

Een drie jaar durende, prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie op de polikliniek naar het effect van een mediterrane leefstijl op de ontwikkeling van diabetes mellitus en abnormale glucosetolerantie na zwangerschapsdiabetes

Originele artikel gepubliceerd in *Clinical Nutrition*: Pérez-Ferre N et al., *Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinicalbased, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups*; *Clinical Nutrition* 2015; 34: 579-585.

© 2014 ELSEVIER LTD & EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION AND METABOLISM (ESPEN).

Natalia Pérez-Ferre^a, Laura Del Valle^a, Maria José Torrejón^b, Idoia Barca^c, María Isabel Calvo^a, Pilar Matíaa, Miguel A. Rubio^a, Alfonso L. Calle-Pascual^a

^a Afdeling endocrinologie en voeding, ^b Klinische analyseafdeling, ^c Revalidatieafdeling, Hospital Clinico San Carlos-IdISSC, Facultad de Medicina Universidad Complutense, Madrid, Spanje.

Samenvatting

Achtergrond en doelstellingen: Vrouwen met zwangerschapsdiabetes mellitus (Diabetes Gravidarum of Gestational Diabetes Mellitus (GDM)) hebben een grotere kans om later diabetes mellitus type 2 (DM2) te ontwikkelen. Het doel van dit onderzoek was om het effect van een leefstijlverandering op het ontstaan van glucosehomeostasestoornissen (gedefinieerd als: gestoorde nuchtere glucose, verminderde glucosetolerantie of DM2) te evalueren bij vrouwen met eerdere GDM. **Methoden:** In totaal 260 vrouwen met GDM, die zes tot twaalf weken na de bevalling een normale nuchtere plasmaglucose hadden, werden gerandomiseerd in twee groepen. De interventiegroep (n = 130) volgde een scholingsprogramma over het mediterrane dieet en een begeleid bewegingsprogramma. De controlegroep (n = 130) kreeg een conventionele follow-up. Van de 260 vrouwen voltooide 237 de drie jaar durende follow-up (126 in de interventiegroep en 111 in de controlegroep). De mate van verstoring van de glucosehomeostase, klinische en andere metabole veranderingen, en de compliance met de mediterrane leefstijl interventie werden gedocumenteerd en geanalyseerd. **Resultaten:** In vergelijking met de controlegroep (56,75%), ontwikkelden minder vrouwen in de interventie groep (42,8%) een glucosehomeostasestoornis aan het einde van de drie jaar durende follow-up, $p < 0,05$. De multivariate analyse toonde een verminderd optreden van glucosehomeostasestoornissen bij een BMI $< 27 \text{ kg/m}^2$ (OR 0,28; 0,12-0,65; $p < 0,003$), een lage vetinname (OR 0,30; 0,13-0,70; $p < 0,005$), een lage verzadigd vetinname (OR 0,30; 0,13-0,69; $p < 0,005$) en een gezond vetpatroon in de voeding (OR 0,34; 0,12-0,94; $p < 0,04$). **Conclusies:** De leefstijlinterventie was effectief in het voorkomen van glucosehomeostasestoornissen bij vrouwen met voorafgaande GDM. Gewichtstoename en een ongezond vetinname patroon bleken het meest voorspellend te zijn voor de ontwikkeling van glucosehomeostasestoornissen.

Dit onderzoek is geregistreerd bij: 'Current Controlled Trials': ISRCTN24165302. <http://www.controlled-trials.com/isrctn/pf/24165302>.

1. Inleiding

Leefstijlveranderingen hebben een positief effect op risicofactoren voor het ontstaan van diabetes mellitus type 2 (DM2) en zijn aantoonbaar efficiënt gebleken in de preventie van DM2 bij mensen met een verhoogd risico. Zo kan over een periode van drie jaar de kans op het ontwikkelen van DM2 met 58 procent afnemen (Pan, Li et al. 1997, Tuomilehto, Lindström et al. 2001, Knowler, Barrett-Connor et al. 2002). Over een periode van 10 jaar wordt een afname van 43 procent met succes gehandhaafd (Lindström, Ilanne-Parikka et al. 2006, Li, Zhang et al. 2008, Group 2009). Daarnaast blijken leefstijlinterventies min-

stens zo effectief als medicatie, hebben ze geen nadelige gevolgen, en zijn ze kosteneffectief (Gillies, Abrams et al. 2007, Group 2009). De belangrijkste vraag is nu hoe deze preventieve maatregelen met beschikbare middelen het best kunnen worden vertaald naar de praktijk. Vrouwen met voorafgaande zwangerschapsdiabetes (GDM) hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een onregelde glucosehomeostase, waarbij de kans op het ontwikkelen van diabetes type 2 (DM2) in de 10 jaar na de bevalling toeneemt van 20 tot 50 procent (Bellamy, Casas et al. 2009). Bovendien hebben deze vrouwen na de bevalling langdurig een verhoogde kans op het ontwikkelen van hart-

en vaatziekten (Metzger 2007). Obesitas en gewichtstoename tijdens de zwangerschap en vlak na de geboorte, evenals een inactieve leefstijl zijn de belangrijkste beïnvloedbare risicofactoren voor het ontwikkelen van DM2 na GDM (Yun, Kabeer et al. 2007).

GDM is een toenemend gezondheidsprobleem met een stijgende prevalentie in onze samenleving. Terwijl nog niet duidelijk is wat de optimale leefstijlinterventie is om de incidentie van DM2 na het optreden van GDM te verminderen (England, Dietz et al. 2009, Retnakaran, Qi et al. 2010, Gabbe, Landon et al. 2012).

Eén van de interessantste factoren die de afgelopen jaren is bestudeerd, is aanpassing van het voedingspatroon als sleutel tot het voorkomen van DM2 na de zwangerschap (Kim, Kim et al. 2011).

Het mediterrane dieet wordt algemeen erkend als een gezond voedingspatroon en het is onlangs bewezen dat dit voedingspatroon leidt tot een relevante reductie in de incidentie van DM2 en een vermindering van het cardiovasculaire risico in vergelijking met andere voedingspatronen (Estruch, Ros et al. 2013, Salas-Salvadó, Bulló et al. 2014). De hypothese van dit onderzoek was dat een mediterrane leefstijl in combinatie met een begeleid bewegingsprogramma, de ontwikkeling van een glucosehomeostasestoornis binnen drie jaar na de bevalling bij vrouwen met GDM tegen kan gaan.

2. Patiënten en methoden

2.1 Studieontwerp

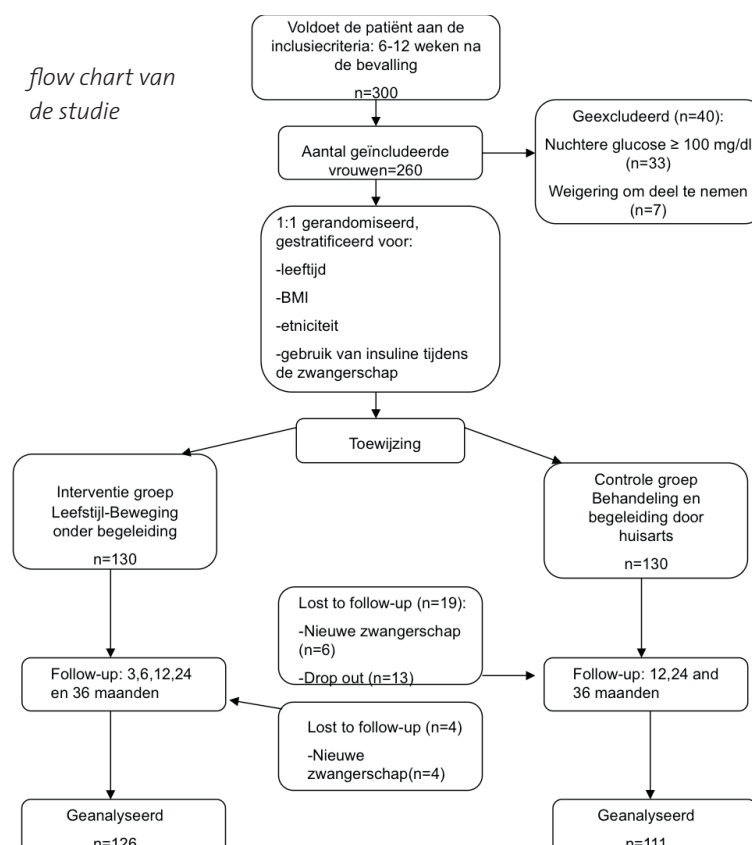
Dit was een gerandomiseerde, gecontroleerde studie met twee parallelle studie-armen: een interventie- en een controlegroep. De primaire uitkomstmaat was een vergelijking van de effecten van een standaard follow-up met een follow-up bestaande uit een voedingsinterventie en een begeleid bewegingsprogramma, op de preventie van glucosehomeostasestoornissen binnen drie jaar na het optreden van zwangerschapsdiabetes. De term 'glucosehomeostasestoornissen' omvat pre-diabetes (= gestoorde nuchtere glucose en/of verminderde glucosetolerantie) en DM2.

Daarnaast werden in de periode na de bevalling, in zowel de interventie- als de controlegroep klinische veranderingen, biochemische parameters, compliance met de geadviseerde leefstijl en voorspellende factoren voor de ontwikkeling van DM2 geëvalueerd.

2.2. Patiënten

Vrouwen die werden gediagnosticeerd met GDM tussen de 24 en 28 weken zwangerschap conform de Carpenter-Coustan criteria en die tijdens de zwangerschap werden begeleid op de afdeling zwangerschapsdiabetes van Hospital Clinico San Carlos (HCSC) vanaf januari 2007 tot en met december 2008, werden geïncloseerd in de studie. De exclusiecriteria waren: een gestoorde nuchtere plasmaglucose (≥ 100 mg/dl) tijdens de eerste postpartum evaluatie en plannen voor een nieuwe zwangerschap tijdens de drie jaar follow-up na de zwangerschap. Alle patiënten besloten vrijwillig tot deelname aan het onderzoek en hebben de bijbehorende 'informed consent' ondertekend. Het onderzoeksprotocol is goedgekeurd door de Ethische Commissie van HCSC en opgesteld in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki (RED: waarin de rechten van deelnemers aan medisch onderzoek zijn vastgelegd).

flow chart van de studie



In totaal 300 vrouwen die opeenvolgend werden gediagnosticeerd met GDM en begeleid op onze afdeling in de periode vanaf januari 2007 tot december 2008, werden uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek. Figuur 1 toont het stroomdiagram van de studie.

Van alle geselecteerde vrouwen weigerden zeven deel te nemen en werden 33 uitgesloten van het onderzoek vanwege een gestoorde nuchtere glucosewaarde bij hun eerste bezoek aan de polikliniek na de bevalling. In totaal 260 vrouwen gaven hun 'informed consent' en werden gerandomiseerd in één van de studiearmen. Rekening houdend met leeftijd, etnische afkomst, BMI en het gebruik van insuline tijdens de zwangerschap werden ze 1:1 verdeeld over de interventie- (n = 130) en de controlegroep (n = 130). Tijdens de follow-up werden 23 vrouwen uitgesloten van deelname aan het onderzoek omdat ze de eerste jaarlijkse evaluatie niet konden voltooien. De uiteindelijke steekproef die werd geanalyseerd conform de 'intentie om te behandelen' bestond uit 237 patiënten (126 in de interventie- en 111 in de controlegroep). De karakteristieken van de interventie- en de controlegroep verschilden niet significant bij aanvang van de studie (tabel 1).

2.3 Interventie en controle behandeling

Tijdens de zwangerschap ontvingen alle deelnemers dezelfde aanbevelingen over gezonde voeding, gebaseerd op het mediterrane voedingspatroon, en aanbevelingen over lichaamsbeweging conform de het diabetologische trainingsprogramma op de afdeling voor GDM in het HCSC (Perez-Ferre, Galindo et al. 2010).

Tijdens het laatste bezoek aan de polikliniek vóór de bevalling, tussen 37 en 39 weken van de zwangerschap, kregen alle vrouwen een afspraak voor 7-12 weken na de bevalling op onze afdeling. Zes weken na de bevalling werd bloedonderzoek gedaan.

Tabel 1
 Patiëntenkenmerken. De resultaten zijn weergegeven in mediaan (interkwartielrange Q1; Q3) of in %

	Control group (n = 111)	Intervention group (n = 126)
Leeftijd	35 (31–38)	35 (32–38)
Etniciteit:		
Caucasisch	71 (64)	79 (63)
Spaans	18 (16.3)	15 (12)
Familiegeschiedenis:		
Metabool Syndroom	44 (40)	42 (33)
Miskraam	37 (33)	38 (30)
Aantal zwangerschappen:		
Eerste zwangerschap	33 (30)	46 (36)
Tweede zwangerschap	38 (34)	39 (31)
> 2 zwangerschappen	40 (36)	41 (33)
BMI voor de zwangerschap (kg/m ²)	24.5 (22.8–30.2)	24.5 (22.8–27.8)
Zwangerschapsduur op het moment van de bevalling	39 (38–40)	39 (38–40)
Soort bevalling:		
Normale vaginale geboorte	62 (56)	64 (51)
Keizersnede	38 (34)	38 (30)
Geassisteerde vaginale geboorte	11 (10)	24 (19)
Geboortegewicht (g)		
Mannelijk	3135 (2877–3120)	3353 (2996–3666)
Vrouwelijk	3025 (2687–3570)	2980 (2730–3285)
Groot voor duur zwangerschap	2 (1.8)	2 (1.7)
Klein voor duur zwangerschap	2 (1.8)	1 (0.8)
Prematuur geboren (zwangerschapsduur <37 weken)	6 (5)	5 (4)

De patiënten namen allen deel aan een twee uur durende groeps-sessie tijdens dit eerste bezoek (7-12 weken na de bevalling), waarbij ook een verpleegkundige, een geregistreerde diëtist en een endocrinoloog betrokken waren. Daar kregen ze informatie over het risico van DM2 na het optreden van GDM en hoe dit kan worden voorkomen. Ze kregen tevens voorlichting over gezonde voedingsgewoonten, fysieke training en het belang van stoppen met roken. De voedingsaanbevelingen, benadrukten het belang van het volgen van het mediterrane voedingspatroon: veel groenten en fruit (vijf of meer porties per dag), veel peulvruchten (meer dan twee porties per week), veel noten (meer dan drie porties per week), dagelijks gebruik van olijfolie (meer dan 40 ml per dag), ten minste drie keer per week vette vis, weinig rood en bewerkt vlees (minder dan twee porties per week) en weinig niet-magere melkproducten (minder dan twee porties per week). Deze aanbevelingen werden vergezeld van een semi-kwantitatieve vragenlijst, welke later in dit artikel zal worden besproken.

Het doel van de interventie was om een voedingsscore van meer dan 5 op basis van het eerder gerapporteerde Diabetes Voeding en Complicaties Onderzoek (DVCO) (Cruz and Calle-Pascual 2004) te bereiken.

Het bewegingsprogramma werd begeleid door een fysiotherapeut en maandelijks geëvalueerd door de arts van de revalidatieafdeling van HCSC, en alleen in de interventiegroep toegepast. De controlegroep werd aangeraden ten minste 150 minuten per week stevig te wandelen, fietsen, roeien, tennissen of een andere duursport te beoefenen.

2.4 Behandelsessies

Drie tot zes maanden na de bevalling werden in de interventiegroep gedurende een periode van tien weken groeps- en individuele sessies gepland. Na dit programma werden een uur durende herhalings-sessies aangeboden aan het einde van deze tien weken, en drie en zes maanden na afronding van het bewegingsprogramma.

De oefeningen bestonden uit aerobe training en krachttraining. Deze werden opgebouwd en op regelmatige basis met een matige intensiteit uitgevoerd. De oefeningen werden gedaan tijdens sessies van 50-60 min, vier dagen per week (twee dagen in het ziekenhuis en twee dagen thuis).

De volgorde van de fysieke training was als volgt: warming-up (10 min); aerobe activiteit op fietsergometer en loopband (15 min); kracht-

training biceps, triceps, buikspieren, quadriceps, in 2-3 reeksen van 8 - 10 herhalingen per spiergroep (15 min); rustperioden tussen de sets (10 min); en ontspanningsoefeningen (5 min).

Het doel van het herhalen van de oefeningen thuis was om de gewoonte van bewegen in het dagelijks leven in te bouwen. De patiënten registreerden de duur en aard van hun dagelijkse fysieke activiteit, alsmede de hartslag aan het begin en het einde van iedere oefening in een logboek.

De interventiegroep werd drie en zes maanden en een, twee en drie jaar na de bevalling vervolgd in het HCSC. Bij elk bezoek aan de afdeling, die 45 minuten duurde, kregen de vrouwen een individuele herhalings-sessie over voeding en lichaamsbeweging, een herevaluatie van hun leefgewoonten met behulp van de eerder genoemde vragenlijsten, meting van het lichaamsgewicht, de middelomtrek, de bloeddruk en een laboratoriumonderzoek, inclusief een glucosetolerantietest met 75 g glucose. Deze methode is nauwkeuriger is bij het classificeren van de verschillende diagnoses en beter gevalideerd voor onze populatie dan de HbA1c bepaling (de Guadiana Romualdo, Morales et al. 2012).

De vrouwen in de controlegroep werden verwezen naar hun huisarts voor conventionele follow-up na de groepseducatie op het tijdstip van de randomisatie. Zij ontvingen een jaarlijkse afspraak in het HCSC gedurende de eerste drie jaar na de bevalling. Bij elk jaarlijks bezoek aan het ziekenhuis, werden klinische en laboratoriumparameters bepaald en werd met behulp van dezelfde vragenlijst de naleving van het mediterrane voedingspatroon geëvalueerd.

Wanneer een patiënt van de interventie- of controlegroep de afspraak in het ziekenhuis niet kon nakomen, werd zij telefonisch benaderd voor een nieuwe afspraak, waarbij alle moeite gedaan werd om een moment te vinden waarop de patiënt langs zou kunnen komen. Afspraakherinneringen werden verstuurd naar de patiënten als ze telefonisch niet bereikt konden worden.

2.5 Evaluatie van de leefstijl: semi kwantitatieve vragenlijst

Er werd gebruik gemaakt van een semi-kwantitatieve vragenlijst over voeding en de frequentie van lichaamsbeweging, die eerder was gebruikt om de compliance met de mediterrane leefstijl te evalueren (Duran, Martin et al. 2010). De gemodificeerde vragenlijst bestaat uit 15 items; 3 over lichaamsbeweging en 12 over voeding in de vorm van 'voedsel frequentie inname' vragen. Elke patiënt kiest een optie bij elke vraag: optie A (waarde = +1) is de meest gunstige frequentie van de nagevraagde leefgewoonte, is geassocieerd met DM2 preventie en vertegenwoordigt daarmee het optimale doel dat de patiënt hoopt te bereiken; optie C (waarde = -1) is de meest ongunstige frequentie van de nagevraagde leefgewoonte, is geassocieerd met een verhoogd risico op DM2 en vertegenwoordigt daarmee een gewoonte die veranderd zou moeten worden; optie B (waarde = 0) is de gemiddelde frequentie voor de betreffende leefgewoonte en vertegenwoordigt de minimaal te bereiken doelstelling. De volgende voedings- en lichaamsbewegingspatronen werden in kaart gebracht met de vragenlijst:

Fysieke activiteitenpatroon: drie vragen, score tussen -3 en 3. Doelstelling > 1.

Voedingspatroon: twaalf vragen, score tussen de -12 en 12. Doelstelling > 5.

Lage glycemische index in het voedingspatroon: vier vragen, score tussen de -4 en 4. Doelstelling: > 2.

Onverzadigd vet in het voedingspatroon: drie vragen, score tussen -3 en 3. Doelstelling ≥ 2 . De hoogste score wordt bereikt wanneer de patiënt aangeeft meer dan drie porties noten per week, dagelijks olijfolie en meer dan drie porties vette vis per week te gebruiken.

Verzadigd vet in het voedingspatroon: vier vragen, score tussen de -4 en 4. Doelstelling = 4. De maximale score wordt bereikt wanneer de patiënt zegt minder dan drie porties magere melk en melkproducten per week, meer dan zes porties rood vlees per week, meer dan vier porties sauzen, exclusief mayonaise, per week en meer dan vier porties banket/gebak per week te gebruiken.

Gezond vet in het voedingspatroon: zeven vragen, score tussen -7 en 7. Doelstelling > 4. De optimale score wordt bereikt met de volgende gewoonten: meer dan drie porties noten per week, dagelijks olijfolie, meer dan drie porties vette vis per week, meer dan zes porties magere zuivel per week, minder dan twee porties rood vlees per week, minder dan twee porties sauzen, exclusief mayonaise, per week, en minder dan twee porties banket/gebak per week.

Vetarm voedingspatroon: zeven vragen, score tussen -7 en 7. Doelstelling > 2. De hoogste score wordt bereikt wanneer de patiënt aangeeft magere vis en zeevruchten in plaats van vette vis, minder dan 20 ml olijfolie per dag, minder dan een portie noten per week, meer dan zes porties magere zuivel per week, minder dan twee porties rood vlees per week, minder dan twee porties van sauzen zoals mayonaise per week en minder dan twee porties van banket/gebak per week te gebruiken.

De minimaal gewenste score voor elk patroon was ≥ 0 .

2.6 Klinische en biochemische parameters

De volgende klinische gegevens werden geëvalueerd bij elk bezoek: lichaamsgewicht (kg), taille omtrek (TO, cm) en bloeddruk (mm Hg). Een bloedmonster werd afgenomen na 10 uur vasten om de nuchtere glucose, HbA1c, insuline en het lipidenprofiel te meten. Urine werd verzameld om de aanwezigheid van microalbuminurie te bepalen.

HbA1c werd bepaald in vol bloed met behulp van een Tosoh G8® analyser. Insuline werd bepaald in serum met behulp van een Immulite 2000 XPI (Siemens Diagnostics®). De HOMA-IR werd als volgt berekend: glucose (mmol/l) X insuline (μ U/mL) / 22.7. Totaal cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, glucose, albumine en creatinine werden bepaald in serum met behulp van een AU 5800® (Beckman Coulter). Voor een uitgebreide beschrijving van de methoden wordt verwezen naar het oorspronkelijke artikel.

2.7 Statistiek

Voor het berekenen van de steekproefgrootte werd uitgegaan van een toename van 50 procent in de normale nuchtere glucose (<100 mg/dL tussen de 6 en 12 weken na de bevalling) in drie jaar, als indicatie van een glucosehomeostasestoornis (op basis van een verwachte incidentie van 2 procent per jaar voor DM2 en 15 procent per jaar voor een gestoorde nuchtere glucose (GNG), een verminderde glucosetolerantie (VGT) of beide). Een reductie van ten minste 30 procent in de

incidentie van DM2 werd verwacht na interventie. Een steekproef van 100 vrouwen per groep had 80 procent 'power' om dit verschil op te sporen. Rekening houdend met een voorspelde 'drop-out' van ongeveer 20 procent, werden per groep 130 vrouwen geïncludeerd. Rekening houdend met een prevalentie in onze populatie van 10 procent GNG tussen 6 en 12 weken na de bevalling, werden 300 vrouwen met voorafgaande zwangerschapsdiabetes uitgenodigd om deel te nemen aan onze studie.

Analyses van alle variabelen betreffende de effectiviteit van de interventie werden uitgevoerd

op 'intention-to-treat' basis, waarbij de gegevens van alle gerandomiseerde patiënten met ten minste een jaar follow-up werden meegenomen. De ANOVA, Mann-Whitney en Kruskal-Wallis tests werden gebruikt om continue variabelen te vergelijken tussen twee onafhankelijke groepen. De categorische variabelen werden vergeleken met behulp van de Chi Square-test.

De gepaarde t-test werd gebruikt om kwantitatief parametrische variabelen in dezelfde groepen 'voor' en 'na' te vergelijken. De Wilcoxon test werd toegepast om niet-parametrische variabelen 'voor' en 'na' te vergelijken.

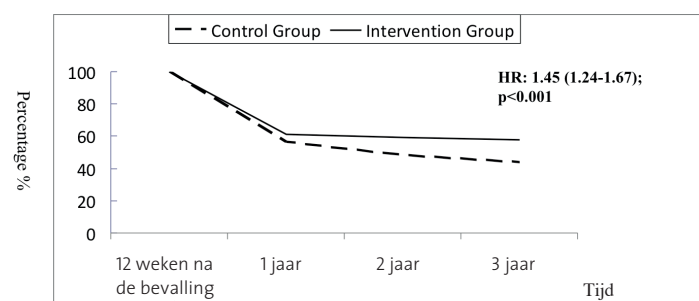
Variabelen van het leefstijlpatroon met een p waarde <0,05 in de univariate analyse werden geselecteerd voor de multivariate analyse, welke werd gecorrigeerd voor leeftijd en het aantal zwangerschappen. Uni- en multivariate binaire logistische regressie-analyses werden gebruikt om de odds ratio en het 95 procent betrouwbaarheidsinterval voor elke categorische variabele te berekenen. Alle analyses werden uitgevoerd met behulp van SPSS versie 15.0 software voor Windows.

3. Resultaten

De incidentie van een verstoorde glucosehomeostase aan het einde van de drie-jaar-follow-up periode bedroeg 56,75 procent ($n = 63$) in de controlegroep versus 42,8 procent ($n = 54$) in de interventiegroep ($p = 0,033$). De cumulatieve incidentie van DM2 was 13,5 procent ($n = 15$) in de controlegroep versus 8,7 procent ($n = 11$) in de interventiegroep ($p = 0,24$), en de cumulatieve incidentie van een gestoorde nuchtere glucose en/of verminderde glucosetolerantie (prediabetes) was in de controlegroep 43,2 procent ($n = 48$) versus 34,1 procent ($n = 43$) in de interventiegroep ($p = 0,18$).

Een totaal van 57,2 procent van de vrouwen in de interventie- versus 43,25 procent in de controlegroep handhaafden de normale glucosetoeestand aan het einde van de drie-jaar-follow-up, met een hazard ratio van 1,45 (1,24-1,67; $p < 0,001$), zoals geïllustreerd in figuur 2.

Figuur 2. Cumulatief percentage vrouwen zonder gestoorde glucosetolerantie gedurende follow-up (nuchtere glucose <100 mg/dL en 2 uur-75 g. OGTT <140 mg/dL)



Tabel 2

Veranderingen in klinische parameters, bloedwaarden en veranderingen in leefstijl op het moment van baseline (na de bevalling) en na 3 jaar follow-up. De resultaten zijn weergegeven in mediaan (interkwartielrange Q1:Q3) of %; TO = tailleomtrek, Chol = cholesterol, ACR = albumine/creatinine ratio; HOMA-IR, homeostatic model assesment – insulin resistance

	Control group			Intervention group			p Control vs. Intervention
	Baseline	3 year	p	Baseline	3 year	p	
BMI (Kg/m ²)	26.9 (23.6–31.1)	26.7 (22.7–30.2)	>0.05	26.0 (24.2–29.5)	24.7 (22.4–27.8)	<0.001	<0.01
TO	89 (82–95)	83 (78–93)	<0.01	86 (80–92)	81 (76–87)	<0.05	<0.05
Nuchtere glucose (mg/dl)	89 (85–93)	92 (89–101)	>0.05	89 (83–95)	91 (86–100)	>0.05	>0.05
Nuchtere insuline (mg/dl)	4.7 (2.3–8.0)	4.6 (2.0–7.7)	>0.05	4.0 (2.1–6.2)	2.5 (2.0–5.6)	<0.05	<0.05
HOMA-IR	1.2 (0.7–2.0)	1.2 (0.8–2.9)	>0.05	1.2 (0.8–2.0)	1.0 (0.6–2.9)	<0.05	<0.05
Systolische bloeddruk	106 (98–120)	123 (114–131)	<0.05	112 (100–124)	123 (111–131)	<0.05	>0.05
Diastolische bloeddruk	64 (63–73)	78 (71–86)	<0.05	70 (60–77)	74 (67–89)	<0.05	<0.05
Totaal-chol (mmol/L)	224 (197–255)	185 (164–214)	<0.01	222 (196–250)	173 (151–203)	<0.05	<0.05
HDL-chol (mmol/L)	65 (57–74)	55 (50–63)	<0.05	64 (56–74)	56 (48–63)	<0.05	>0.05
LDL-chol (mmol/L)	136 (114–161)	116 (87–137)	<0.05	135 (114–160)	95 (77–114)	<0.05	<0.05
Triglyceriden (g/L)	85 (67–124)	80 (60–113)	<0.05	88 (61–116)	70 (55–102)	<0.01	<0.05
Apo lipoproteïne B (mg/dL)	103 (85–121)	87 (70–106)	<0.05	104 (84–121)	75 (66–89)	<0.05	<0.05
ACR (mg/g)	6 (3–10)	3 (2–4)	>0.05	6 (4–11)	3 (2–4)	>0.05	>0.05
HBA 1c (IFCC units, %)	5.4 (5.1–5.6)	5.6 (5.4–5.8)	<0.05	5.4 (5.2–5.7)	5.5 (5.4–5.7)	<0.05	>0.05
HBA 1c (mmol/mol)	46 (43–48)	48 (46–50)	>0.05	46 (44–49)	47 (46–49)	>0.05	>0.05
Bewegingscore >1	7 (5.9)	14 (12.6)	>0.05	2 (1.4)	15 (11.8)	<0.01	>0.05
Voedingsscore >5	40 (33.3)	67 (60.8)	<0.05	58 (42.9)	104 (82.6)	<0.05	<0.05
Lage glycemische indexscore >2	32 (25.8)	28 (25.4)	>0.05	45 (32.4)	48 (38.4)	>0.05	>0.05
Onverzadigd vet score >2	30 (27.09)	32 (28.8)	>0.05	33 (26.2)	78 (61.9)	<0.05	<0.05
Verzadigd vet score >3	23 (18.7)	35 (31.7)	<0.05	26 (18.8)	72 (57.4)	<0.01	<0.05
Gezond vet score >4	26 (21.5)	39 (34.8)	<0.05	33 (34.3)	73 (57.9)	<0.05	<0.05
Weinig vet score >2	18 (14.9)	7 (6.3)	>0.05	12 (8.7)	13 (9.6)	>0.05	>0.05

Vetgedrukt is significant met een p≤0.05

Na drie jaar follow-up werd een significante afname van de BMI, TO, nuchtere insuline, HOMA-IR, LDL-cholesterol, triglyceriden en lipoproteïne Apo B waargenomen in de interventie groep in vergelijking met de controlegroep (p < 0,05). De verbetering van de andere risicofactoren was vergelijkbaar voor beide groepen (tabel 2).

Het bewegingspatroon was significant verbeterd in beide groepen aan het einde van de follow-up, terwijl de verbeteringen in het voedings- en leefstijlpatroon significant hoger waren in de interventie- versus de controlegroep (p < 0,05). Deze verschillen werden verklaard door een gezonder patroon in de consumptie van vet (meer onverzadigd, minder verzadigd). Een groter percentage van de vrouwen in de interventiegroep behaalde een gezond voedingspatroon > 5 (82,6% versus 60,8%; p < 0,05), een gunstiger onverzadigd vet-voedingspatroon > 2 (61,9% versus 28,8%; p < 0,05), een gunstiger verzadigd vet voedingspatroon > 3 (57,4% vs. 31,7%; p < 0,05) en een gunstiger gezonde vetten-voedingspatroon > 4 (57,9% vs. 34,8%; p < 0,05) in vergelijking met de percentages in de controlegroep (tabel 2).

In de multivariate regressie analyse, gecorrigeerd voor leeftijd en het aantal zwangerschappen, was de waarschijnlijkheid van het ontstaan van een glucosehomeostase stoornis niet significant verminderd in de totale interventiegroep (OR: 0,77; 0,40–1,09; p = 0,08), maar wel significant verminderd bij vrouwen met na 3 jaar een BMI < 27 kg/m² (OR: 0,28; 0,12–0,65; p = 0,003), een vetarm voedingspatroon > 0 (OR: 0,30; 0,13–0,70; p = 0,05), een verzadigd vet voedingspatroon > 0 (OR: 0,30; 0,13–0,69; p = 0,005) en vrouwen met een verbeterd gezonde vetten

voedingspatroon > 1 (OR: 0,34; 0,12–0,94; p = 0,039). Er werden geen significante veranderingen waargenomen in de andere voedingspatronen (tabel 3).

4. Bespreking

De resultaten van deze studie laten zien dat leefstijlinterventies bij vrouwen met voormalige GDM, die worden bijgestaan en behandeld vanaf het moment van de diagnose van GDM, resulteren in een afname van 25 procent in de kans op glucosehomeostasestoornissen en een reductie van 35 procent in de kans op het

ontwikkelen van DM2 (Red: na drie jaar follow-up).

Deze vermindering van de kans op een stoornis in het glucosemetabolisme is lager dan gerapporteerd in andere studies, waarbij intensieve interventies werden toegepast in risicopopulaties voor DM2 (Pan, Li et al. 1997, Tuomilehto, Lindström et al. 2001, Knowler, Barrett-Connor et al. 2002); echter, ons voorstel is haalbaarder in de klinische praktijk. Zo werden slechts 33 vrouwen (iets meer dan 10%) uitgesloten van de eerste postpartum evaluatie omdat een verslechterde nuchtere glucose werd vastgesteld; terwijl in vergelijkbare studies meer dan 20 procent van de vrouwen bij de eerste postpartum evaluatie een gestoorde nuchtere glucose waarde had (Bellamy, Casas et al. 2009). Dit suggereert dat de leefstijlaanbevelingen tijdens de zwangerschap hun effecten behielden tot de eerste postpartum evaluatie. De voedingsaanbevelingen voor vrouwen met GDM in Spanje zijn dezelfde als die in de algemene bevolking met een mediterrane voedingspatroon, waardoor onze steekproef een gunstige uitgangssituatie had. Desondanks kon de klinische situatie nog worden verbeterd met het interventieprogramma.

Eerdere interventiestudies bij vrouwen met GDM werden later na de bevalling uitgevoerd en betroffen intensieve leefstijlinterventie en/of medicamenteuze behandelingen, zoals troglitazone in het TRI-POD onderzoek (Buchanan, Xiang et al. 2002) of metformine (Ratner, Christophi et al. 2008), waarbij een reductie van 50 procent in de incidentie van DM2 werd bereikt. Het is nog niet duidelijk hoe deze interventies vertaald kunnen worden naar de klinische praktijk (England, Dietz et al. 2009, Retnakaran, Qi et al. 2010, Kim, Kim et al. 2011). In de huidige studie werd geen medicatie toegevoegd aan leefstijlinterventie om de borstvoeding te beschermen, maar was wellicht succesvol omdat de interventie vroeg werd geïmplementeerd.

Zoals verwacht waren de vrouwen zeer beperkt lichamelijke actief vóór het eerste bezoek na de bevalling. Daarom was één van de hoofd-doelstellingen van de interventie om er in ieder geval voor te zorgen dat binnen een korte periode (10 weken) na de bevalling met begeleidde lichaamsbeweging werd gestart. De gunstige effecten van 50 minuten dagelijks bewegen met een matige intensiteit gedurende ten minste twee maanden, houden waarschijnlijk het langst aan (Hordern, Dunstan et al. 2012) ('legacy'-effect) en zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor een deel van de resultaten in onze studie.

Helaas is deze interventie moeilijk te onderhouden op lange termijn. Volgens de resultaten van onze studie is de hoeveelheid lichaamsbe-

Tabel 3

Multivariate regression analyses of the food consumption pattern adjusted by age and number of pregnancies and 3-year abnormal glucose metabolism status. CI 95%; confidence interval 95%. The value ≥0 was considered the cut-off point for every variable because the minimal achievement score for every pattern was ≥0.

Model	Pattern	β coefficient	CI 95%	p
Group	Intervention vs. Control	0.77	0.40–1.09	0.08
BMI	<27 vs. ≥27	0.28	0.12–0.65	0.003
Toename score				
- (Red: gezond) voedingspatroon	4 vs. ≤4	0.73	0.33–1.64	0.448
- lage vetinname	0 vs. ≤0	0.30	0.13–0.70	0.005
- verzadigd vetinname	1–3 vs. ≤0	0.26	0.10–0.68	0.005
- onverzadigd vetinname	>0 vs. ≤0	0.899	0.37–2.18	0.814
- gezonde vetinname	>4 vs. ≤0	0.28	0.08–0.98	0.049
- bewegingspatroon	>1 vs. ≤0	0.78	0.33–1.85	0.575

Vetgedrukt is significant met een p≤0.05

weging significant verbeterd na drie jaar follow-up vergeleken met de situatie direct na de bevalling in beide groepen, maar aanzienlijk lager dan het gebruikelijke niveau. Dit suggereert dat strategieën om lichaamsbeweging te bevorderen moeten worden verbeterd en waarschijnlijk langer dan zes maanden postpartum worden gehandhaafd, om een minimaal niveau van wekelijkse beweging te bereiken.

Overgewicht is de belangrijkste risicofactor van GDM en het bereiken van ten minste het lichaamsgewicht van voor de zwangerschap zou een doelstelling van alle interventieprogramma's na de zwangerschap moeten zijn.

Aan het einde van de follow-up van de studie, bereikten de vrouwen uit de interventiegroep eenzelfde BMI als gerapporteerd voor de zwangerschap, maar de vrouwen uit de controlegroep hielden hetzelfde lichaamsgewicht als in de periode kort na de bevalling. Ook leidde de interventie tot een vermindering van cardiovasculaire risicofactoren, insulineresistentie, LDL-cholesterol, triglyceriden en lipoproteïne Apo B. Al deze veranderingen worden waarschijnlijk veroorzaakt door een afname in lichaamsgewicht, lichaamsbeweging en/of, nog waarschijnlijker, een gezonder voedingspatroon.

Speciale aandacht is er voor voedingspatronen die een rol kunnen spelen bij DM2 preventie (Hu, Manson et al. 2001, Wheeler, Dunbar et al. 2012). Een voedingspatroon met koolhydraten met een lage glycemische index, een hoog vezelgehalte, een lage inname van verzadigde en transvetzuren, een hoog gehalte aan onverzadigde vetten en lage hoeveelheden alcohol zijn kenmerken van een voedingspatroon met een laag risico op DM2 (Estruch, Ros et al. 2013).

Onlangs heeft een grote retrospectieve studie een omgekeerd verband laten zien tussen gezonde voedingsgewoonten en het risico op DM2 bij vrouwen met doorgemaakte zwangerschapsdiabetes (Tobias, Hu et al. 2012). Meer in het bijzonder werd het mediterrane voedingspatroon geassocieerd met 40 procent minder risico op het ontwikkelen van DM2, wanneer deelnemers met de hoogste therapietrouw (kwartiel 4) werden vergeleken met degenen met de laagste therapietrouw (kwartiel 1).

De interventie in onze studie resulteerde in een verbetering van de kwaliteit van vetconsumptie met een aanzienlijke toename van de consumptie van onverzadigde vetten en een afname van de consumptie van verzadigde vetten. Dit gezonde-vetten-voedingspatroon was de nutritionele verandering die het meest significant geassocieerd was met een normale glucosestatus in ons onderzoek en ondersteunt daarmee recente bevindingen (Virtanen, Mursu et al. 2014). Daarom is frequente vette vis consumptie, bij voorkeur van kleine omvang (sardines, ansjovis en makreel) of van viskekerijen (zalm en forel), vanwege hun lagere gehalte in methylnik (Oken, Radesky et al. 2008), de consumptie van noten meer dan drie keer per week en de dagelijkse consumptie van olijfolie (meer dan 40 ml), in combinatie met een vermindering van verzadigde en trans-vetzuren consumptie van zuivelproducten, worstjes, koekjes, brood en bewerkt vlees, essentieel bij het voorkomen van glucosehomeostasestoornissen in de periode na de zwangerschap.

In overeenstemming met eerder geleverd bewijs (Hamman, Wing et al. 2006), komt de afname in lichaamsgewicht in de multivariate regressieanalyse naar voren als de belangrijkste factor bij de preventie van glucosehomeostasestoornissen. Als zodanig moeten strategieën

gericht zijn op deze belangrijkste doelstelling, met meerdere keuzes op basis van persoonlijke voorkeur en materiële middelen.

Het blijft onduidelijk hoe de follow-up moet worden uitgevoerd in de periode na de bevalling bij vrouwen met doorgemaakte GDM. In onze studie ontvingen alle vrouwen dezelfde leefstijladviezen tijdens de zwangerschap en direct na de bevalling. De follow-up van vrouwen met GDM tijdens de zwangerschap zou in gespecialiseerde centra moeten worden uitgevoerd; maar de praktijk is dat vrouwen na de bevalling worden vervolgd door huisartsen. De interventie in ons onderzoek als alternatief voor de gebruikelijke zorg omvat een training met een verhoogd maar redelijk aantal consulten (vier bij de diëtist in het eerste jaar, daarna jaarlijks, en twee met de arts van de revalidatieafdeling). Een intensiever programma met een groter aantal consulten en een langer begeleid bewegingsprogramma zal hoogstwaarschijnlijk na drie jaar nog betere resultaten opleveren dan dit onderzoek. Maar dit kost ook meer tijd en geld en is in de klinische praktijk niet altijd haalbaar. De invoering van alternatieve follow-up in de periode na de bevalling, zoals eHealth, is aangetoond haalbaar in de follow-up van GDM (Pérez-Ferre, Galindo et al. 2010), en kan leiden tot minder face-to-face contacten, waardoor kosten en tijd voor patiënten en gezondheidswerkers bespaard worden.

Het meest geschikte moment om de interventie toe te passen is waarschijnlijk de vroege postpartum periode (7-12 weken na de bevalling), omdat vrouwen dan meer ontvankelijk zijn voor advies (Ferrara, Hedderston et al. 2011). Het frequente contact van zwangere vrouwen met de gezondheidszorg biedt bovendien een uitgelezen kans om leefstijltraining aan te bieden. Dit is zowel in het belang van de toekomstige gezondheid van de moeder als van haar kinderen. De bezorgdheid van moeders over het risico dat hun kind diabetes zal ontwikkelen, kan hen overtuigen om leefstijlveranderingen op de lange termijn vol te houden.

Concluderend stellen wij dat overwogen moet worden om interventieprogramma's zoals beschreven in deze studie op te nemen in behandelprotocollen voor de postpartumperiode van vrouwen met GDM. Deze programma's zijn kosteneffectief, als de afname van glucosehomeostasestoornissen wordt meegenomen in de berekening.

Disclosure: Auteurs verklaren geen conflicterende belangen te hebben.

Dankwoord: Deze studie is gesponsord door het ministerie van Volksgezondheid van Spanje (Fondos de Cohesión 2008) en door de Fundación para Estudios Endocrinometabólicos.

Appendix: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.09.005>

Vertaling Gerdien Ligthart-Melis

In verband met de ruimte in het blad, kunt u de volledige referenties op de website terugvinden.