

# Quel est l'effet des glucides accessibles au microbiote (*Microbiota Accessible Carbohydrates*, MAC) sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 2 ?

## Référence

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

## Analyse de

Laura Verbeyst, Expertisecentrum Health Innovation (UCLL)  
Pas de conflit d'intérêt avec le sujet.

## Questions cliniques

1/ Quel est l'effet d'un apport plus élevé, par comparaison avec un apport plus faible, en glucides accessibles au microbiote (*Microbiota Accessible Carbohydrates*, MAC) sur les facteurs de risque cardiométabolique chez les adultes atteints de diabète de type 2 ?

2/ Dans quelle mesure l'effet des interventions diététiques existantes sur la réduction des facteurs de risque cardiovasculaire chez les adultes atteints de diabète de type 2 est-il étayé ?

## Contexte

Les bactéries intestinales produisent des vitamines et des acides aminés essentiels et aident à neutraliser les toxines. Ce microbiote (ensemble de bactéries) contient 250 à 800 fois plus de gènes (le microbiome) que le génome humain. De nombreux gènes du microbiome produisent des molécules qui peuvent jouer un rôle dans le développement de maladies telles que l'obésité et le diabète de type 2 (1). Les glucides accessibles au microbiote (*Microbiota Accessible Carbohydrates*, MAC) forment un groupe diversifié de polysaccharides et d'oligosaccharides qui sont disponibles pour le microbiote intestinal en raison de leur résistance à la dégradation et à l'absorption dans le tractus gastro-intestinal (2). Principaux produits de la fermentation, les acides gras à chaîne courte, tels que l'acide butyrique, amélioreraient la résistance à l'insuline et augmenteraient la satiété, ce qui pourrait empêcher la progression du diabète de type 2 (1,2). Cependant, on ne connaît pas encore l'effet des MAC alimentaires sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 (3).

## Résumé

### Méthodologie

- Pour répondre à la première question clinique, les chercheurs ont mené une synthèse méthodique avec méta-analyse :

### Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE et CINAHL, jusqu'au 17 septembre 2020
- listes des références des articles trouvés
- uniquement les publications en anglais.

### Études sélectionnées

- critères d'inclusion : études randomisées contrôlées (RCTs) chez des adultes atteints de diabète de type 2, comparant des apports élevés et faibles de MAC et rendant compte de

l'homéostasie du glucose, de l'homéostasie des graisses, des marqueurs anthropométriques, des mesures de l'insuline et des marqueurs inflammatoires

- critères d'exclusion : grossesse, diagnostic de maladie aiguë, études dans lesquelles une partie seulement de la population était atteinte de diabète de type 2, études avec interventions multifactorielles ou sans intervention avec des MAC, études portant uniquement sur les modifications de l'HbA1c pendant moins de 6 semaines, études avec un groupe témoin recevant un régime pauvre en glucides ou à faible index glycémique
- au final ont été sélectionnées 45 RCTs, dont 12 RCTs croisées, avec une durée d'étude généralement de 6 à 12 semaines (fourchette de 2 semaines à 1 an).

#### *Population étudiée*

- 1995 adultes ayant en moyenne entre 38,8 et 66,65 ans, autant de femmes que d'hommes dans la plupart des études, atteints du diabète de type 2 depuis 2,1 à 15,3 ans, avec une HbA1c en moyenne de 8,1% (6,3% à 12,0%) et un BMI en moyenne de 29,2 kg/m<sup>2</sup> (23,7 kg/m<sup>2</sup> à 39,9 kg/m<sup>2</sup>).

➤ ***Pour répondre à la deuxième question clinique, les chercheurs ont effectué une revue parapluie :***

#### *Sources consultées*

- MEDLINE, EMBASE et CINAHL, jusqu'au 17 septembre 2020
- uniquement les publications en anglais.

#### *Études sélectionnées*

- critères d'inclusion : méta-analyses de RCT qui examinaient l'effet des interventions diététiques existantes sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez des adultes atteints de diabète de type 2 et rapportaient les résultats sommés avec des intervalles de confiance à 95%, l'hétérogénéité, le biais de publication, le nombre d'études primaires et d'autres informations essentielles.
- critères d'exclusion : population d'étude sans patients atteints de diabète de type 2, aucun facteur de risque cardiovasculaire comme critère de jugement, aucune intervention diététique, méta-analyses sans différences moyennes pondérées, différences moyennes standardisées, pas d'intervalles de confiance à 95%
- ont finalement été sélectionnées 26 méta-analyses avec 35 interventions diététiques et 158 résultats sommés.

#### **Mesure des résultats**

➤ ***Pour la méta-analyse :***

- critère de jugement primaire : HbA1c
- critères de jugement secondaires : glycémie à jeun, insulinémie à jeun, **index HOMA**, cholestérol total, cholestérol HDL et LDL, glycérides totaux, IMC, poids corporel, pression artérielle diastolique, pression artérielle systolique, CRP, concentration de TNF- $\alpha$  et d'IL-10
- mise en commun à l'aide de modèles à effets aléatoires
- analyse de sensibilité et analyse de sous-groupe si  $\geq 10$  études étaient disponibles pour un critère de jugement
- approche GRADE pour déterminer la force de la preuve.

➤ ***Pour la revue parapluie :***

- critère de jugement : effet sur les facteurs de risque cardiovasculaire ; pour déterminer la force de la preuve, un outil NutriGrade adapté, composé de 9 items, a été utilisé : qualité méthodologique selon **AMSTAR-2** (0 à 2 points), ampleur de l'effet (0 à 1 point), gestion de l'hétérogénéité (0 à 1 point), le caractère direct des résultats (0 à 1 point), biais de publication (0 à 1 point), RCT comme conception d'étude (0 à 1 point), nombre d'études (0 à 1 point), nombre de participants (0 à 1 point), conflits d'intérêt (0 à 1 point) ; un score  $> 8$

signifie une qualité élevée des données probantes, un score de 6 à 8 une qualité moyenne, un score de 4 à 6 une faible qualité, et un score > 4 une très faible qualité.

## Résultats

### ➤ Pour la méta-analyse :

- par comparaison avec une diminution de l'apport en MAC, l'augmentation de l'apport en MAC a diminué l'HbA1c de 0,43% en moyenne (avec IC à 95% de -0,55 à -0,31 ;  $I^2 = 41\%$ ) (GRADE modéré)
- une augmentation de l'apport en MAC, par comparaison avec une diminution de l'apport en MAC, a également diminué la glycémie à jeun (en moyenne -32 mg/dl avec IC à 95% de -40 à -24 mg/dl ;  $I^2 = 54\%$ ) (GRADE modéré), l'insulinémie à jeun (différence moyenne standardisée (DMS) de -0,37 avec IC à 95% de -0,67 à -0,07 ;  $I^2 = 76\%$ ) (GRADE faible) et l'index HOMA (DMS de -0,66 avec IC à 95% de -1,00 à -0,33 ;  $I^2 = 80\%$ ) (GRADE modéré)
- une augmentation de l'apport en MAC a diminué la cholestérolémie totale (en moyenne -11 mg/dl avec IC à 95% de -15 à -7 mg/dl ;  $I^2 = 35\%$ ) (GRADE élevé), le cholestérol LDL (en moyenne -7 mg/dl avec IC à 95% de -12 à -2 mg/dl ;  $I^2 = 61\%$ ) (GRADE faible) et les triglycérides (en moyenne -10 mg/dl avec IC à 95% de -17 à -3 mg/dl ;  $I^2 = 9\%$ ) (GRADE faible) et a augmenté le cholestérol HDL (en moyenne +1,5 mg/dl avec IC à 95% de +0,4 à +3 mg/dl ;  $I^2 = 55\%$ ) (GRADE modéré)
- une augmentation de l'apport en MAC a diminué l'IMC (en moyenne -0,47 kg/m<sup>2</sup> avec IC à 95% de -0,64 à -0,31 ;  $I^2 = 0\%$ ) (GRADE élevé), le poids corporel (en moyenne -1,3 kg avec IC à 95% de -1,7 à -0,9 ;  $I^2 = 0\%$ ) (GRADE élevé) et la pression artérielle systolique (en moyenne -3 mmHg avec IC à 95% de -5,6 à -0,5 ;  $I^2 = 37\%$ ) (GRADE modéré), mais n'a eu aucun effet sur la pression artérielle diastolique (GRADE faible)
- un apport plus élevé en MAC a diminué la concentration de CRP et de TNF- $\alpha$  et a augmenté la concentration d'IL-10 (GRADE faible).

### ➤ Pour la revue parapluie :

- la force de la preuve de l'effet bénéfique des MAC sur les facteurs de risque cardiovasculaire était modérée pour l'insulinémie à jeun, l'index HOMA, le cholestérol HDL et LDL, la pression artérielle diastolique, et elle était élevée pour l'HbA1c, la glycémie à jeun, le cholestérol total, les triglycérides totaux, l'IMC, le poids et la pression artérielle systolique.

## Conclusion des auteurs

Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, l'apport accru en MAC améliore la glycémie, les lipides sanguins, le poids corporel et les marqueurs inflammatoires, par comparaison avec un apport plus faible en MAC.

## Financement de l'étude

Les auteurs rapportent qu'ils n'ont pas reçu de financement pour cette étude.

## Conflits d'intérêt des auteurs

Les auteurs ne mentionnent pas de conflits d'intérêt.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Pour le rapport de cette synthèse méthodique avec méta-analyse, les auteurs ont utilisé les **directives PRISMA**. La sélection des études et l'extraction des données ont été effectuées par deux investigateurs indépendants, de même que l'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses. Les contradictions ont été résolues par consensus avec d'autres chercheurs. Le risque de biais a été estimé à l'aide de **l'outil de la Cochrane Collaboration pour évaluer le risque de biais**. 55% des études ont montré un faible risque de biais lors de la randomisation ; dans 30% des cas, le secret de l'attribution était clairement garanti ; 45% avaient un faible risque de biais dans la mise en aveugle des participants

et des chercheurs chargés de l'évaluation de l'effet. Dans les autres cas, le risque de biais pour ces critères était généralement inconnu. De plus, dans 35% des études, le risque de biais de notification n'était pas déterminé.

La revue parapluie a également fait l'objet d'un rapport suivant les directives PRISMA. Et, ici aussi, deux chercheurs indépendants ont effectué la sélection des études, l'extraction des données et l'évaluation de la qualité méthodologique des méta-analyses. Un troisième évaluateur était appelé pour la résolution des contradictions. Pour évaluer la qualité méthodologique, les chercheurs ont utilisé AMSTAR-2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Il en est ressorti que la qualité méthodologique était extrêmement faible dans deux méta-analyses, faible dans sept, modérée dans onze et élevée dans six. Les principales raisons de la qualité méthodologique faible à extrêmement faible étaient l'absence d'un protocole d'étude préenregistré, le manque de données sur le promoteur ou la qualité des RCT incluses et l'absence de détection de biais de publication. Sur la base de cette qualité méthodologique et du nombre d'études incluses, les chercheurs ont décidé quelle méta-analyse sélectionner lorsque plusieurs méta-analyses traitaient d'une même question de recherche. Pour les méta-analyses en réseau, on a recalculé l'ampleur de l'effet à partir des études primaires. Si un modèle à effets fixes avait été utilisé initialement, l'ampleur de l'effet a été recalculée selon le modèle à effets aléatoires. Pour déterminer la force des preuves de l'effet des différentes interventions alimentaires sur les critères de jugement cardiovasculaires, les chercheurs ont utilisé une version modifiée de l'outil NutriGrade (4). Cet instrument a été introduit comme une alternative à l'approche GRADE car il prend davantage en compte la spécificité de la recherche en nutrition (4). Les RCTs portant sur des interventions nutritionnelles présentent souvent des limites, telles que l'impossibilité de mener des études contrôlées par placebo, l'absence de mise en aveugle, une observance plus faible par les participants, un plus grand nombre d'abandons et plus de croisements, tandis que des études de cohorte bien menées peuvent apporter une contribution importante à la détermination de la force des preuves (4). Une comparaison de NutriGrade et de GRADE n'a toutefois révélé que peu de différences (4). NutriGrade a comme autre avantage qu'il favorise le respect des exigences de qualité d'une revue parapluie, moyennant des ajustements supplémentaires tels que l'ajout du résultat AMSTAR-2 (5). Les résultats de la revue parapluie ont été pour la plupart déclassés en raison de la faible qualité de la méta-analyse, du trop petit nombre d'études et de participants, de résultats incohérents et inexacts.

### **Interprétation des résultats**

La méta-analyse des RCTs suggère que, chez les adultes atteints de diabète de type 2, un apport plus élevé en MAC améliore la glycémie, les lipides sanguins, le poids corporel et les marqueurs inflammatoires, par comparaison avec un apport plus faible en MAC. Ce résultat est conforme au résultat de la revue parapluie. Il faut néanmoins souligner qu'il s'agit de critères de jugement intermédiaires. Les études étaient de trop courte durée pour montrer une différence dans les complications microvasculaires et macrovasculaires, sans parler de la mortalité. Cependant, une différence d'HbA1c d'environ 0,4% pourrait être cliniquement pertinente dans cette population poolée avec une HbA1c moyenne de 8%. On ne connaît toutefois pas précisément la pertinence clinique de l'effet sur d'autres paramètres, en particulier sur les lipides sanguins. Dans certains cas, il est difficile de tirer des conclusions correctes en raison de l'hétérogénéité statistique, souvent importante, des résultats de la recherche.

Les chercheurs ont également effectué des analyses de sous-groupes qui ont montré que l'ampleur de l'effet différait selon la région, le type d'intervention, le type de MAC et la dose de MAC. Par exemple, l'effet des MAC sur l'HbA1c s'est avéré plus faible dans les études européennes et totalement absent dans les études nord-américaines, sud-américaines et africaines. Seuls les MAC sous forme de compléments alimentaires ont entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c, tandis que les aliments et les régimes riches en MAC n'avaient aucun effet sur l'HbA1c. Seuls les polysaccharides non digestibles ont significativement diminué l'HbA1c contrairement à l'amidon résistant, à la dextrine résistante, aux oligosaccharides non digestibles et aux aliments riches en MAC. L'effet sur l'HbA1c et sur la glycémie à jeun était également plus important lorsque la dose de MAC était supérieure à 10 g par jour.

Il est frappant de constater que, dans les populations occidentales, les MAC avaient peu d'influence sur l'homéostasie des graisses et sur l'adiposité, comme sur l'HbA1c. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le régime alimentaire occidental contient peu de MAC, ce qui signifie que le microbiome est peu

diversifié et peu abondant. Cela est difficilement réversible, même après l'introduction des MAC. La majorité des études ont duré de 6 à 12 semaines. C'était peut-être trop court pour pouvoir observer un effet à long terme.

### **Que disent les guides pour la pratique clinique ?**

La directive belge de Domus Medica (2015) recommande d'orienter les adultes atteints de diabète de type 2 vers un diététicien pour un conseil nutritionnel personnalisé (GRADE 1A). Les patients en surcharge pondérale doivent être encouragés à perdre au moins 5 à 10% de leur poids (GRADE 1A). De plus, une alimentation équilibrée et variée est recommandée. Cette directive ne donne aucune recommandation sur les MAC (6). Le guide de pratique clinique du NICE (2022) recommande une alimentation riche en fibres chez les patients atteints de diabète de type 2 (7). Le Conseil supérieur de la santé (2016) recommande une consommation quotidienne d'au moins 25 grammes de fibres alimentaires pour la population belge adulte en général. Pour la prévention des maladies cardiovasculaires, 30 grammes de fibres alimentaires par jour sont recommandés. Faute d'études suffisantes, le Conseil supérieur de la santé n'a pas encore donné d'avis précis sur le type de fibres alimentaires, telles que fermentescibles ou non fermentescibles (8). Les glucides accessibles au microbiote (MAC) sont des oligosaccharides et des polysaccharides non digestibles dont le microbiote se nourrit. Il s'agit généralement de fibres alimentaires solubles et donc fermentescibles. Les MAC forment un groupe comprenant notamment l'amidon résistant, les bêta-glucanes, les fructo-oligosaccharides, l'inuline, le mucus et la pectine. L'amidon résistant se trouve dans les produits qui ont été cuits et réfrigérés tels que le riz, les pommes de terre, et l'avoine, ainsi que dans les patates douces, les châtaignes, les pois, les lentilles, le sarrasin et le manioc. Les bêta-glucanes se trouvent notamment dans les algues, dans l'avoine et dans les champignons. Les fructo-oligosaccharides et l'inuline se trouvent principalement dans l'ail, les oignons, les asperges et les bananes. [Le mucilage](#) se trouve surtout dans l'agar-agar, les graines de chia, les tomates et les graines de lin. Les aliments les plus riches en pectine sont les myrtilles, les groseilles, les citrons, les mandarines, les pommes, les coings, les oranges et les raisins. La cellulose, l'hémicellulose, la lignine et le son, présents dans les céréales complètes, sont des fibres insolubles et ne font donc pas partie du groupe des MAC (9).

## **Conclusion de Minerva**

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse, qui a été menée correctement d'un point de vue méthodologique, permet de tirer comme conclusion que les glucides accessibles au microbiote (*Microbiota Accessible Carbohydrates*, MAC) entraînent une amélioration statistiquement significative de la glycémie et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Cependant, on ne sait pas bien quelle est la pertinence clinique de l'effet sur ces critères de jugement intermédiaires. De plus, les résultats sont souvent très hétérogènes, et les analyses de sous-groupes indiquent que, pour pouvoir tirer des conclusions pertinentes, d'autres recherches à plus long terme sont nécessaires dans des populations spécifiques. La revue parapluie montre également la nécessité d'autres recherches qualitatives méthodologiques sur les interventions nutritionnelles chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

**Références :** voir site web