

Het effect van microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) op cardiovasculaire risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes

Referentie

Xu B, Fu J, Qiao Y, et al. Higher intake of microbiota-accessible carbohydrates and improved cardiometabolic risk factors: a meta-analysis and umbrella review of dietary management in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2021;113:1515-30. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa435

Duiding

Laura Verbeyst, Expertisecentrum Health Innovation (UCLL)

Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vragen

1. Wat is het effect van een hogere inname in vergelijking met een lagere inname van microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) op cardiometabole risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes?
2. Hoe onderbouwd is het effect van bestaande dieetinterventies op de reductie van cardiovasculaire risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes?

Achtergrond

Darmbacteriën produceren essentiële vitaminen en aminozuren en helpen bij het neutraliseren van toxines. Deze microbiota (verzameling van bacteriën) bevat 250 tot 800 maal meer genen (het microbioom) dan het menselijke genoom. Veel genen van het microbioom produceren moleculen die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van aandoeningen zoals obesitas en type 2-diabetes (1). Microbiota-accessible carbohydrates (microbiota toegankelijke koolhydraten of MAC's) zijn een diverse groep poly- en oligosacchariden die als gevolg van hun resistentie voor degradatie en absorptie in het maag-darmstelsel beschikbaar zijn voor de darmmicrobiota (2). Als belangrijkste fermentatieproduct zouden korteketenvezuren, zoals boterzuur, de insulineresistentie verbeteren en het verzadigingsgevoel versterken, wat op zijn beurt de progressie van type-2 diabetes zou kunnen voorkomen (1,2). Het effect van MAC's uit de voeding op cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met type 2-diabetes is echter nog onduidelijk (3).

Samenvatting

Methodologie

- *Om de eerste klinische vraag te kunnen beantwoorden voerden de onderzoekers een systematische review en meta-analyse uit:*

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en CINAHL, tot 17 september 2020
- referentielijsten van gevonden artikels
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's bij volwassenen met type 2-diabetes, die een hoge met een lage inname van MAC's vergeleken en rapporteerden over glucosehomeostase, vethomeostase, antropometrische markers, insulinemetingen en inflammatoire markers
- exclusiecriteria: zwangerschap, diagnose van acute ziekte, studies waarbij slechts een deel van de populatie type 2-diabetes had, studies met multifactoriële interventies of zonder interventies met MAC's, studies die alleen focusten op veranderingen van HbA1c gedurende minder dan 6 weken, studies met een controlegroep die bestond uit een koolhydraatarm dieet of een dieet met lage glycemische index

- uiteindelijk selecteerde men 45 RCT's, waarvan 12 cross-over RCT's, met een studieduur van meestal 6 tot 12 weken (uitersten van 2 weken tot 1 jaar),

Bestudeerde populatie

- 1 995 volwassenen met een gemiddelde leeftijd tussen 38,8 en 66,65 jaar, in de meeste studies evenveel vrouwen als mannen, met type 2-diabetes sinds 2,1 tot 15,3 jaar, met een gemiddelde HbA1c van 8,1% (uitersten 6,3% en 12,0%) en een gemiddelde BMI van 29,2 kg/m² (uitersten 23,7 kg/m² en 39,9 kg/m²)

➤ *Om de tweede klinische vraag te kunnen beantwoorden voerden de onderzoekers een umbrella review uit:*

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE en CINAHL, tot 17 september 2020
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: meta-analyses van RCT's die het effect van bestaande dieetinterventies op cardiovasculaire risicofactoren bij volwassenen met type 2-diabetes onderzochten en die gepoolde resultaten met 95% betrouwbaarheidsintervallen, heterogeniteit, publicatiebias, aantal primaire studies en andere essentiële informatie rapporteerden
- exclusiecriteria: studiepopulatie zonder patiënten met type 2-diabetes, geen cardiovasculaire risicofactoren als uitkomstmaat, geen dieetinterventies, meta-analyses zonder gewogen gemiddelde verschillen, gestandaardiseerde gemiddelde verschillen, geen 95% betrouwbaarheidsintervallen
- uiteindelijk selecteerde men 26 meta-analyses met 35 dieetinterventies en 158 gepoolde resultaten.

Uitkomstmeting

➤ *Voor de meta-analyse:*

- primaire uitkomstmaat: HbA1c
- secundaire uitkomstmaten: nuchtere glycemie, nuchtere insulinemie, **HOMA-index**, totaal cholesterol, HDL-en LDL-cholesterol, totaal glyceriden, BMI, lichaamsgewicht, diastolische bloeddruk, systolische bloeddruk, CRP-, TNF- α - en IL-10-concentratie
- pooling met random effects models
- sensitiviteitsanalyse en subgroepanalyse indien voor een uitkomstmaat ≥ 10 studies beschikbaar waren
- gebruik van GRADE om de sterkte van het bewijs te bepalen.

➤ *Voor de umbrella review:*

- uitkomstmaat: effect op cardiovasculaire risicofactoren
- om de bewijskracht te bepalen maakte men gebruik van een aangepaste NutriGrade tool, bestaande uit 9 items: methodologische kwaliteit volgens **AMSTAR-2** (0 tot 2 punten), grootte van het effect (0 tot 1 punt), omgaan met heterogeniteit (0 tot 1 punt), directheid van de resultaten (0 tot 1 punt), publicatiebias (0 tot 1 punt), RCT als onderzoeksdesign (0 tot 1 punt), aantal studies (0 tot 1 punt), aantal deelnemers (0 tot 1 punt), belangenvermenging (0 tot 1 punt); een score >8 betekent hoge, 6 tot 8 matige, 4 tot 6 lage en <4 zeer lage kwaliteit van het bewijs.

Resultaten

➤ *Voor de meta-analyse:*

- in vergelijking met een verminderde inname van MAC's, verlaagde een verhoogde inname van MAC's het HbA1c met gemiddeld 0,43% (95% van -0,55 tot -0,31; $I^2=41\%$) (GRADE matig)

- een verhoogde inname van MAC's verlaagde in vergelijking met een verminderde inname van MAC's tevens de nuchtere glycemie (gemiddeld -32 mg/dl met 95% BI van -40 tot -24 mg/dl; $I^2=54\%$) (GRADE matig), de nuchtere insulinemie (SMD -0,37 met 95% BI van -0,67 tot -0,07; $I^2=76\%$) (GRADE laag) en de HOMA-index (SMD -0,66 met 95% BI van -1,00 tot -0,33; $I^2=80\%$) (GRADE matig)
- een verhoogde inname van MAC's verlaagde de totale cholesterolemie (gemiddeld -11 mg/dl met 95% BI van -15 tot -7 mg/dl; $I^2=35\%$) (GRADE hoog), LDL-cholesterol (gemiddeld -7 mg/dl met 95% BI van -12 tot -2 mg/dl; $I^2=61\%$) (GRADE laag) en triglyceriden (gemiddeld -10 mg/dl met 95% BI van -17 tot -3 mg/dl; $I^2=9\%$) (GRADE laag) en verhoogde de HDL-cholesterol (gemiddeld +1,5 mg/dl met 95% BI van +0,4 tot +3 mg/dl; $I^2=55\%$) (GRADE matig)
- een verhoogde inname van MAC's verlaagde de BMI (gemiddeld -0,47 kg/m² met 95% BI van -0,64 tot -0,31; $I^2=0\%$) (GRADE hoog), het lichaamsgewicht (gemiddeld -1,3 kg met 95% BI van -1,7 tot -0,9; $I^2=0\%$) (GRADE hoog) en de systolische bloeddruk (gemiddeld -3 mmHg met 95% BI van -5,6 tot -0,5; $I^2=37\%$) (GRADE matig), maar had geen effect op de diastolische bloeddruk (GRADE laag)
- een hogere inname van MAC's verlaagde de CRP- en TNF- α -concentratie en verhoogde de IL-10-concentratie (GRADE laag).

➤ **Voor de umbrella review:**

- de bewijskracht van het gunstige effect van MAC's op cardiovasculaire risicofactoren was matig voor nuchtere insulinemie, HOMA-index, HDL-en LDL-cholesterol, diastolische bloeddruk en hoog voor HbA1c, nuchtere glycemie, totale cholesterol, totale triglyceriden, BMI, gewicht en systolische bloeddruk.

Besluit van de auteurs

In vergelijking met een lagere inname van MAC's, verbetert een verhoogde inname van MAC's de glycemie, de bloedlipiden, het lichaamsgewicht en de inflammatoire markers bij personen met type 2-diabetes.

Financiering van de studie

De auteurs melden dat ze geen financiering ontvingen voor deze studie.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs melden geen belangenconflict.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor de rapportering van de systematische review en meta-analyse maakten de auteurs gebruik van de **PRISMA-richtlijnen**. De studieselectie, de data-extractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies gebeurde door twee onafhankelijke onderzoekers. Tegenstrijdigheden werden via consensus met andere onderzoekers opgelost. Men schatte het risico van bias in met de **Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias**. 55% van de studies vertoonde een laag risico van bias bij de randomisatie; bij 30% was er duidelijk concealment of allocation; 45% had een laag risico van bias bij de blinding van de deelnemers en de effectbeoordelaars. In de andere gevallen was het risico van bias voor deze criteria meestal onduidelijk. 35% van de studies had bovendien een onduidelijk risico van rapporteringsbias.

Ook de umbrella review werd volgens de PRISMA-richtlijnen gerapporteerd. En, ook hier voerden twee onafhankelijke onderzoekers de studieselectie, de data-extractie en de beoordeling van de methodologische kwaliteit van de meta-analyses uit. Een derde beoordelaar loste tegenstrijdigheden op. Om de methodologische kwaliteit te beoordelen maakten de onderzoekers gebruik van AMSTAR (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews)-2. Hieruit bleek dat twee meta-analyses een uiterst lage, 7 een lage, 11 een matige en 6 een hoge methodologische kwaliteit hadden. De belangrijkste reden voor een lage tot uiterst lage methodologische kwaliteit waren de afwezigheid

van een vooraf geregistreerd studieprotocol, gebrek aan gegevens over sponsoring of kwaliteit van de geïncludeerde RCT's en geen opsporing van publicatiebias. Op basis van deze methodologische kwaliteit en het aantal geïncludeerde studies beslisten de onderzoekers welke meta-analyse geselecteerd moest worden wanneer meerdere meta-analyses dezelfde onderzoeksvraag behandelden. Voor netwerkmeta-analyses werden de effectgroottes herrekend op basis van de primaire studies. Wanneer oorspronkelijk een fixed effects model werd gebruikt, herrekende men de effectgroottes volgens het random effects model. Om de bewijskracht van het effect van de verschillende dieetinterventies op de cardiovasculaire uitkomstmaten te bepalen maakten de onderzoekers gebruik van een aangepaste versie van de NutriGrade tool (4). Dit instrument werd als alternatief voor GRADE geïntroduceerd omdat het meer rekening houdt met de specificiteit van onderzoek over voeding (4). RCT's over voedingsinterventies vertonen vaak beperkingen, zoals geen mogelijkheid voor placebogecontroleerd onderzoek, gebrek aan blinding, lagere compliantie van de deelnemers, meer uitval en meer cross-over, terwijl goed uitgevoerde cohortstudies een belangrijke bijdrage kunnen leveren aan de bepaling van de bewijskracht (4). Een vergelijking van NutriGrade met GRADE bracht echter weinig verschillen aan het licht (4). Als bijkomend voordeel kan NutriGrade, mits extra aanpassingen zoals de toevoeging van het resultaat van AMSTAR-2, helpen om aan de kwaliteitsvereisten van een umbrella review te voldoen (5). Resultaten van de umbrella review werden meestal gedowngraded wegens lage kwaliteit van de meta-analyses, te weinig studies en deelnemers, inconsistente en onnauwkeurige resultaten.

Interpretatie van de resultaten

De meta-analyse van RCT's suggereert dat een hogere inname van MAC's in vergelijking met een lagere inname van MAC's de glycemie, de bloedlipiden, het lichaamsgewicht en de inflammatoire markers verbetert bij volwassenen met type 2-diabetes. Dit resultaat is congruent met het resultaat van de umbrella review. We moeten hierbij wel benadrukken dat het om intermediaire eindpunten gaat. De studies waren van te korte duur om een verschil in micro- en macrovasculaire complicaties, laat staan in mortaliteit te kunnen aantonen. Een verschil in HbA1c van ongeveer 0,4% zou wel klinisch relevant kunnen zijn in deze geaggregeerde studiepopulatie met een gemiddelde HbA1c van 8%. De klinische relevantie van het effect op andere parameters, in het bijzonder op de bloedlipiden is echter onduidelijk. De vaak belangrijke statistische heterogeniteit in de onderzoeksresultaten maakt het in sommige gevallen moeilijk om de juiste conclusies te trekken.

De onderzoekers voerden ook subgroepanalyses uit waaruit bleek dat de effectgrootte verschildte volgens regio, type interventie, type MAC en dosis MAC. Zo bleek dat het effect van MAC's op een verlaging van HbA1c kleiner was in Europese studies en helemaal afwezig was in Noord- en Zuid-Amerikaanse en Afrikaanse studies. Alleen MAC's in de vorm van voedingssupplementen leidden tot een statistisch significante daling van HbA1c, terwijl voedingsmiddelen en voedingspatronen rijk aan MAC's geen effect hadden op HbA1c. Alleen niet-verteerbare polysacchariden zorgden voor een significante daling van het HbA1c in tegenstelling tot resistent zetmeel, resistent dextrine, niet-verteerbare oligosacchariden en voeding rijk aan MAC's. Het effect op HbA1c en nuchtere glycemie was ook groter wanneer de dagdosis MAC's hoger was dan 10 g.

Opvallend is dat MAC's, net zoals op HbA1c, ook op vethomeostase en adipositas weinig invloed had in Westerse populaties. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat het Westerse dieet weinig MAC's bevat, waardoor het microbiom weinig divers en talrijk is. Dit is moeilijk omkeerbaar, zelfs na introductie van MAC's. De meerderheid van de studies duurden 6 tot 12 weken. Mogelijk was dit te kort om een effect op lange termijn te kunnen waarnemen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de praktijk?

De Belgische richtlijn van Domus Medica (2015) beveelt aan om volwassenen met type 2-diabetes door te verwijzen naar een diëtist voor gepersonaliseerd voedingsadvies (GRADE 1A). Patiënten met overgewicht moeten worden aangemoedigd om minstens 5 tot 10% van hun lichaamsgewicht te verliezen (GRADE 1A). Verder wordt een evenwichtige en gevarieerde voeding aanbevolen. Er wordt in deze richtlijn geen aanbeveling over MAC's gegeven (6). De recent gepubliceerde richtlijn van NICE (2022) beveelt type 2-diabetespatiënten aan om vezelrijk te eten (7). De Hoge Gezondheidsraad (HGR 2016) beveelt een dagelijkse consumptie van minstens 25 gram

voedingsvezels aan voor de algemene Belgische volwassen bevolking. Ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen worden 30 gram voedingsvezels per dag aanbevolen. De HGR gaf, wegens gebrek aan voldoende studies, nog geen specifiek advies over het type voedingsvezel, zoals fermenteerbaar versus niet-fermenteerbaar (8). Microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) zijn onverteerbare oligo- en polysacchariden waarmee de microbiota zich voedt. Meestal gaat het om oplosbare en dus fermenteerbare voedingsvezels. Onder andere resistent zetmeel, bèta-glucanen, fructo-oligosacchariden, inuline, slijm en pectine behoren tot de groep MAC's. Resistent zetmeel wordt gevonden in producten die zijn gekookt en gekoeld zoals rijst, aardappelen en haver, alsook in zoete aardappelen, kastanjes, erwten, linzen, boekweit en cassave. Beta-glucanen zitten in bijvoorbeeld algen, haver en paddenstoelen. Fructo-oligosacchariden en inuline zijn vooral terug te vinden in knoflook, uien, asperges en bananen. Slijmstof wordt voornamelijk gevonden in agar-agar, chiazaad, tomaat en lijnzaad. De meest pectine-rijke voedingsmiddelen zijn onder andere bosbessen, kruisbessen, citroenen, mandarijnen, appels, kweeperen, sinaasappels en druiven. Cellulose, hemicellulose, lignine en zemelen, die in volkorengranen voorkomen, zijn onoplosbare vezels en maken dus geen deel uit van de MAC's (9).

Besluit van Minerva

Uit deze methodologisch correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse kunnen we besluiten dat microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's) leiden tot een statistisch significante verbetering van de glykemie en andere cardiovasculaire risicofactoren bij type 2-diabetespatiënten. De klinische relevantie van het effect op deze intermediaire uitkomstmaten is echter nog onduidelijk. De resultaten zijn bovendien vaak zeer heterogeen en uit subgroepanalyses blijkt dat verder onderzoek op langere termijn in specifieke populaties noodzakelijk is om duidelijke conclusies te kunnen trekken. Ook uit de umbrella review blijkt dat verder methodologisch kwalitatief onderzoek over voedingsinterventies bij type 2- diabetici noodzakelijk is.

Referenties

1. Komaroff AL. The microbiome and risk for obesity and diabetes. *JAMA* 2017;317:355-6. DOI: 10.1001/jama.2016.20099
2. Gentile CL, Weir TL. The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science* 2018;36:776-80. DOI: 10.1126/science.aau5812
3. Xu B, Fu J, Qiao Y, et al. Higher intake of microbiota-accessible carbohydrates and improved cardiometabolic risk factors: a meta-analysis and umbrella review of dietary management in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2021;113:1515-30. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa435
4. Schwingshackl L, Knüppel S, Schwedhelm C, et al. Perspective: NutriGrade: a scoring system to assess and judge the meta-evidence of randomized controlled trials and cohort studies in nutrition research. *Adv Nutr* 2016;7:994-1004. DOI: 10.3945/an.116.013052
5. Poelman T. Umbrella reviews: de top van de piramide? *Minerva* 2022;21(7):150-4 .
6. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica/Ebpracticenet* 5/05/2015. Laatste update: 21/12/2017.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline (NG28). Published 2015 Updated 2022.
8. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Advies 9285. HGR 2016.
9. Microbiota toegankelijke koolhydraten (MAC's). Website Gezonder leven, 14/02/2022.