

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Deze studie toont aan dat bij kinderen met matig ernstig astma een multifactoriële sanering thuis, bestaande uit voorlichting en maatregelen die blootstelling aan allergenen (huisstofmijt, huisdieren enzovoort) en luchtverontreiniging binnenshuis (passief roken) verminderen, astmasymptomen kunnen reduceren. De haalbaarheid op lange termijn en de kosteneffectiviteit van een dergelijke aanpak is echter nog niet aangetoond. Deze studie wijst nochtans duidelijk op het belang van preventieve maatregelen. De aanpak van matig ernstig allergisch astma op de kinderleeftijd bestaat dus uit een individueel aangepaste onderhoudstherapie met inhalatiecorticosteroiden gecombineerd met preventieve maatregelen, zoals sanering voor specifieke allergenen en vermijden van aspecifieke prikkels zoals sigarettenrook.

De redactie

Literatuur zie p. 31

## Effect van metformine en leefstijlinterventies op 'metabool syndroom'

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.

Duiding: J. Wens

## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is de prevalentie van het metabool syndroom? Wat is het effect van metformine of intense leefstijlaanpassingen versus placebo op de incidentie van het metabool syndroom?

### Achtergrond

Het metabool syndroom wordt gedefinieerd als een combinatie van risicofactoren, geassocieerd met insulineresistentie en een verhoogd risico op cardiovasculair lijden en diabetes. Het verband met gestoorde glucosetolerantie of gestoorde nuchtere glykemie blijft echter onduidelijk. Evenmin is bekend in welke mate preventie of behandeling van metabool syndroom door leefstijlaanpassingen of door medicatie het cardiovasculaire risico van patiënten met een gestoorde glucosetolerantie kan reduceren.

### Bestudeerde populatie

Via screening in de bevolking rekruteerde men personen met een verhoogd risico op diabetes. Personen ouder dan 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 BMI >24 kg/m<sup>2</sup> werden geïncludeerd. Exclusiecriteria waren: recent myocardinfarct, coronair lijden, ernstige ziekte, diabetes, medicatie die de glucosetolerantie vermindert en triglyceriden >600 mg/dl. Van de 3 234 deelnemers voldeed 53% aan de definitie van 'metabool syndroom'; dit percentage was constant in de verschillende leeftijdsgroepen en beide geslachten. De prevalentie van de risicofactoren was verschillend per geslacht en leeftijdsgroep (zie tabel 1), maar niet in de behandelgroepen. De ernst van het metabool syndroom, uitgedrukt als het aantal aanwezige risicofactoren, was gemiddeld 2,6.

### Onderzoeksopzet

In een multicenter, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden alle deelnemers verdeeld in drie groepen: de eerste groep kreeg intense leefstijlaanpassingen (n=1 079), de tweede groep werd behandeld met tweemaal daags 850 mg metformine (n=1 073) en de controlegroep kreeg standaardaanbevelingen in verband met leefstijl (n=1 082). De intense leefstijlaanpassingen bestonden uit een laagcalorische vetarme voeding en fysieke activiteit met matige inspanning, zoals flink wandelen gedurende minstens 150 minuten per week. Het doel was om minstens 7% van het lichaamsgewicht te verliezen en dit vol te houden tot het einde van de studie. Om de drie maanden werd bij alle deelnemers de bloeddruk gemeten, elk halfjaar werd een nuchtere glykemie bepaald en elk jaar werden triglyceriden en buikomtrek gemeten.

### Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was de incidentie van metabool syndroom. Analyse gebeurde volgens intention-to-treat.

### Resultaten

Gemiddeld werden de deelnemers gedurende 3,2 jaar (range 0,04 tot 5,0) gevolgd. Na drie jaar waren er nog 1 921 patiënten (59,4%) in de studie en steeg de prevalentie van metabool syndroom van 55% naar 61% in de placebogroep (p=0,003), van 54% naar 55% in de metforminegroep (p>0,2) en daalde deze van 51% naar 43% in de leefstijlgroep (n<0,001).

### Patiënten zonder metabool syndroom bij aanvang

Na drie jaar hadden in de groep met intense leefstijlaanpassingen versus de metformine- en de placebogroep



minder personen metabool syndroom ontwikkeld (zie tabel 2). Door het aanpassen van de leefstijl verminderde de incidentie van alle risicofactoren van het metabool syndroom, behalve de lage HDL-cholesterol. Met metformine verminderde enkel de buikomtrek en de nuchtere glykemie. Er werden geen belangrijke bijwerkingen genoteerd. Gastro-intestinale bezwaren kwamen frequenter voor in de metforminegroep, terwijl in de leefstijlgroep meer musculoskeletale problemen werden gerapporteerd.

#### Patiënten met metabool syndroom bij aanvang

Na drie jaar beantwoordde in de placebogroep 18% niet meer aan de criteria voor het metabool syndroom, in de metforminegroep 23% en in de leefstijlgroep 38% ( $p < 0,001$ ). Enkel in de leefstijlgroep was er een significant groter effect versus placebo ( $p = 0,002$ ). Zowel metformine als leefstijlaanpassingen verminderden de prevalentie van lage HDL-cholesterol, buikomtrek en nuchtere glucose. Maar intensieve leefstijlaanpassingen reduceerden tevens de prevalentie van hoge bloeddruk en hoog triglyceridengehalte.

Tabel 1: Prevalentie (aantal en percentage) van het metabool syndroom en de verschillende risicofactoren bij aanvang van de studie.

	Totaal	Volgens leeftijd			Volgens geslacht	
		<45 jaar	45–59 jaar	≥60 jaar	Man	Vrouw
Aantal personen	3 234	1 000	1 586	648	1 043	2 191
Metabool syndroom (%)	1 711 (53)	521 (52)	868 (55)	322 (50)	550 (53)	1 161 (53)
Buikomtrek (%) <sup>#</sup>	2 532 (78)	818 (82)	1 240 (78)	474 (73)	656 (63)	1 876 (86)
HDL (%) <sup>*</sup>	1 838 (57)	698 (70)	883 (56)	257 (40)	529 (51)	1 309 (60)
Triglyceriden (%)	1 472 (46)	423 (42)	764 (48)	285 (44)	522 (50)	950 (43)
GNG (%) <sup>*</sup>	1 060 (33)	307 (31)	526 (33)	227 (35)	435 (42)	625 (28)
Bloeddruk (%) <sup>*</sup>	1 460 (45)	310 (31)	740 (47)	410 (63)	569 (55)	891 (41)

\*  $p < 0,05$  voor de vergelijking tussen alle leeftijdsgroepen  
GNG: gestoorde nuchtere glykemie

#### Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat ongeveer de helft van alle deelnemers in deze studie een metabool syndroom had. Bij de overige deelnemers konden zowel leefstijlaanpassingen als metformine de ontwikkeling van een metabool syndroom afremmen.

#### Financiering

'National Institutes of Health', 'National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases', 'Indian Health Service', 'Centres for Disease Control and Prevention', 'American Diabetes Association' en de firma's Bristol-Myers Squibb en Parke-Davis

#### Belangenvermenging

Verantwoordelijken van de 'National Institutes of Health' en de 'Centres for Disease Control and Prevention' namen deel aan de ontwikkeling van de studie-opzet en de rapportering van de resultaten. De andere sponsors waren hier niet bij betrokken. De eerste auteur was consulent bij Sanofi-Aventis en een andere auteur ontving een beurs van Bristol-Myers Squibb.

Tabel 2: Incidentie van het metabool syndroom (MS) in de drie onderzoeksgroepen.

	placebo	metformine	leefstijl
Totaal aantal deelnemers	490	503	530
Aantal deelnemers dat MS ontwikkelt	260 (53%)	236 (47%)	201 (38%)
RRR versus placebo (95% BI)	-	17% (0 tot 31) <sup>#</sup>	41% (28 tot 52) <sup>*</sup>
RRR versus metformine (95% BI)	-	-	29% (13 tot 42) <sup>*</sup>

\*  $p < 0,001$     #  $p = 0,03$     RRR: relatieve risicoreductie

## BESPREKING

#### Methodologische overwegingen

Deze correct opgezette RCT toont het belang van leefstijlinterventies in zowel preventie als behandeling van het metabool syndroom. Maar er zijn enkele methodologische beperkingen. Na drie jaar follow-up is er een aanzienlijke uitval van 40,6%, die echter wel gelijk verdeeld is over de verschillende onderzoeksgroepen (39,28% in de placeboarm, 41,66% in de metforminearm en 40,87% in de intense leefstijlarm). Na één jaar is slechts 5,07% uit de studie gestapt en na twee jaar 6,59%. Waarom er in het derde jaar zo'n grote uitval was, is niet duidelijk. In het artikel is niet precies beschreven hoe de doelstellingen van het leefstijlprogramma werden

bereikt, noch welke inspanningen er noodzakelijk waren om de bereikte resultaten te behouden. Het is dan ook niet mogelijk om na te gaan of deze inspanning extrapolerebaar is naar andere settings. De auteurs geven een uitgebreide en gedetailleerde beschrijving van de verschillende componenten van het metabool syndroom die aanwezig zijn in de geïncludeerde hoogrisicopopulatie van patiënten met gestoorde glucosetolerantie. Er zijn belangrijke verschillen naargelang leeftijd en geslacht (zie tabel 1).

#### Bestaat metabool syndroom eigenlijk?

De prevalentie van metabool syndroom in deze studie bij volwassen Amerikanen met gestoorde glucosetole-

rantie is hoger dan in de 'National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III-studie', waarin bij 33% van de Amerikaanse vijftigplussers met gestoorde glucosetolerantie een metabool syndroom werd vastgesteld<sup>1</sup>. Ze is ook relatief constant in de verschillende leeftijdsgroepen, terwijl in de globale bevolking de prevalentie (22% bij Amerikaanse twintigplussers<sup>2</sup>) eerder leeftijdsafhankelijk blijkt te zijn met toenemende prevalentie in hogere leeftijdsgroepen: 12% bij dertigers; toenemend naar 20% bij veertigers, 35% bij vijftigers en 45% bij 60-plussers<sup>3</sup>. Deze prevalentieberekeningen zijn uiteraard sterk afhankelijk van de diagnostische criteria die men hanteert. Recent nog werden deze aangepast door de 'International Diabetes Federation' (IDF)<sup>4</sup>. Centrale obesitas, gedefinieerd als een buikomtrek  $\geq 94$  cm voor (Europese) mannen en  $\geq 80$  cm voor (Europese) vrouwen, geldt nu als een obligaat criterium. Voor een Amerikaanse populatie worden de waarden van 102 cm (voor mannen) en 88 cm (voor vrouwen) echter behouden. De 'American Diabetes Association' (ADA) heeft zijn diagnostische criteria voor 'prediabetes' eveneens verfijnd en gebruikt nu een nuchter plasmagluucose van  $>5,6$  mmol/l ( $>100$  mg/dl) in plaats van  $>6,2$  mmol/l ( $>110$  mg/dl)<sup>5</sup>. Dit zou in deze studie de prevalentie enigszins wijzigen, maar bij herberekening heeft het weinig impact op de incidentie van het metabool syndroom in de leefstijlinterventiegroep.

Maar de vraag is of metabool syndroom eigenlijk wel bestaat? Recent werd in een gemeenschappelijke verklaring van de 'American Diabetes Association' en de 'International Diabetes Federation' gesteld dat clustering van cardiovasculaire risicofactoren zeker mogelijk is, maar dat het metabool syndroom onnauwkeurig is gedefinieerd, er te weinig zekerheid is over de pathogenese en er nog aanzienlijke twijfel bestaat over de waarde ervan als marker voor cardiovasculair risico. Clinici moeten daarom de afzonderlijke risicofactoren voor cardiovasculair lijden evalueren en behandelen, zonder rekening te houden met een diagnose van 'metabool syndroom' als entiteit<sup>6</sup>.

#### Veelbelovende resultaten

In deze studie bedroeg het risico op het ontstaan van metabool syndroom bij personen met een gestoorde glucosetolerantie die placebo kregen (standaardzorg) na 3,2

jaar 53%, in de metforminegroep 47% en in de leefstijlgroep 37%. Omgerekend betekent dit dat er in vergelijking met placebo (slechts) zeven patiënten met een gestoorde glucosetolerantie gedurende 3,2 jaar moeten worden behandeld met intense leefstijlaanpassingen om één geval van metabool syndroom te voorkomen. Voor metformine is de NNT 16 per 3,2 jaar. Aan het einde van de studie voldeed 18% in de placebogroep, 23% in de metforminegroep en 38% in de leefstijlgroep niet meer aan de criteria voor *metabool syndroom*. Omgerekend betekent dit dat er in vergelijking met placebo (slechts) vijf patiënten met een metabool syndroom gedurende 3,2 jaar moeten worden behandeld met intense leefstijlaanpassingen om één persoon te 'genezen' van metabool syndroom. Twintig van dergelijke patiënten behandelen met metformine leidt tot hetzelfde resultaat. Uit deze studie valt echter niet af te leiden of de uitgevoerde interventies daadwerkelijk resulteerden in minder diabetes en minder cardiovasculair lijden.

#### Dan toch beter leefstijl aanpassen?

Eerder onderzoek toonde aan dat metformine de insulinegevoeligheid kan verbeteren<sup>7</sup>, maar om de insulineresistentie bij obesitas te behandelen is metformine enkel geïndiceerd als het glucosemetabolisme veranderd is of bij een positieve familiale anamnese voor diabetes<sup>8</sup>. Een multifactoriële benadering van het metabool syndroom, waarbij de verschillende componenten medicamenteus worden aangepakt lijkt eveneens mogelijk<sup>9</sup>, maar kosten noch effect hiervan zijn bekend.

In de 'Diabetes Prevention Study'<sup>10</sup> nam het risico op het ontstaan van diabetes bij 522 obese patiënten (gemiddelde BMI 31 kg/m<sup>2</sup>) van middelbare leeftijd (gemiddeld 55 jaar) in de leefstijlgroep over vier jaar af met 58% ( $p < 0,001$ ). Deze reductie was volledig toe te schrijven aan de leefstijlveranderingen. Ook in het 'Diabetes Prevention Program'<sup>11</sup>, waarbinnen deze studie werd uitgevoerd, verminderde een leefstijlinterventie de incidentie van diabetes in een hoogrisicopopulatie. Een recente Cochrane review evalueerde het effect van leefstijlinterventies bij prediabetes<sup>12</sup>. Een kwantitatieve analyse van de 5 168 geïncludeerde patiënten uit negen studies bleef echter beperkt door heterogeniteit van de populaties, settings en interventies.

## BESLUIT



Deze studie van het 'Diabetes Preventie Program' stelt vast dat bij ongeveer de helft van de populatie met gestoorde glucosetolerantie, een metabool syndroom aanwezig is. Door middel van een intensief programma van leefstijlaanpassingen (laagcalorische vetarme voeding en fysieke activiteit met matige inspanning, zoals flink wandelen gedurende minstens 150 minuten per week) was na drie jaar 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. Er bestaat echter nog onduidelijkheid over de waarde van het metabool syndroom als marker voor cardiovasculair risico. De cardiovasculaire risicofactoren die deel uitmaken van de criteria voor metabool syndroom dienen als zodanig te worden aangepakt, en leefstijlaanpassingen spelen hierin een belangrijke rol. Het diagnosticeren van een 'metabool syndroom' heeft momenteel weinig gevolgen voor de klinische praktijk.

## Literatuur

- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-4.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
- [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)
- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S11-4.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289-304.
- Lehtovirta M, Forsen B, Gullstrom M, et al. Metabolic effects of metformin in patients with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2001;18:578-83.
- Iannello S, Camuto M, Cavaleri A, et al. Effects of short-term metformin treatment on insulin sensitivity of blood glucose and free fatty acids. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:8-15.
- Athyros VG, Mikhailidis DP, Elisaf M. Multitargeted treatment for metabolic syndrome. *Annals Online* 2005. <http://www.annals.org/cgi/eletters/142/8/611#1606>.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term non-pharmacological weight loss interventions for adults with prediabetes. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005, Issue 2.

## De rol van vitamine D in fractuurpreventie

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.

Duiding: P. Chevalier



## SAMENVATTING

### Klinische vraag

Wat is het effect van vitamine D-supplementen in de preventie van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen bij bejaarden?

### Achtergrond

In hun negende decade hebben één vrouw op drie en één man op zes een heupfractuur doorgemaakt. In 50% van de gevallen gaat zo'n fractuur gepaard met blijvende functionele beperkingen en in 10 tot 20% overlijdt het slachtoffer binnen het jaar na de fractuur. De financiële kosten zijn aanzienlijk. Preventie van osteoporotische heup- en andere fracturen is daarom belangrijk. Een systematische review van studies over het effect van vitamine D-supplementen ter preventie van heup- of niet-vertebrale fracturen is nog niet uitgevoerd. Er is op basis van een systematische review beperkt bewijs dat calcitriol vertebrale fracturen bij menopauzale vrouwen voorkomt<sup>1</sup>.

### Methode

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

Medline, Embase en de Cochrane Controlled Trials Register (zonder taalrestrictie). Bijkomende studies werden opgespoord via referentielijsten en abstracts bestemd voor de 'American Society for Bone and Mineral Research' en via contacten met experts.

### Geselecteerde studies

Men includeerde gerandomiseerde dubbelblinde studies die het effect onderzochten van vitamine D-supplementen (colecalfiferol, ergocalciferol) met of zonder calciumsupplement versus enkel calcium of placebo in de preventie van heupfracturen en niet-vertebrale fracturen. Enkel studies met een follow-up van ten minste één jaar die minstens één fractuur rapporteerden, werden geselecteerd.

### Bestudeerde populatie

In de geselecteerde studies werden personen opgenomen met een leeftijd  $\geq 60$  jaar. De zeven RCT's die werden geselecteerd in de primaire analyse, includeerden 9 820 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 79 jaar, van wie 68% vrouwen die al dan niet waren geïnstitutionaliseerd. Exclusiecriteria waren: afwezigheid van controlearm, orgaantransplantatie of CVA in de voorgeschiedenis, corticosteroidtherapie, ziekte van Parkinson, instabiele gezondheidstoestand en na dringende hospitalisatie.

### Uitkomstmeting

De primaire uitkomstmaat is het relatieve risico van een eerste heupfractuur of een niet-vertebrale fractuur. De kwaliteit van de studies werd geëvalueerd voor de voornaamste potentiële bias. Een sensibiliteitsanalyse werd uitgevoerd met inclusie van de drie studies die omwille