de Da Qing-studie nog geen statistisch significant effect op (cardiovasculaire) mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen in de leefstijlgroepen versus de controlegroep (5). Nog een andere verklaring is het feit dat de studie plaatsvond in China. De voedingsgewoonten in China zijn anders dan die in de Westerse landen en dus ook België, wat de extrapoleerbaarheid van de gegeven leefstijlinterventies in het gedrang brengt. Toch sluiten de in de studie gegeven voedingsadviezen goed aan bij de 'Food Based Dietary Guidelines' voor de Belgische bevolking (14), die de basis vormen van voedingsadviezen bij prediabetes: verhoogde consumptie van groenten, een beperking van de suiker- en alcoholinname en een matige caloriebeperking bij deelnemers met overgewicht (BMI ≥ 25 kg/m²) (15,16). Een andere beperking op vlak van extrapolatie is het feit dat men voor de inclusie in de Da Qing-studie gebruik maakte van de WHO-criteria van 1985 voor het stellen van de diagnose prediabetes (17). Deze criteria zijn echter vervangen door de WHO-criteria van 1999 waarbij men de grens voor nuchtere glycemie verlaagde van 140 mg/dl naar 126 mg/dl (18). Verschillende deelnemers zouden daarom nu in de categorie diabetes vallen. Ook de orale glucosetolerantietest (OGTT) wordt in Belgische richtlijnen niet expliciet meer aangeraden omdat deze test omslachtig is, onder strikt gestandaardiseerde voorwaarden dient te verlopen en weinig reproduceerbaar is (1).

Tot slot moeten we nog vermelden dat men met de beweeginterventie alleen geen daling zag van (cardiovasculaire) mortaliteit en cardiovasculaire gebeurtenissen in vergelijking met de controlegroep. Er was globaal wel een positieve tendens. Mogelijk was deze interventie moeilijker te implementeren dan de dieetinterventie.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De Belgische richtlijn voor type 2-diabetes van Domus Medica/SSMG formuleert geen specifieke aanbeveling rond leefstijlinterventies bij patiënten met prediabetes (1). De richtlijn benadrukt impliciet wel het belang ervan door het gebruik van de FINDRISC-score als screeningsinstrument bij asymptomatische volwassenen te adviseren. De FINDRISC omvat: leeftijd, BMI, buikomtrek, gebruik van antihypertensiva, dagelijkse inname van groenten en fruit, dagelijkse fysieke activiteit, familiaal voorkomen van diabetes en een tijdelijk gestoord glucosemetabolisme. Het bevragen van deze risicofactoren biedt volgens de auteurs de mogelijkheid om bij personen met een hoog risico al van start te gaan met leefstijladvies en het correct aanpakken van de cardiovasculaire parameters ondanks een normale glycemie bij bloedafname. Ook de Europese en Amerikaanse richtlijnen pleiten voor leefstijlverandering als eerste maatregel ter preventie van diabetes mellitus bij personen met prediabetes (15,16,19,20).

Besluit van Minerva

Deze observationele follow-up studie van een clustergerandomiseerde RCT met Chinese personen met prediabetes suggereert dat een 6 jaar durende intensieve dieetinterventie en een gecombineerde dieet- en beweeginterventie na 30 jaar het risico van globale en cardiovasculaire mortaliteit en van cardiovasculaire gebeurtenissen reduceert in vergelijking met een controlegroep.

Referenties

1. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica/SSMG* 2015. Bijgewerkt op 19/12/2017.
2. Rooney MR, Fang M, Ogurtsova K et al. Global prevalence of prediabetes. *Diabetes Care* 2023;46:1388-94. DOI: 10.2337/dc22-2376
3. Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresko J, et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia* 2022;65:275-85. DOI: 10.1007/s00125-021-05592-3
4. De Cort P. Het langetermijneffect van leefstijlaanpassingen bij personen met gestoorde glucosetolerantie. *Minerva* 2010;9(3):30-1.
5. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7
6. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1997;20:537-44. DOI: 10.2337/diacare.20.4.537
7. Wens J. Effect na 15 jaar van leefstijlaanpassingen of metformine op de ontwikkeling van type 2 diabetes mellitus? *Minerva Duiding* 18/05/2016.
8. 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
9. Teixeira PP, Zucatti KP, Matzenbacher LS, et al. Long-term lifestyle intervention can reduce the development of type 2 diabetes mellitus in subjects with prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;210:111637. DOI: 10.1016/j.diabres.2024.111637
10. Yu L, Wang J, Gong Q, et al. Influence of a diet and/or exercise intervention on long-term mortality and vascular complications in people with impaired glucose tolerance: Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetes Obes Metab* 2024;26:1188-96. DOI: 10.1111/dom.15413
11. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing diabetes prevention outcome study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:452-61. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2
12. Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish diabetes prevention study (DPS). *Diabetologia* 2013;56:284-93. DOI: 10.1007/s00125-012-2752-5
13. Goldberg RB, Orchard TJ, Crandall JP, et al. Effects of long-term metformin and lifestyle interventions on Cardiovascular events in the diabetes prevention program and its outcome study. *Circulation* 2022;145:1632-41. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056756
14. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor de Belgische volwassen bevolking met een focus op voedingsmiddelen. 2019. Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu.
15. National Institute of Care Excellence. Type 2 diabetes : prevention in people at high risk. Public health guideline [PH38]. NICE 2012. Last updated: 15 September 2017.
16. American Diabetes Association. Prevention or delay of diabetes and associated comorbidities: standards of care in diabetes. *Diabetes Care* 2024;47(Supplement 1):S43-S52. DOI: 10.2337/dc24-S003
17. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985;8:562-7. DOI: 10.2337/diacare.8.6.562
18. World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. 1999.
Url: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66040/?sequence=1>

19. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
20. Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes. *Diabetologia* 2023;66:965-85. DOI: 10.1007/s00125-023-05894-8