

Het effect van een voedingspatroon met lage glycemische index op glycemiecontrole en cardiovasculaire risicofactoren bij diabetici?

Referentie

Chiavaroli L, Lee D, Ahmed A, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;374:n1651. DOI: 10.1136/bmj.n1651

Duiding

Patrick Mullie, DG H&WB, Queen Elisabeth Barracks, Belgian Defence, Evere
Geen belangenconflict met dit onderwerp

Klinische vraag

Wat is het effect van een voedingspatroon met een lage versus een hoge glycemische index of lading op glycemiecontrole en cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met type 1- of type 2-diabetes?

Achtergrond

Naast een chemische indeling in mono-, di- en polysacchariden worden koolhydraten ook fysiologisch ingedeeld (1). De glycemische index (GI) rangschikt levensmiddelen met koolhydraten volgens de mate waarin ze de glycemie doen stijgen vergeleken met een referentievoeding (glucose of wit brood) (2). De glycemische lading (GL) van een levensmiddel berekent men door de GI te vermenigvuldigen met de beschikbare koolhydraten in gram gedeeld door 100. Een in Minerva besproken systematische review van 2017 besloot dat het effect van diëten met lage glycemische index op cardiovasculaire gebeurtenissen niet werd onderzocht in RCT's. Interventioneel onderzoek van lage kwaliteit kon geen gunstig effect van een lage glycemische index op cardiovasculaire risicofactoren aantonen (3,4). Systematische reviews en meta-analyses toonden op basis van RCT's wel aan dat voedingspatronen met lage glycemische index of lading de glycemiecontrole wel verbeterden bij personen met diabetes of met risico van diabetes (5-7). Systematische reviews van cohortstudies, die ook personen met diabetes includeerden, suggereerden een lagere incidentie van diabetes en cardiovasculaire ziekte voor voedingspatronen met lage glycemische index of lading (8,9).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, tot 13 mei 2021
- referentielijsten van relevante artikels
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- 29 gerandomiseerde gecontroleerde studies in de eerste lijn die het effect onderzochten van een voedingspatroon met een lage GI en/of GL versus een voedingspatroon met een hoge GI en/of GL op glycemiecontrole, bloedlipiden, obesitas, bloeddruk, inflammatie, na een mediane follow-up van 12 (range 3-52) weken
- exclusie van studies met multimodale interventies waarbij het effect van GI of GL niet apart geëvalueerd kan worden, met ongelijke energie-inhoud tussen interventie- en controledieet, met zwangere vrouwen of moeders die borstvoeding geven.

Bestudeerde populatie

- 1 617 deelnemers, ongeveer evenveel vrouwen als mannen, met een mediane leeftijd van 56 (range 11-67) jaar, met type 1- of type 2-diabetes (90% had type 2-diabetes sinds gemiddeld 4,9 tot 9,5 jaar), met overgewicht of obesitas (mediane BMI van 31 (range 19-13)), met matig gecontroleerde glycemie (mediane HbA_{1c} van 7,7% (range 6,2-13,8)) en behandeld met orale antidiabetica (69%), insuline (14%) of beide (7%).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: verschil in verandering van HbA_{1c} tussen een dieet met lage GI/GL versus hoge GI/GL
- secundaire uitkomstmaten: nuchtere glycemie en insulinemie, bloedlipiden (LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, apoB, HDL-cholesterol, triglyceriden), lichaamsgewicht, middelomtrek, BMI, systolische en diastolische bloeddruk, CRP, verandering in gebruik van antidiabetica en insuline, ongewenste effecten en aanvaardbaarheid van de interventie
- analyse volgens het **random effects model**
- sensitiviteitsanalyses om studies met uitschieterende resultaten op te sporen
- voor vergelijkingen met ≥ 10 studies voerde men subgroepanalyses uit en werd publicatiebias opgespoord met een **funnel plot**; bij vermoeden van publicatiebias werden de resultaten gecorrigeerd met de **trim and fill methode**.

Resultaten

- de glycemische index* en glycemische lading bedroegen mediaan 63 (range 51-86) en 138 (range 39-175) voor een dieet met hoge GI/GL en mediaan 49 (range 38-58) en 102 (range 33-176) voor een dieet met lage GI/GL
- primaire uitkomstmaat: in vergelijking met een dieet met hoge GI/GL leidde een dieet met lage GI/GL tot een geringe statistisch significante daling van HbA_{1c} met gemiddeld 0,31% (95% BI van -0,42% tot -0,19%; $p < 0,001$; $N=22$, $n=1\ 502$; $I^2=75\%$; GRADE hoog) (zie tabel)
- secundaire uitkomstmaten: in vergelijking met een dieet met hoge GI/GL leidde een dieet met lage GI/GL tot een statistisch significante verbetering van nuchtere glycemie, non-HDL en LDL cholesterol, triglyceriden, apoB, lichaamsgewicht, BMI en CRP (zie tabel)

* ≤ 55 is laag; 56-69 is matig en ≥ 70 is hoog

Besluit van de auteurs

Deze systematische review en meta-analyse suggereert dat een voedingspatroon met een lage glycemische index en/of lading leidt tot een kleine maar belangrijke verbetering van de glycemiecontrole, bloedlipiden, obesitas en inflammatie, los van een gelijktijdige behandeling met antidiabetica of insuline, voornamelijk bij volwassen patiënten met matig gecontroleerde type 1- en type 2-diabetes. De beschikbare evidentie geeft een goede indicatie over de waarschijnlijke winst in deze populatie.

Financiering van de studie

Hoofdfinancier van het onderzoek was de Diabetes and Nutrition Study Group van de European Association for the Study of Diabetes (EASD), met als doel de ontwikkeling van EASD Clinical Practice Guidelines for Nutrition Therapy.

Belangenconflicten van de auteurs

De lijst van de belangenconflicten bestaande uit farmaceutische bedrijven, voedingsbedrijven en consultingbedrijven telt meer dan 2 000 woorden.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Voor deze systematische review en meta-analyse volgden de auteurs het Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions en maakten ze voor de rapportage gebruik van de PRISMA-aanbevelingen. De literatuurzoektocht werd correct uitgevoerd in drie verschillende databanken. Twee onafhankelijke onderzoekers stonden in voor de gegevensextractie en evalueerden het risico van bias met de Cochrane risk of bias tool. Geen enkele geïncludeerde studie had een hoog risico van bias voor de verschillende domeinen van deze tool. De onderzoekers maakten gebruik van sensitiviteitsanalyses om uitschieterende resultaten op te sporen. Statistische heterogeniteit werd opgespoord en verder geëxploreerd in subgroepenanalyses. Alleen voor de effecten op nuchtere glycemie en op insulinemie kon men een risico van publicatiebias vaststellen. Door toepassen van de trim and fill methode werd de daling van insulinemie wel statistisch significant.

Interpretatie van de resultaten

Deze systematische review en meta-analyse toont aan dat een voedingspatroon met lage GI/GL de glycemiecontrole verbetert, alsook LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, triglyceriden, apoB en CRP doet dalen. Behalve voor de daling in non-HDL-cholesterol waren deze effecten klein tot onbelangrijk. Door de brede 95% betrouwbaarheidsintervallen kunnen deze resultaten zelfs een overschatting zijn. De onderzoekers exploreerden deze onnauwkeurigheid ook verder in sensitiviteitsanalyses. Op die manier konden ze vaststellen dat door weglating van een studie met uitschieterend resultaat de daling van de middelomtrek statistisch significant werd, maar dat anderzijds de daling van apoB en triglyceriden niet langer statistisch significant was. Het gewicht daalde statistisch significant gemiddeld met 1 kg. Dat kleine verschil kan toch als belangrijk beschouwd worden omdat er aangetoond is dat een daling van één kilogram in het lichaamsgewicht gepaard gaat met een daling van 0,1% HbA_{1c} (10).

Voor de meeste uitkomstmaten zag men een belangrijke statistische heterogeniteit in de gepoolde resultaten. In subgroepenanalyses kon voor de meeste uitkomstmaten deze heterogeniteit echter verklaard worden door verschillen in leeftijd, startwaarde van de parameter, sponsoring en methodologische kwaliteit. Daarom kunnen – op de daling van LDL-cholesterol en middelomtrek na – de resultaten als consistent beschouwd worden. Zo bleek het effect op HbA_{1c} groter te zijn in studies met een HbA_{1c}-startwaarde $\geq 7,7\%$, echter zonder gegevens over sponsoring en met onduidelijkheid over allocation concealment of blinding. In het kader hiervan is het nog belangrijk om te melden dat het type diabetes, noch de inclusie van studies met kinderen een invloed hadden op de resultaten.

De meeste studies vergeleken voedingspatronen met lage versus matige GI. Het mediane verschil in GI tussen beide groepen bedroeg immers slechts 12 eenheden (range -32 tot -1). Voor HbA_{1c}, triglyceriden en systolische bloeddruk kon een dosisrespons aangetoond worden. Zo zag men een daling van 0,04% HbA_{1c} per daling van 10 eenheden in GI. Wanneer men een lage GI zou vergelijken met een hoge GI mogen we dus verwachten dat het effect op HbA_{1c} groter zal zijn. Door rekening te houden met deze dosisrespons werd ook het kleine effect op triglyceriden en systolische bloeddruk toch als klinisch belangrijk beschouwd.

Tussen de geïncludeerde studies bestaat er ook een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van voedingsinterventie. De hoeveelheid geconsumeerde koolhydraten is trouwens onbekend, aangezien het concept GI onafhankelijk is van de hoeveelheid geconsumeerde koolhydraten. De GI werd ontwikkeld door Jenkins en Wolever (1), tevens co-auteurs van deze systematische review, en blijft controversieel. Zowel bij het bepalen van de GI van een individueel voedingsmiddel als bij het bepalen van de GI van een maaltijd bestaan er twijfels over de validiteit. Flavel et al. beschreven dat ondanks pogingen om de glycemische test van een voedingsmiddel te standaardiseren, er toch nog grote variaties bestaan zowel in de gebruikte hoeveelheid referentievoedingsmiddel als in de bloedafname (11). Dodd et al. toonden aan dat de berekende GI van een maaltijd gepaard kan gaan met 22 tot 50% overschatting ten opzichte van de gemeten postprandiale glycemie (12).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Voedingsadvies is een belangrijke pijler in de aanpak van type 2-diabetes (13,14). De huidige Belgische aanbeveling beveelt aan om elke persoon met type 2-diabetes door te verwijzen naar een diëtist voor gepersonaliseerd voedingsadvies (GRADE 1A). Patiënten met overgewicht moeten aangemoedigd worden minstens 5 tot 10% van hun lichaamsgewicht te verliezen (GRADE 1A) (13). In 2016 formuleerde de Hoge Gezondheidsraad van België algemene voedingsaanbevelingen voor kinderen en volwassenen (15). Koolhydraten moeten 50 tot 55 energie-percent van de iso-energetische energie-aanvoer leveren, en dit moet voornamelijk gebeuren door voedingsmiddelen die rijk zijn aan voedingsvezels en micronutriënten zoals volle granen en afgeleiden, aardappelen, peulvruchten, fruit en groenten. De inname aan toegevoegde suiker zou maximaal 10 energie-percent mogen zijn (15), en zelfs 5 energie-percent volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (16). De Hoge Gezondheidsraad adviseert om dagelijks minstens 125 g volle graanproducten zoals volkorenbrood, haverhout, volkorenpasta en bruine rijst te eten. Voor pasta en rijst wordt uitgegaan van het ongekookte gewicht. Dit werd visueel uitgedrukt in de Voedingsdriehoek van het Vlaams Instituut Gezond Leven (17). Deze voedingsadviezen komen grotendeels overeen met deze van de NHG-standaard (14). Er bestaat in de literatuur echter geen consensus over de wenselijkheid van ofwel een dieet met relatief meer koolhydraten en minder vet of juist minder koolhydraten en relatief meer vet (14). Er wordt niets vermeld over het nut van een dieet met lage glycemische index of glycemische lading (13,14).

Besluit van Minerva

Deze correct uitgevoerde systematische review en meta-analyse met RCT's van goede methodologische kwaliteit en voornamelijk uitgevoerd bij volwassen patiënten met type 2-diabetes toont aan dat een voedingspatroon met een lage glycemische index of lading zorgt voor een kleine statistisch significante maar klinisch relevante verbetering van HbA_{1c} en andere cardiovasculaire risicofactoren zoals LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, triglyceriden en lichaamsgewicht. De mediane follow-up bedraagt echter slechts 12 weken en het effect op lange termijn is nog onduidelijk.

Referential

1. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:362-6. DOI: 10.1093/ajcn/34.3.362
2. Atkinson FS, Brand-Miller JC, Foster-Powell K, et al. International tables of glycemic index and glycemic load values 2021: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2021;114:1625-32. DOI: 10.1093/ajcn/nqab233
3. Mullie P. Voedingspatronen met lage glycemische index hebben geen invloed op cardiovasculaire risicofactoren. *Minerva bondig* 15/05/2018.
4. Clar C, Al-Khudairy L, Loveman E, et al. Low glycaemic index diets for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD004467.pub3
5. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD006296.pub2
6. Ojo O, Ojo OO, Adebawale F, Wang XH. The effect of dietary glycaemic index on glycaemia in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2018;10:373. DOI: 10.3390/nu10030373
7. Wang Q, Xia W, Zhao Z, Zhang H. Effects comparison between low glycaemic index diets and high glycaemic index diets on HbA_{1c} and fructosamine for patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes* 2015;9:362-9. DOI: 10.1016/j.pcd.2014.10.008
8. Livesey G, Taylor R, Livesey HF, et al. Dietary glycaemic index and load and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and updated meta-analyses of prospective cohort studies. *Nutrients* 2019;11:1280. DOI: 10.3390/nu11061280
9. Livesey G, Livesey H. Coronary heart disease and dietary carbohydrate, glycaemic index, and glycaemic load: dose-response meta-analyses of prospective cohort studies. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3:52-69. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.12.007

10. Gummesson A, Nyman E, Knutsson M, Karpfors M. Effect of weight reduction on glycated haemoglobin in weight loss trials in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1295-305. DOI: 10.1111/dom.12971
11. Flavel M, Jois M, Kitchen B. Potential contributions of the methodology to the variability of glycaemic index of foods. *World J Diabetes* 2021;12:108-23. DOI: 10.4239/wjd.v12.i2.108
12. Dodd H, Williams S, Brown R, Venn B. Calculating meal glycaemic index by using measured and published food values compared with directly measured meal glycaemic index. *Am J Clin Nutr* 2011;94:992-6. DOI: 10.3945/ajcn.111.012138
13. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica/Ebpracticenet* 5/05/2015. Laatste update: 21/12/2017.
14. Barents ES, Bilo HJ, Bouma M, et al. Diabetes mellitus type 2. NHG-Standaard. M01. Gepubliceerd: september 2018. Laatste aanpassing: november 2021.
15. Voedingsaanbevelingen voor België. Hoge Gezondheidsraad, 2016. HGR nr. 9285. Nieuwe richtlijnen voor nutriënten en energie.
16. World Health Organization. Sugars intake for adults and children. In: WHO editor. Guideline. Sugars intake for adults and children. WHO, 2015. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>
17. De Voedingsdriehoek. Vlaams Instituut Gezond Leven, 2021. Available from: <https://www.gezondleven.be/themas/voeding>.

Tabel. Gemiddeld verschil (MD) met 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) en p-waarde tussen een dieet met lage versus hoge GI/GL voor primaire en secundaire parameters, aangevuld met statistische heterogeniteit (I²), GRADE en effectgrootte**.

	Eenh eid	N (aantal studies) /n (aantal deelnemers)	MD (met 95% BI)	p- waarde	I ² (%)	GRADE score*	Effectgrootte**
HbA _{1c}	%	22/1502	-0,31 (-0,42 tot -0,19)	<0,001	75	hoog	klein maar belangrijk
Glucose	mmol /L	26/1369	-0,36 (-0,49 tot -0,23)	<0,001	54	matig	onbelangrijk
Insuline	pmol/ L	12/733	-2,66 (-8,82 tot 3,50)	0,4	38	laag	geen effect
LDL-chol	mmol /L	26/1373	-0,17 (-0,25 tot -0,08)	<0,001	70	laag	klein maar belangrijk
Non-HDL chol	mmol /L	25/1353	-0,20 (-0,33 tot -0,07)	0,002	70	matig	matig
HDL-chol	mmol /L	26/1373	0,01 (-0,01 tot 0,04)	0,35	57	hoog	onbelangrijk tot geen effect
TG	mmol /L	26/1373	-0,09 (-0,17 tot -0,01)	0,04	44	matig	klein maar belangrijk
Apo B	g/L	6/241	-0,05 (-0,09 tot -0,01)	0,03	58	matig	klein maar belangrijk
Gewicht	kg	24/1335	-0,66 (-0,90 tot -0,42)	<0,001	0	matig	klein maar belangrijk
BMI	kg/m ²	20/1166	-0,38 (-0,64 tot -0,13)	0,003	0	matig	klein maar belangrijk
Middelomtrek	cm	10863	-0,67 (-1,78 tot 0,42)	0,23	79	laag	onbelangrijk tot geen effect
Systolische druk	mmH g	9/919	-0,14 (-2,24 tot 1,96)	0,89	53	matig	klein maar belangrijk
Diastolische druk	mmH g	8/816	-0,50 (-1,85 tot 0,86)	0,47	63	matig	geen effect
CRP	mg/L	6/622	-0,41 (-0,78 tot -0,04)	0,03	24	matig	onbelangrijk

* standaard hoog voor RCT's; gedowngraded op basis van de aanwezigheid van bias, inconsistentie (onverklaarde statistische heterogeniteit $I^2 > 50\%$), indirectheid (aanwezigheid van beperkende factoren voor de extrapoleerbaarheid van de resultaten), onnauwkeurigheid (95% BI overlapt het minimaal klinisch relevant verschil voor winst of schade), publicatiebias

** de effectgrootte wordt gerangschikt op basis van het minimaal klinisch relevant verschil (effectgrootte groot wanneer effect ≥ 5 minimaal klinisch relevant verschil; matig wanneer effect ≥ 2 minimaal klinisch relevant verschil; klein maar belangrijk wanneer effect ≥ 1 minimaal klinisch relevant verschil; onbelangrijk wanneer effect ≤ 1 minimaal klinisch relevant verschil; een aangetoonde dosis-respons relatie kan het effect upgraden.