

Making lifestyle work : long-term effects in the prevention of type 2 diabetes

Citation for published version (APA):

Roumen, C. (2009). *Making lifestyle work : long-term effects in the prevention of type 2 diabetes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20091106cr>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20091106cr](https://doi.org/10.26481/dis.20091106cr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

Gedurende decennia is type 2 diabetes veranderd van een chronische ziekte die voornamelijk bij ouderen voorkwam naar een grootschalige aandoening met een toenemende wereldwijde prevalentie. De belangrijkste factoren die bijdragen aan de epidemie zijn de toename van overgewicht en obesitas en onvoldoende lichamelijke activiteit. Medicijnen kunnen het diabetes risico significant verlagen, maar leefstijlinterventies gericht op gezonde voeding en voldoende beweging zijn nog effectiever dan medicatie. Helaas kan uitval aan de leefstijlinterventie en het niet opvolgen van leefstijladviezen procentueel hoog zijn als het regime complex is, lang duurt en als het gericht is op preventie in tegenstelling tot behandeling van een ziekte. Dit proefschrift beschrijft het effect van de SLIM studie, een gecombineerde voeding en beweging leefstijlinterventie ten behoeve van een gezonde leefwijze, op glucosetolerantie, insulineresistentie en diabetesincidentie na 3-6 jaar. Additioneel worden risico factoren beschreven die geassocieerd zijn met gedrag evenals metabole factoren die gerelateerd zijn aan uitval en het niet opvolgen van de leefstijladviezen.

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven over leefstijl interventiestudies gericht op de preventie van type 2 diabetes. Hierin worden uitkomsten besproken van diabetes incidentie, veranderingen in 2-hr glucose waardes en uitval, recente kosteneffectiviteitanalyses en toekomstige implementatiestrategieën. In dit hoofdstuk staat beschreven dat leefstijlinterventies effectief zijn in het verbeteren van de glucosetolerantie en het verlagen van de diabetesincidentie, ook na een vervolgperiode van meerdere jaren. Daarnaast blijkt dat leefstijlinterventies kosteneffectief zijn in het reduceren van het diabetes risico. Leefstijlinterventies hebben potentie om als preventiestrategie gebruikt te worden in de zorgsector. Om dat te bereiken dient er tijd en moeite geïnvesteerd te worden door het individu en de hele zorgsector. Het bedrijfsleven en de overheid kunnen helpen door meer initiatieven te stimuleren die gezond gedrag bevorderen zoals het nemen van de trap en het aanbieden van gezonde voeding in de kantines. Deze gecombineerde inzet kan een stimulerende omgeving creëren waarin een gezonde leefstijl bereikt kan worden voor de meeste individuen.

Na 3 jaar had de SLIM Leefstijlinterventie, volgens algemene richtlijnen goede voeding en voldoende beweging, een positief effect op het lichaamsgewicht (-1.1 kg), de maximale aerobe capaciteit (VO_{2max}) en 2-hr glucose nivo's met een gemiddeld verschil van 0.8 mmol/l tussen de interventie en de controle groep (hoofdstuk 3). In overeenstemming met deze resultaten nam de totale vet inname meer af en nam de koolhydraat- en vezelinname meer toe in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep ($P < 0.05$). Na 3 jaar had de SLIM leefstijlinterventie een positief effect op de diabetesincidentie (58% minder diabetes ontwikkeling in de interventie groep vergeleken met de controle groep). De SLIM leefstijlinterventie had geen effect op gevast glucose of de prevalentie van het metabool syndroom. Ondanks een relatief hoge uitval (21%), was de SLIM leefstijlinterventie effectief in het behouden van een positief effect op de glucosetolerantie en de diabetesincidentie gedurende een periode van 3 jaar.

In hoofdstuk 4 lieten we zien dat er aan het eind van de SLIM studie, na minimaal 3 jaar en maximaal 6 jaar leefstijlinterventie (gemiddeld 4.1 jaar), een significant positief effect was op 2-hr glucose (0.7 mmol/l verschil tussen de interventie en controlegroep) en VO_{2max} (0.3 l/min verschil tussen de interventie en de controlegroep). Een vergelijkbaar effect werd gezien op en voedingssamenstelling (minder totaal en

verzadigd vet, meer vezel en koolhydraat inname), ondanks dat er geen effect meer merkbaar was op het lichaamsgewicht. Met inachtnaam van alle beschikbare metingen werd het diabetes risico verminderd met 47% voor de interventie groep vergeleken met de controle groep. Vergelijkbaar met resultaten van andere leefstijlinterventie studies was een afname van lichaamsgewicht de belangrijkste factor geassocieerd met een verbetering in 2-hr glucose waarden. In dit hoofdstuk hebben we additioneel gekeken naar de risico factoren die geassocieerd waren met uitval aan de leefstijlinterventie. Een lage sociaaleconomische status, een lage VO_2 max en een hoge BMI en 2-hr glucose waarde aan de start van de studie waren allemaal geassocieerd met uitval gedurende de leefstijlinterventie. Deze data bevestigen de effectiviteit van leefstijlinterventies in het reduceren van het diabetes risico, maar ook de moeilijkheid om positieve leefstijlveranderingen te induceren en te behouden bij alle deelnemers die aan de leefstijlinterventie deelnemen.

Behalve uitval aan de leefstijlinterventie, kan het niet naleven van de adviezen ook nadelig zijn voor de effectiviteit van de leefstijlinterventie. Het opvolgen van de adviezen kan variëren van 0-100% afhankelijk van het regime en de duur van de studie evenals de deelnemers karakteristieken. In SLIM, lag het naleven van het advies van totale vet inname (<35E%) op 47% en lag het opvolgen van het advies tot voldoende lichamelijke activiteit op 29% (hoofdstuk 5). De belangrijkste factoren die geassocieerd waren met het niet naleven van de adviezen in onze studiegroep waren een laag ingeschatte kans op het krijgen van type 2 diabetes en de misvatting over het opvolgedrag van de adviezen. Het verhogen van het bewustzijn, de kans op het krijgen van type 2 diabetes en de motivatie zijn mogelijke manieren om naleving van de adviezen te verbeteren. Deze factoren lijken een belangrijke rol te spelen in het aanleren van bepaald gedrag.

Steeds meer studies suggereren een rol van chronische ontsteking in de ontwikkeling van type 2 diabetes. In hoofdstuk 6 hebben we onderzocht of de 1-jaars veranderingen in glucosetolerantie en insulineresistentie gerelateerd waren aan veranderingen in factoren betrokken bij inflammatie en het immuunsysteem. De leefstijl interventie na 1 jaar verminderde het gewicht en de 2-hr glucosewaarden, maar had geen effect op veranderingen in CRP, IL-6, C3 and C4 niveaus. Er was een positieve associatie tussen een afname in CRP, IL-6, C3 en C4 en een afname in 2-hr glucose niveaus, die niet verklaard konden worden door veranderingen in lichaamsgewicht, verzadigd vet inname of maximale aerobe capaciteit. Deze inflammatiefactoren waren gerelateerd aan 2-hr glucoseveranderingen, waar veranderingen in leefstijlcomponenten geen effect op had. Verandering in IL-6 was de enige factor die gerelateerd was met veranderingen in 2-hr glucose, onafhankelijk van de andere factoren. Dit suggereert dat over een periode van 1 jaar, IL-6 een risico marker is in de ontwikkeling van glucose-intolerantie.

Op het moment is er beperkte informatie aanwezig over leefstijlinterventiestudies die over een langere periode dan 2 jaar heeft gekeken naar een potentieel effect van inflammatiefactoren of leefstijlinterventie uitkomst. In hoofdstuk 7 hebben we gekeken naar het 3-jarig effect van de SLIM leefstijlinterventie op inflammatoire factoren, onder meer stoffen die uitgescheiden door vetcellen, b.v. adiponectine, leptine en resistine. Verder hebben we gekeken naar de mogelijkheid van inflammatie factoren om te dienen als biomarkers voor veranderingen in het glucosemetabolisme and

insulineresistentie. Concluderend, de 3-jarige SLIM interventie studie vertraagt de stijging in leptine niveaus, vergeleken met de controle groep. De leptine niveaus bij aanvang van de studie reflecteren het lichaamsgewicht en zijn voorspellend voor verbeteringen in glucosetolerantie. De leefstijlinterventie had geen effect op PAI-1 nivo's, ondanks de positieve associatie tussen de veranderingen in PAI-1 nivo's en veranderingen in geschatte insuline resistentie.

Markers voor het ijzer metabolisme, vb. hoog ferritine en transferrine, zijn gerelateerd aan de ontwikkeling van type 2 diabetes. In type 2 diabetes patiënten met hoge ferritine niveaus, verbetert bloedafname en ijzerdepletie de insulinegevoeligheid en de functie van de bloedvaten. Verbetering van perifere verbeteringen in insulinegevoeligheid zouden gerelateerd kunnen zijn aan een verminderde ijzeropslag in de lever. In hoofdstuk 8 hebben we een relatie aangetoond tussen 1-jarige veranderingen in ferritine niveaus, het belangrijkste eiwit betrokken bij de opslag van ijzer en veranderingen in 2-hr vrije vetzuren. Eenjarige veranderingen in transferrine niveaus, het bloedplasma eiwit voor ijzer ion opname, was onafhankelijk geassocieerd met veranderingen in insulineresistentie. Ferritine en transferrine kunnen beiden betrokken zijn bij de formatie van hydroxylradicalen, stimulering van lipolyse (afbraak van vet in glycerol en vrije vetzuren), en vervolgens vettransport naar de lever en de skeletspier waardoor insuline gevoeligheid kan verslechteren. Echter, er kan ook een bidirectionele relatie bestaan tussen transferrine and insulineresistentie. Bijvoorbeeld, insuline zou de transferrine productie kunnen verhogen, zoals eerder aangetoond in humane lever cellen (hepatocyten) en zou ijzeropname kunnen stimuleren door vetcellen. Concluderend, deze bevindingen vragen om meer studies die de rol en het mechanisme achter het ijzermetabolisme, insulineresistentie en de ontwikkeling van type 2 diabetes verhelderen.

Over de verschillende hoofdstukken in dit proefschrift kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- De SLIM leefstijlinterventiestudie, een interventie volgens de algemene richtlijnen voor gezonde voeding en voldoende beweging, heeft een positief effect op de maximale aerobe capaciteit en de 2-hr glucose waarden na een duur van 3-6 jaar, waarin ook het diabetesrisico afneemt met ~47%.
- Uitval aan de SLIM leefstijl interventie is een probleem voor implementatie. Een lage sociaaleconomische status en een lage maximale aerobe status zijn indicatief voor uitval aan de studie wat suggereert dat deze mensen extra aandacht nodig hebben om positieve veranderingen te bewerkstellingen in hun leefstijl of metabool profiel.
- Onvoldoende navolgen van de voedings- en bewegingsadviezen kan gerelateerd zijn aan de misvatting van de deelnemers over hun eigen opvolggedrag met betrekking tot de adviezen evenals de laag ingeschatte kans om diabetes te ontwikkelen.
- Na 1 jaar leefstijlinterventie zijn de veranderingen in IL-6 gerelateerd aan de veranderingen in 2-hr glucose, onafhankelijk van veranderingen in lichaamsgewicht, verzadigd vet inname en maximale aerobe capaciteit. Dit suggereert een rol van IL-6 in de ontwikkeling van glucose-intolerantie.
- Baseline leptine niveaus refelecteren baseline lichaamsgewicht en zijn indicatief voor positieve leefstijlveranderingen in 2-hr glucose niveaus.