

Mat vid diabetes

En systematisk litteraturöversikt

Augusti 2010
(preliminär version webbpublicerad 10-05-05)



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I ”SBU Utvärderar” har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). ”SBU Kommenterar” sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2010. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

Denna rapport (nr 201) kan beställas från:

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
Besöksadress: Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av Åsa Svensson, SBU
Rapportnr: 201 • ISBN 978-91-85413-37-9 • ISSN 1400-1403

Mat vid diabetes

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Kjell Asplund (ordförande)	Anders Norlund
Mette Axelsen	Måns Rosén (biträdande projektledare)
Göran Berglund	Ewalotte Ränzlöv (projektassistent)
Christian Berne	Eva Toft
Brita Karlström	Inge-Bert Täljedal
Bernt Lindahl	Alicja Wolk
Jonas Lindblom (projektledare)	

Övriga författare

Helena Göransson
(adjungerad för Bilaga 7)

Externa granskare

Hans Arnqvist	Staffan Lindeberg
Mai-Lis Hellénus	Uffe Ravnskov
Ingrid Larsson	

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	15
1. Inledning	39
1.1 Bakgrund	39
1.2 Uppdraget	41
1.3 Övergripande frågeställningar	42
1.4 Målgrupper	42
1.5 Diabetes och nedsatt glukostolerans	43
Definition och förekomst av diabetes	43
Typ 1-diabetes	44
Typ 2-diabetes	45
Behandlingsmål	45
1.6 Olika metoder för att mäta matvanor	46
Biomarkörer	47
Registreringsmetoder (kostdagböcker)	47
Kosthistorisk intervju	48
24-timmarsintervju	48
Livsmedelfrekvensformulär	48
Felrapportering av kostintag och dess konsekvenser	49
Utveckling av nya metoder	50
1.7 Diabeteskostens utveckling	50
Preinsulineran	50
Insulinets genombrott	52
Högkolhydratkost	55
Lågkolhydratkosten återupptäckt	56
Långsammare upptag som behandlingsstrategi	57
Att nå följsamhet till kostråden	58
Sammanfattande reflektioner	59
Referenser	61

2. Metodbeskrivning	65
2.1 Fokuserade frågeställningar	65
2.2 Inklusionskriterier och avgränsningar	65
Populationer	65
Interventioner	66
Kontroll	66
Utfallsmått	66
Interaktionsvariabler	67
Studiedesign, studiestorlek och uppföljningstid	67
Avgränsningar	68
2.3 Litteratursökning	68
2.4 Granskning och kvalitetsbedömning av litteraturen	68
Fas 1	70
Fas 2	70
Fas 3	70
2.5 Kvalitetskriterier	70
2.6 Dataextraktion	74
2.7 Evidensgradering av resultaten	75
2.8 Slutsatser	77
2.9 Hälsoekonomiska studier	77
Inklusionskriterier	77
Kvalitetsbedömning	78
Referenser	79
3. Den systematiska litteraturgenomgången	81
Läsanvisning	81
Avsnittsspecifika inklusionskriterier	82
3.1 Lågfettkost	83
Bakgrund	83
Definition av lågfettkost	84
3.1.1 Lågfettkost vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos	84
<i>Evidensgraderade resultat</i>	84
<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	84
<i>Diskussion</i>	87

3.1.2	Lågfettkost vid diabetes	89
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	89
	<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	89
	<i>Diskussion</i>	99
	Referenser	128
3.2	Lågkolhydratkost	131
	Bakgrund	131
	Definition av lågkolhydratkost	132
3.2.1	Lågkolhydratkost vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos	132
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	132
	<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	132
	<i>Diskussion</i>	134
3.2.2	Lågkolhydratkost vid diabetes	134
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	134
	<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	135
	<i>Diskussion</i>	142
	Referenser	148
3.3	Livsmedel och kostmönster	151
	Bakgrund	151
3.3.1	Livsmedel och kostmönster vid nedsatt glukostolerans	152
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	152
	<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	152
	<i>Diskussion</i>	155
3.3.2	Livsmedel och kostmönster vid diabetes	155
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	155
	<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	157
	<i>Diskussion</i>	174
	Referenser	216
3.4	Dryck	219
	Bakgrund	219
	Definition av dryck	219
3.4.1	Dryck vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos	219
	<i>Evidensgraderade resultat</i>	219
	<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	220
	<i>Diskussion</i>	224

3.4.2 Dryck vid diabetes	227
<i>Evidensgraderade resultat</i>	227
<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	227
<i>Diskussion</i>	236
Referenser	266
3.5 Kostbehandling kombinerat med motion	269
Bakgrund	269
Definition av fettreducerad kost	269
3.5.1 Kostbehandling kombinerat med motion vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos	270
<i>Evidensgraderade resultat</i>	270
<i>Systematisk kunskapssammanställning</i>	270
<i>Diskussion</i>	275
3.5.2 Kostbehandling kombinerat med motion vid diabetes	277
<i>Evidensgraderade resultat</i>	277
<i>Systematisk litteratursammanställning</i>	277
<i>Diskussion</i>	278
Referenser	292
4. Etiska och sociala aspekter	293
4.1 Etiska principer	293
4.2 Etiska aspekter på kostrådgivning	294
4.3 Sociala aspekter	297
4.4 Sammanfattning	297
Referenser	298
5. Ekonomiska aspekter	299
Evidensgraderade resultat	299
Frågeställningar	299
Inkluderade studier	299
Resultat	301
Inkluderade empiriska studier	301
Inkluderade modellstudier	302
Diskussion	303
Referenser	310

6. Praxisundersökning	311
Bakgrund	311
Bakgrundsfakta	312
Resultat	312
7. Konsekvensanalys	313
7.1 Förebygga diabetes	313
7.2 Kost vid diabetes	314
Referenser	316
8. Kunskapsluckor och framtida forskning	317
Sammanfattning	317
Inledande kommentar	318
Metodutveckling för koststudier	318
Mätning av kostintaget	318
Studiedesign och analys	320
Interventionsstudier vid nedsatt glukostolerans och diabetes	320
Population	321
Interventioner	321
<i>Makronutrient</i>	321
<i>Enskilda livsmedel</i>	322
<i>Individuellt anpassad kost</i>	322
<i>Kostmönster</i>	322
<i>Följsamhet</i>	323
<i>Effekt av kost gentemot andra livsstilsinsatser</i>	323
<i>Sammanfattning</i>	323
Utfall	324
Förutsättningarna för koststudier vid nedsatt glukostolerans och diabetes	325
Allmänt om svenska koststudier vid diabetes	325
Bättre utnyttjande av kohortstudier och register	325
Strategier för att välja koster att studera	327
Förutsättningar för framtida systematiska kunskapsöversikter över diabeteskost	328
Prioritering av studier	330
Referenser	332

9. Sammanfattande diskussion och bedömning	333
Mat vid diabetes – ett problematiskt forskningsområde	333
Vad bör studeras? Om deltagare, studiernas längd och utfall	333
Vad är hög studiekvalitet och hög relevans i studier av mat och dryck?	334
Vilka typer av studier bidrar med tillförlitligt vetenskapligt underlag?	335
Problem med att mäta exposition och utfall	340
Bedömning	342
Att med kost förebygga diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans	343
Bedömning	343
Mat och dryck för personer med diabetes	344
Totalt fettintag och intag av mättat fett	344
Fettkvalitet: Mättade, enkelomättade och fleromättade fetter samt transfetter	345
Lågkolhydratkost	346
Livsmedel som brukar förknippas med ”medelhavskost”	347
Dryck	348
Bedömning	349
Viktkontroll och fysisk aktivitet av central betydelse vid typ 2-diabetes	350
Bedömning	350
Individualiserade kostråd	351
Bedömning	353
Dags att överge dagens kostrekommendationer?	353
Begränsningar	354
Bedömning	355
Referenser	356
10. Ordlista och förkortningar	359
11. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv	369

Bilaga 1. Metoder för kostregistrering i stora kohortstudier

Publicerad på www.sbu.se/matviddiabetes

Bilaga 2. Sökstrategier

Publicerad på www.sbu.se/matviddiabetes

Bilaga 3. Granskningsmallar

Publicerad på www.sbu.se/matviddiabetes

Bilaga 4. Checklista för bedömning av hälsoekonomiska studiers relevans och kvalitet

Publicerad på www.sbu.se/matviddiabetes

Bilaga 5. Exkluderade studier

Publicerad på www.sbu.se/matviddiabetes

Bilaga 6. Kostråd till personer med diabetes

Publicerad på www.sbu.se/matviddiabetes

Bilaga 7. Praxisundersökning

Publicerad på www.sbu.se/matviddiabetes

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

SBU:s slutsatser

- Vid typ 2-diabetes har lågfettkost respektive måttlig lågkolhydratkost likartade gynnsamma effekter på HbA_{1c} ("långtidssockret") och kroppsvikt. Det saknas studier av tillräcklig kvalitet för att kunna bedöma långtidseffekterna hos personer med diabetes av mer extrem lågkolhydratkost med högt fettintag, exempelvis så kallad LCHF-kost. Säkerhetsaspekterna blir därför särskilt viktiga vid klinisk uppföljning av de personer som själva väljer extrem lågkolhydratkost.
- Det finns ett visst vetenskapligt stöd för att grönsaker, baljväxter och fisk är gynnsamma för personer med diabetes. Dessa livsmedel ingår som viktiga beståndsdelar i dagens kostrekommendationer vid diabetes. Litteraturgenomgången har inte funnit underlag för slutsatser om andra centrala komponenter i kostrekommendationerna, som fullkornsprodukter och fettmängd. Inget vetenskapligt stöd har framkommit vare sig för eller emot en ändring av dagens diabeteskostrekommendationer.
- Personer som har typ 2-diabetes och som regelbundet konsumerar måttlig mängd alkohol löper lägre risk att insjukna och avlida i hjärt-kärlsjukdom än de som inte konsumerar alkohol. Givetvis måste rådgivning om alkohol ta hänsyn till graviditet eller risk för missbruk. Kaffekonsumenter har lägre risk för hjärt-kärlsjukdom än de som inte dricker kaffe.
- Så kallad livsstilsbehandling, där råd om lågfettkost med ökat fiberinnehåll kombineras med ökad fysisk aktivitet, skyddar mot utveckling av diabetes hos personer som har nedsatt förmåga att ta hand om och omsätta glukos.

- Eftersom det saknas studier av tillräcklig kvalitet går det inte att bedöma betydelsen av näringsintagets fördelning under dygnet. Detsamma gäller intag av proteiner respektive fullkornsprodukter. Dessutom saknas det studier av kostens betydelse för livskvaliteten, och för förekomsten av komplikationer från ögon och njurar.
- Ett stort antal studier av olika kosten vid diabetes genomförs för närvarande. Allt eftersom resultaten av högkvalitativa studier blir tillgängliga, måste det finnas beredskap att revidera slutsatserna i denna rapport.

Bakgrund och syfte

Hälso- och sjukvården har i nästan alla tider gett kostråd till personer med diabetes. Men det har ofta rått oenighet om hur stor betydelse kosten har för patientens hälsa och om den lämpligaste sammansättningen av kosten. År 2004 publicerade nutritionsgruppen inom det europeiska diabetessällskapet rekommendationer på området. I enlighet med dessa, rekommenderar de flesta svenska dietister, läkare och sjuksköterskor främst att patienterna ska äta mycket grönsaker, baljväxter, fisk och fullkornsrika livsmedel, att intaget av fett ska bestå av hög andel omättade och låg andel mättade fetter, samt att det totala energiintaget ska anpassas till behovet.

Sådana kostrekommendationer vid diabetes ifrågasätts återkommande. Under olika perioder har fokus i diskussionerna legat på innehållet av protein, kolhydrater respektive fett, på fördelningen mellan olika typer av fett och kolhydrater eller på måltidsordningen. De senaste årens diskussioner i Sverige, till stor del inspirerade av en livlig debatt i USA, har framför allt gällt mängd och typ av kolhydrater. En rad nya kosten har samtidigt lanserats. De mest uppmärksammade är kost med lågt glykemiskt index (GI) och kost med extremt lågt innehåll av kolhydrater samt högt innehåll av fett (t ex Atkins- eller LCHF-kost). Flera av de nya kosterna har föreslagits vara särskilt lämpade för personer med diabetes.

Kostråd inom ramen för sjukvården blir aktuella inte bara för personer med diabetes utan också när nedsatt glukostolerans eller förhöjt faste-

blodsocker upptäcks, t ex i samband med graviditet eller sjukdomar med svår kroppslig stress. Vår litteraturoversikt har därför innefattat även studier av personer som har nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteblodsocker.

Syftet med detta projekt har varit att med en systematisk litteraturoversikt granska det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationer till personer med diabetes och nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteblodsocker. Det har inte ingått i uppdraget att granska den litteratur som rör kostrådgivning till friska personer för att förhindra uppkomst av diabetes (primärprevention).

För att markera att litteraturgenomgången handlar om råd om mat i vardagen och inte om specifika kurer eller dieter har vi valt att kalla projektet ”Mat vid diabetes”. De komponenter i kosten som ingått i granskningen är proteiner, fett och kolhydrater – så kallade makronutrientier – fibrer, samt enskilda livsmedel. Däremot har vi inte granskat den litteratur som rör specifika kosttillskott eller kostersättningar, t ex ”proteinpulver” eller sötningsmedel. Eftersom sjukvårdens kostrådgivning i allmänhet också innefattar råd om olika drycker, har vi granskat det vetenskapliga underlaget för rekommendationer om de vanligaste dryckerna.

Kostrådgivningens huvudsakliga syfte är att förhindra långsiktiga komplikationer till diabetes. Därför omfattar översikten inte kortsiktiga effekter av olika kosten (inom dagar eller några få veckor).

Faktaruta 1 Rapportens huvudsakliga kostteman.

Lågfettkost (med högst 30 procent av energiintaget från fett)
Lågkolhydratkost (med högst 40 procent av energiintaget från kolhydrat)
Livsmedel och kostmönster
Dryck (alkohol, kaffe, te, mjölk, läskedrycker och juice)
Kostbehandling kombinerat med motion

Metod

Systematisk kunskapsöversikt

Rapporten bygger på en systematisk kartläggning av den vetenskapliga dokumentationen inom ämnesområdet. Sökning av litteratur har gällt perioden 1980 t o m september 2009 och avsikten har varit att identifiera samtliga relevanta vetenskapliga studier.

Litteraturgenomgången har begränsats till studier av kostens innehåll av livsmedel, makronutrientier (proteiner, fett och kolhydrater), fibrer och drycker hos vuxna personer med diabetes, nedsatt glukostolerans eller förhöjt fastebloodsocker. Studier med uppföljningstider på minst 1 år för diabeteskomplikationer och andra primära utfallsmått och minst 24 veckor för laboratorievärden och vikt, samt med minst 50 personer med nedsatt glukostolerans eller diabetes i varje grupp har inkluderats (studier med färre personer har endast accepterats om de föregåtts av power-analys).

Översikten innefattar både randomiserade kliniska prövningar och observationsstudier. För observationsstudier har kravet varit att de ska vara prospektiva, dvs en grupp av patienter ska efter en inledande kartläggning ha följts över en tid framåt.

För personer med nedsatt glukostolerans har studier som belyser risken att utveckla diabetes granskats. För personer med diabetes har de primära utfallen gällt överlevnad, risk att utveckla komplikationer till diabetessjukdomen samt mått på livskvalitet/välbefinnande. Kostens effekter på vikt, HbA_{1c} och andra laboratorievärden har i denna översikt utgjort sekundära utfall. Uppgifter om hur stor andel av försöksdeltagarna som lyckats hålla sig till den avsedda kosten har också ingått i översikten.

Studierna har kvalitetsgranskats med hjälp av validerade mallar avseende tillämpbarhet för svenska förhållanden (relevans) och studiekvalitet. Båda dessa dimensioner har graderats som hög, medelhög respektive låg.

Litteraturgranskningen har följt SBU:s systematiska metodik, där relevant litteratur söks i databaser. Varje inkluderad studie har kvalitetsgranskats och tabellerats. Vid den slutliga bedömningen av det samlade vetenskapliga underlaget, på vilken rapportens slutsatser är baserade, har det internationellt utarbetade GRADE-systemet tillämpats, se Faktaruta 2. I bedömningen av den samlade evidensstyrkan har följande faktorer beaktats: studiekvalitet, samstämmighet/överensstämmelse, överförbarhet/relevans, precision i data, risk för publikationsbias, effektstorlek samt dos–responsförhållanden.

Faktaruta 2 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-respons samband.

Evidensstyrka graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

I projektgruppen har ingått nio experter, alla med omfattande erfarenhet av praktisk diabetesvård och/eller diabetesforskning. Därutöver har SBU:s kansli bidragit med hälsoekonomisk expertis. Praxisundersökningen sammanställdes med hjälp av en läkarkandidat. Projektet har dessutom anlitat fem externa granskare.

Evidensgraderade resultat

Nedsatt glukostolerans ("impaired glucose tolerance", IGT)

Lågfettkost

- Underlaget är otillräckligt för att avgöra om lågfettkost kan påverka risken för diabetesinsjuknande hos personer med nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fasteglukos (⊕○○○).

Lågfettkost som delkomponent i livsstilsbehandling

- Personer som har nedsatt glukostolerans (eller förhöjt fasteglukos) löper 30–60 procent lägre risk att insjukna i diabetes inom 3 år om de får intensiv livsstilsbehandling där en lågfettkost med ökat fiberinnehåll kombineras med ökad fysisk aktivitet istället för vanligt omhändertagande (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Annan kost

- Det saknas randomiserade kliniska prövningar och kohortstudier av personer med nedsatt glukostolerans som visar hur deras risk att utveckla diabetes påverkas av "medelhavskost", låg-GI-kost, vegetarisk kost, lågkolhydratkost eller enskilda livsmedel.

Dryck

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om kaffe-konsumtion påverkar risken att utveckla diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans (⊕○○○). Det saknas studier med acceptabel kvalitet av effekterna av alkohol, mjölk, te, läskedrycker och juice.

Diabetes

Lågfettkost

Effekter på diabeteskomplikationer och död

- Det saknas underlag från randomiserade studier för att avgöra om lågfettkost som enda insats kan påverka risken för död, insjuknande i hjärt-kärlsjukdom eller andra komplikationer till diabetes. I observationsstudier är effekterna av lågt intag av mättat fett eller totalt fettintag på risken att insjukna eller dö i hjärt-kärlsjukdom inte samstämmiga (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

- Det vetenskapliga underlaget från observationsstudier är otillräckligt för att avgöra om kvoten av fleromättat och mättat fett (P/S-kvot) eller intaget av kolesterol är kopplat till risken för hjärt-kärlsjukdom hos personer med diabetes (⊕○○○). Det saknas randomiserade studier av effekterna av omättat fett i sig hos personer med diabetes.

Effekter på laboratorievariabler och kroppsvikt

- Strikt lågfettkost sänker HbA_{1c} och kroppsvikt mer än måttlig lågfettkost hos personer med diabetes, på 12–14 månaders sikt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Däremot påverkas HDL-kolesterol och triglycerider likartat av strikt och mindre strikt lågfettkost (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Dessa slutsatser gäller typ 2-diabetes. I fråga om typ 1-diabetes är det vetenskapliga underlaget otillräckligt för att dra slutsatser om sambandet mellan fettintag och HbA_{1c} (⊕○○○).
- En kortvarig och lågintensiv insats med råd om lågfettkost till personer med diabetes har likartade effekter på ”långtidssocker” (HbA_{1c}), kroppsvikt och blodfetter jämfört med vanligt omhändertagande på 6–12 månaders sikt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

Lågkolhydratkost

- Måttlig lågkolhydratkost (30–40 energiprocent, E%, från kolhydrater) och lågfettkost med högt kolhydratinnehåll (50–60 E% från kolhydrater) har likartade effekter på kroppsvikt, HbA_{1c}, totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider hos personer med diabetes på 12 månaders sikt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Måttlig lågkolhydratkost har något bättre effekt än lågfettkost med högt kolhydratinnehåll på HDL-kolesterol hos personer med diabetes på 12 månaders sikt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Effekterna av mer extrema begränsningar av kolhydratinnehållet (10–20 E%) hos personer med diabetes kan inte bedömas pga otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○).

- Det saknas underlag för att bedöma den långsiktiga säkerheten vid måttlig såväl som extrem lågkolhydratkost. Detta innefattar insjuknande i hjärt-kärlsjukdom eller andra följsjukdomar till diabetes.

Övriga kostfaktorer, inklusive ”medelhavskost”

Allmänt

- Personer som nyligen har insjuknat i typ-2 diabetes och som får råd om ”medelhavskost” har mindre behov av tablettbehandling mot diabetes samt har lägre HbA_{1c}, högre HDL-kolesterol och lägre triglycerider än personer som får råd om lågfettkost med högt fiberinnehåll (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Grönsaker och baljväxter

- Hos personer med icke-insulinbehandlad diabetes kan en högre total konsumtion av grönsaker och baljväxter innebära en lägre risk att dö i hjärt-kärlsjukdom (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av grönsaker och baljväxter hos personer med insulinbehandlad diabetes (⊕○○○).

Nötter och jordnötter

- Det går inte att avgöra om konsumtion av nötter och jordnötter minskar förekomst av hjärt-kärlsjukdom vid diabetes. För kvinnor med typ 2-diabetes är det vetenskapliga underlaget otillräckligt (⊕○○○). För kvinnor med typ 1-diabetes och för män saknas studier.

Fisk

- Hos kvinnor med typ 2-diabetes kan en högre konsumtion av fisk innebära lägre dödlighet oavsett orsak och mindre risk för hjärt-kärlsjukdom (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det saknas underlag för att dra slutsatser om personer med typ 1-diabetes respektive män med typ 2-diabetes.

Omättade fetter

- Hos kvinnor med typ 2-diabetes kan en högre konsumtion av n-3-fettsyror (omega-3) innebära lägre dödlighet oavsett orsak (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det saknas underlag för att dra slutsatser om personer med typ 1-diabetes respektive män med typ 2-diabetes.

Glykemiskt index (GI)

- Personer som har tablettbehandlad typ 2-diabetes verkar kunna uppnå förbättrad glykemisk kontroll och högre HDL-kolesterol om de sänker sitt glykemiska index (GI) med storleksordningen 14 enheter (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att dra slutsatser om huruvida mindre sänkningar av GI påverkar blodsockernivåer och blodfetter (⊕○○○). Det saknas underlag för att dra slutsatser om personer med typ 1-diabetes.

Glykemisk belastning

- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att avgöra om personer med typ 2-diabetes som minskar kolhydratinnehållet med cirka 10 E% till fördel för fett (främst enkelomättat) uppnår bättre glykemisk kontroll än personer som äter en kost med högt kolhydratinnehåll (50–60 E%) (⊕○○○). Det saknas vetenskapligt underlag för att dra slutsatser om effekten av minskad glykemisk belastning hos personer med typ 1-diabetes.

Dryck

Alkohol

- Personer med diabetes som regelbundet konsumerar alkohol löper lägre risk att insjukna i eller avlida i hjärt-kärlsjukdom än de som inte konsumerar alkohol (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) och har även lägre total dödlighet (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det saknas vetenskapligt underlag för att dra säkra slutsatser om effekten av alkohol på utveckling av ögonbottenförändringar och andra diabeteskomplikationer än hjärt-kärlsjukdom.

Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma alkoholens långsiktiga effekter på blodsockernivåer och vikt vid diabetes (⊕○○○).

Kaffe

- Personer med diabetes som konsumerar mer än två koppar kaffe per dag löper lägre risk än personer som dricker mindre mängder kaffe att dö i kranskärslsjukdom (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) eller andra orsaker (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det saknas studier över kaffets effekter på utveckling av andra diabeteskomplikationer eller på de långsiktiga blodsockernivåerna.

Andra drycker

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om konsumtion av te påverkar risken för hjärt-kärlkomplikationer eller andra komplikationer hos personer med diabetes (⊕○○○).
- Det saknas studier över långtidseffekter av mjölk, läskedrycker och juice hos personer med diabetes.

Hälsoekonomi

- Det vetenskapliga underlaget från empiriska studier är otillräckligt för att bedöma kostnadseffektiviteten av lågfettkost kombinerad med fysisk aktivitet för personer med diabetes (⊕○○○).
- Ekonomiska modellstudier tyder på att livsstilsförändringar i form av lågfettkost kombinerad med fysisk aktivitet är kostnadseffektiva när det gäller att minska risken för diabetes.
- Det saknas vetenskapliga studier som analyserat kostnadseffektiviteten av lågkolhydratkost för personer med diabetes.

Praxisundersökning

En länk till en webbaserad enkät skickades med e-post till kontaktpersoner i det nationella diabetesregistret med uppmaning att vidarebefordra enkäten till en läkare, en sjuksköterska och en dietist på varje enhet (i regel vårdcentral eller medicinmottagning). Andelen tillfrågade enheter med åtminstone en svarande beräknades till 42 procent (454 enheter). Av de svarande är 78 procent sjuksköterskor, 16 procent läkare och 6 procent dietister. Den låga svarsfrekvensen gör att resultaten av webbenkäten måste tolkas med stor försiktighet.

Majoriteten av de svarande (65–69 procent) ger i minst 9 av 10 fall råd som i huvudsak följer de europeiska kostrekommendationerna vid diabetes, dvs råd om kost som är energianpassad, snål på mättade fetter, fiberrik och rik på långsamma men fattig på snabba kolhydrater. Det är mycket vanligt att man rekommenderar utbyte av livsmedel till sådana som brukar förknippas med ”medelhavskost”: grönsaker, bönor, linser och andra baljväxter, nötter, olja och fisk. Råd om lågkolhydratkost ges åtminstone ibland av 25 procent av läkarna, 18 procent av sjuksköterskorna men inte av någon av de svarande dietisterna. Dessa råd är vanligare i norra Sverige än i andra delar av landet.

Många svarande, framför allt läkare, uppger att de känner sig osäkra på om kostråden vid diabetes är evidensbaserade. Ungefär hälften, oberoende av yrkesgrupp, anger att de kostråd som de ger ibland ifrågasätts av patienterna.

Sammanfattande diskussion och konsekvensanalys

Allmänt om koststudier vid diabetes

Kännetecknande för diabetessjukdomen är att ämnesomsättningen är störd och att förmågan att ta hand om proteiner, fett och kolhydrater är förändrad. Därför kan kostrådgivning till personer med diabetes inte utan vidare baseras på resultaten från studier av personer utan diabetes. Vi har därför avstått från att sammanställa studier av personer utan diabetes eller nedsatt glukostolerans.

När man vetenskapligt ska jämföra effekten av olika åtgärder läggs vanligen stor tyngd vid randomiserade kliniska prövningar, dvs studier där slumpen har fått avgöra vilka försöksdeltagare som ska få vilken åtgärd. I fråga om kost vid diabetes har randomiserade studier några uppenbara begränsningar:

- Det är långt ifrån säkert att de personer med diabetes som väljer att delta i långvariga kostexperiment är representativa för alla personer med diabetes.
- De randomiserade studierna har ofta krävt så strikt kontroll över deltagarnas hela kosthållning att det blir svårt att överföra resultaten till vardagsförhållanden.
- Det är mycket svårt att genomföra randomiserade studier som pågår många år, och därför har man inte kunnat avläsa långtidseffekter på t ex diabeteskomplikationer.

En annan viktig kunskapskälla i denna rapport är så kallade kohortstudier. Där har forskarna kartlagt matvanorna hos ett större antal personer med diabetes eller nedsatt glukostolerans och sedan följt dem under flera års tid. De har registrerat t ex diabeteskomplikationer eller dödsfall bland försöksdeltagarna. Även denna typ av studier har sina svagheter. Den viktigaste är att de grupper som jämförs kan skilja sig åt på betydligt fler sätt än enbart i fråga om vilka matvanor de har valt. I de statistiska analyserna kan forskarna justera resultaten för skillnader i t ex rökning och fysisk aktivitet. Men det är värt att notera att forskarna påfallande sällan har justerat för socioekonomiska skillnader (t ex beträffande utbildningsnivå), trots att dessa är starkt förknippade med risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar och död.

Genom att inkludera såväl randomiserade kliniska prövningar som kohortstudier i den systematiska kunskapsöversikten kombineras de båda studietypernas förtjänster. Några studier kan ge information som bygger på hög studiekvalitet medan andra bidrar med sin höga relevans. Är resultaten från olika typer av studier samstämmiga blir tolkningen i regel oproblematiske. När de inte stämmer överens, har bedömningen

av enskilda studiers kvalitet blivit särskilt viktig för den sammantagna bedömningen. Ett särskilt problem för koststudier av personer med diabetes gäller undersökningarnas relevans. Bara ett fåtal har genomförts i Sverige. Vilken relevans har studier från länder med en annan matkultur när det gäller svenska kostråd? En del studier gäller snäva utsnitt av befolkningen, t ex enbart sjukvårdspersonal. Hur representativa är sjukvårdspersonal för den större grupp som har diabetes? Vi har i våra sammanställningar valt att ta med alla studier som genomförts, men har bedömt varje studies relevans för svenska förhållanden.

De flesta studier som ingår i den systematiska litteraturoversikten har mätt födointaget med ett formulär som kallas Food Frequency Questionnaire, FFQ. Med FFQ överrapporteras i regel livsmedel som anses hälsosamma (t ex grönsaker) medan livsmedel som betraktas som ohälsosamma (t ex de med högt innehåll av mättat fett eller socker) underrapporteras. Det totala energiintaget underskattas. Överensstämmelsen med andra mätmetoder är inte alltid särskilt god. Också reproducerbarheten är bristfällig, dvs om man utför upprepade mätningar på samma personer ger FFQ-formulär markant olika resultat.

I några av de studier som vi har tagit med i översikten, framför allt de randomiserade prövningarna, har försöksledarna rapporterat följsamheten till den kost som rekommenderats. Bortfallet har då ofta rapporterats vara mycket högt. I många av kohortstudierna har kartläggningen av kostvanorna bara gjorts vid ett tillfälle och sedan har man följt deltagarna över många års tid, i något fall över 20 år, utan att kontrollera om dessa har ändrat sina kostvanor eller inte.

Sammantaget innebär dessa metodproblem att det finns ett stort ”brus” i mätningarna av kostintaget, något som kraftigt minskar möjligheterna att upptäcka faktiska samband mellan kost och hälsa hos personer med diabetes.

Att med kost förebygga diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans

Befintliga studier kan inte påvisa någon enskild kostinsats som säkert minskar risken att personer med nedsatt glukostolerans utvecklar diabetes. Den viktigaste orsaken till denna slutsats är att så få studier genomförts. Däremot finns ett starkt vetenskapligt underlag för att så kallad livsstilsbehandling, där lågfettkost med ökat fiberintag kombineras med ökad fysisk aktivitet, förebygger diabetes hos dessa personer som annars löper stor risk att få sjukdomen. På tre års sikt minskar risken med 30–60 procent. I absoluta siffror minskar antalet nyinsjuknanden från 8–11 till 3–5 per 100 personår. Man kan inte avgöra hur mycket respektive komponent i livsstilsbehandlingen bidrar med till denna effekt.

Det går inte att uttala sig om effekterna av andra kosters än lågfettkost vid nedsatt glukostolerans (t ex ”medelhavskost”, låg-GI-kost, vegetarisk kost eller lågkolhydratkost), vare sig ensamt eller som del i ett livsstilsprogram, eftersom studier saknas.

Mat och dryck för personer med diabetes

Totalt fettintag

Lågt totalt intag av fett (högst 30–35 E%) har varit en central komponent i de europeiska kostrekommendationerna, vilka tillämpas allmänt i svensk diabetesvård. Det totala fettintagets betydelse för utveckling av hjärt-kärlsjukdom har alltmer ifrågasatts under de senaste åren. Om fettinnehållet reduceras hamnar fokus på frågan om vilka andra komponenter i kosten som ökar istället.

Som vår översikt visar, är det vetenskapliga underlaget svagt för att uttala sig om det totala fettintagets roll hos personer med diabetes. Randomiserade prövningar saknas och från kohortstudier finns motsägande resultat. En varsam tolkning skulle vara att det hos personer med diabetes saknas ett säkerställt samband mellan totalt fettintag och hjärt-kärlsjukdom.

Vår översikt tyder ändå på att en strikt lågfettkost har en mer gynnsam påverkan på HbA_{1c} ("långtidssocker") och kroppsvikt än vad en mindre strikt lågfettkost har. En kombination av kostråd och ökad fysisk aktivitet är basen för dagens rådgivning vid typ 2-diabetes, men det saknas studier av tillräckligt god kvalitet när det gäller denna typ av sammanfatt så kallad livsstilsintervention vid diabetes.

Mättade, enkelomättade och fleromättade fetter samt transfetter

Från studier utanför diabetesområdet finns det tämligen samstämmiga bevis för att det är typen av fett snarare än det totala fettintaget som påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom i befolkningen. Några av slutsatserna i nyligen publicerade metaanalyser är:

- Högt intag av transfettsyror har samband med ökad risk för kranskärlsjukdom.
- Ersättning av mättade fetter med omättade, särskilt då n-3-fettsyror, minskar risken för kranskärlsjukdom.
- Högt intag av fisk är knutet till lägre risk för kranskärlsjukdom.
- Fleromättade fetter i kosten har ett tydligare samband med lägre risk för kranskärlsjukdom än vad enkelomättade fetter har.

Vår kunskapsöversikt visar att det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekterna av olika slags fett är mycket mindre omfattande när det gäller personer med diabetes. Det begränsade underlag som finns för n-3-fettsyror och fisk gäller enbart kvinnor. För män saknas studier.

Lågkolhydratkost

En fråga som har varit särskilt kontroversiell på senare år gäller de råd som ges om kost med extremt lågt innehåll av kolhydrater (10–20 E%) och högt innehåll av fett, gärna som mättat fett. Vår litteraturöversikt har visat att måttlig lågkolhydratkost (30–40 E% för kolhydrater) har ungefär samma effekter på laboratorievariabler och kroppsvikt som lågfettkost med högt kolhydratinnehåll (50–60 E% för kolhydrater). Detta

med undantag för att måttlig lågkolhydratkost verkar kunna ge en något större ökning av det ”goda” HDL-kolesterolet (måttligt starkt vetenskapligt underlag). Effekterna av lågkolhydratkost på hjärt-kärlinsjuknanden eller andra diabeteskomplikationer har inte studerats.

Det måste påpekas att de lågkolhydratkoster som undersökts i vetenskapliga studier i regel har inneburit en måttlig inskränkning av kolhydratinnehållet. För de mer extrema lågkolhydratkosterna, exempelvis så kallad Atkins- eller LCHF-kost, saknas långtidsstudier som uppfyllt inklusions- och kvalitetskriterierna för vår systematiska litteraturöversikt. Eftersom debatten i så hög grad gällt just denna kost, har vi i rapporten ändå gett korta refererat av studier som inte uppfyller inklusionskraven på studiestorlek men har tillräckligt lång uppföljningstid. De mindre studier som publicerats på detta område har rapporterat gynnsamma effekter på HbA_{1c} och kroppsvikt jämfört med konventionell lågfettkost, åtminstone på ett halvårs sikt. Gemensamt för dessa studier är att de är behäftade med metodologiska problem som försvårar eventuella slutsatser.

Det saknas långtidsstudier av lågkolhydratkostens effekter på sjuklighet och dödlighet, och vi kan inte uttala oss om den extrema lågkolhydratkostens säkerhet på lång sikt. De få studier som genomförts visar inga tydliga säkerhetsproblem på kort sikt (cirka 6 månader). När det vetenskapliga underlaget för att bedöma nyttan och riskerna med en åtgärd är begränsat, och erfarenheten är kort bör försiktighetsprincipen tillämpas. Hos de personer med diabetes som själva väljer att gå över till lågkolhydratkost förfaller det motiverat att följa blodfettsnivåer och njurfunktion med särskild omsorg.

Övriga kostkomponenter, inklusive ”medelhavskost”

Med begränsat vetenskapligt underlag tyder resultat från observationsstudier på att högt intag av grönsaker, baljväxter och fisk skulle kunna medföra lägre risk för hjärt-kärlsjukdom och död, bland personer med diabetes. Även regelbunden vinkonsumtion, som ofta förknippas med ”medelhavskost”, har ett samband med lägre risk för hjärt-kärlsjukdom hos personer med diabetes.

I dagens kostråd till personer med diabetes ingår en rekommendation om högt intag av fullkornsprodukter, något som oftast resulterar i ett lågt glykemiskt index (GI). Vår kunskapsöversikt visar att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att en markant sänkning av glykemiskt index leder till förbättrat HbA_{1c} och högre HDL-kolesterol, medan en måttlig sänkning av GI tycks ha obetydliga effekter.

Dryck

Många personer med diabetes efterlyser råd om vilka drycker som kan rekommenderas och i vilka mängder. Vår kunskapsgenomgång visar att personer med diabetes som regelbundet konsumerar alkohol har lägre risk att insjukna och avlida i hjärt-kärlsjukdomar än personer som inte konsumerar alkohol. Kaffekonsumenter har lägre risk för hjärt-kärlsjukdom än dem som inte dricker kaffe. Det finns således inte något vetenskapligt underlag för att ge råd om att avstå från alkohol och kaffe enbart för att det föreligger diabetes. Givetvis måste rådgivningen om alkohol ta stor hänsyn till graviditet eller risk för missbruk.

Övervikt av central betydelse vid typ 2-diabetes

I de randomiserade prövningarna är det, oavsett typ av kost, ovanligt att laboratorievariabler har förbättrats utan att kroppsvikten samtidigt har minskat. Själva deltagandet i en studie innebär ökad uppmärksamhet på vad och hur man äter, något som bidrar till minskat energiintag och viktnedgång.

Lågfettkost och måttlig lågkolhydratkost har likartade effekter på kroppsvikten hos personer med diabetes. Om ”medelhavskost” eller liknande kostmönster i detta avseende skiljer sig från annan kost är alltför sparsamt studerat för att man ska kunna dra några slutsatser.

Individualiserade kostråd

De kostrekommendationer som getts av såväl de europeiska som de amerikanska diabetesorganisationerna betonar att kosten bör vara individuellt anpassad. Just hänsynen till de personliga preferenserna ligger i linje med den etiska grundprincipen om autonomi, vilken generellt håller på att få allt större tyngd i hälso- och sjukvården. Att

den person som har diabetes är välinformerad om olika kosters för- och nackdelar är en uppenbar förutsättning för att han/hon ska kunna göra självständiga val.

Inte sällan misslyckas man med att nå de mål som sätts upp när kostråd ges. Det kan då vara motiverat med kompletterande behandlingsstrategier. Vår praxisstudie tyder på att råden till personer med diabetes numera ofta inriktas på utbyte mot baljväxter, nötter och jordnötter samt fisk. Alternativ med åtminstone visst direkt eller indirekt vetenskapligt stöd är måttlig lågkolhydratkost (30–40 E% från kolhydrater) och vegetarisk lågfettkost. Så länge det vetenskapliga underlaget är så magert, bör rekommendationer om extrem lågkolhydratkost (10–20 E% från kolhydrater) fortfarande betraktas som bristfälligt vetenskapligt underbyggda (motsvarande så kallad ”off label”-förskrivning av läkemedel utanför godkända indikationer). För de personer med diabetes som ändå vill pröva den här typen av kost bör säkerheten och behovet av särskild uppföljning beaktas.

Dags att överge dagens kostrekommendationer?

Individuell anpassning av diabeteskosten innebär alltså att vården tar stor hänsyn till individens preferenser. Många personer med diabetes vill ändå ha vägledning från vården i sina kostval. När man i andra kliniska situationer överväger att införa en ny terapi, brukar man kräva att denna visat sig ha tydliga fördelar framför gängse praxis (”sedvanlig vård”) – bättre effekter, färre biverkningar eller lägre kostnader. Tillämpar man samma krav på olika kostalternativ vid diabetes, så har vi i denna kunskapsöversikt inte kunnat finna evidens för att alternativen är bättre än den kost som för närvarande brukar rekommenderas, detta trots att den vetenskapliga dokumentationen för dagens kostråd är så bräcklig.

Konsekvensanalys

Resultaten av denna systematiska kunskapsöversikt föranleder inga krav på större organisatoriska förändringar i svensk diabetesvård.

Nedsatt glukostolerans och typ 2-diabetes kan ses som tillstånd på en kontinuerlig skala av störd glukosmetabolism. Kunskapsöversikten visar

att det finns starkt vetenskapligt underlag för att livsstilsbehandling med en kombination av lågfettkost och ökad fysisk aktivitet minskar risken för diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans. Effekterna av livsstilsbehandling är så pass stora och väldokumenterade att det finns starka skäl att erbjuda livsstilsbehandling till denna grupp.

I praktiken kan det försvaras att man identifierar högriskindivider för att utveckla diabetes på annat sätt än genom glukosbelastning, baserat på riskfaktorer (främst fetma och ärftlighet för diabetes) och rekommenderar också dem en livsstilsintervention enligt en modell som bygger på de program som använts i de mest välgjorda studierna. Däremot saknas det vetenskapligt underlag för att uttala sig om effekterna av andra kostter, exempelvis låg-GI-kost, vegetarisk kost och lågkolhydratkost, på risken att utveckla diabetes vid nedsatt glukostolerans.

De europeiska kostrekommendationerna, vilka tillämpas i svensk diabetesvård, betonar vikten av individualiserad rådgivning. Det innebär höga krav på vårdens personal. En hög grad av autonomi och ett ökat patientinflytande på behandlingsbeslut fordrar stor lyhördhet och flexibilitet från den som står för kostrådgivningen. Samtidigt måste den person som har diabetes få korrekt information, baserad på vetenskapliga fakta, om för- och nackdelar med olika kostter. För personal i diabetesvården blir det en sporrande uppgift att i grunden behärska en bredare repertoar av kostalternativ. Detta kommer att kräva insatser i grundutbildning och fortbildning för dietister, läkare och sjuksköterskor.

Med tanke på att det vetenskapliga underlaget för kostråd vid diabetes är så bräckligt, finns det skäl att vara försiktig med tolkningarna när det gäller val av kostregim vid diabetes. Det pågår nu ett stort antal studier som förmodligen håller högre kvalitet än många av de studier som ingår i denna rapport. Resultaten från ett fåtal välgjorda studier skulle mycket väl kunna förändra våra slutsatser. Därför måste det finnas en beredskap att ompröva slutsatserna i denna rapport.

Kunskapsluckor och behov av forskning

Det finns stora luckor i det vetenskapliga underlaget för rådgivning om kost vid diabetes. Fyra brister som är särskilt problematiska för den praktiska kostrådgivningen är:

- Följsamheten till en åtgärd, oavsett vilken, är givetvis avgörande för dess effekt. Det saknas direkta långsiktiga jämförelser av möjligheten att hålla sig till olika kostråd vid diabetes.
- De allra flesta av de studier som ingår i denna rapport gäller personer med typ 2-diabetes och övervikt. Det råder uppenbar brist på studier av personer med typ 1-diabetes (där övervikt är mindre vanligt än vid typ 2-diabetes).
- De effekter som studerats gäller i regel laboratorievärden, kroppsvikt eller risk för insjuknande och död i hjärtinfarkt och stroke. Det vetenskapliga underlaget för att dra slutsatser om olika kosters betydelse för utveckling av diabeteskomplikationer från ögon, njurar och nerver är bräckligt eller saknas helt. Detsamma gäller effekter på patienternas upplevelser, exempelvis självupplevd hälsa och livskvalitet.
- Det saknas i den hälsoekonomiska litteraturen beräkningar av de resurser som är förenade med olika insatser för att ändra intag av mat och dryck.

1. Inledning

1.1 Bakgrund

Hälso- och sjukvården har i nästan alla tider gett kostråd till personer med diabetes. Det har dock ofta rått oenighet om hur stor betydelse kosten har för patientens hälsa och om den lämpligaste sammansättningen av kosten. Den kost som idag allmänt rekommenderas för patienter med diabetes kännetecknas av att den är energianpassad till den enskilda individens behov, snål på mättade fetter, rik på ”långsamma” men fattig på ”snabba” kolhydrater samt att måltiderna är strikt fördelade över dagen.

Grundförutsättningarna för kostrekommendationer har ändrats när de flesta med diabetes överlever under mycket lång tid, och fokus har förskjutits alltmer mot att förebygga hjärt-kärlsjukdom och andra sjukdomar som ökar med stigande ålder och där det finns en överrisk bland personer med diabetes. Den tekniska utvecklingen – möjlighet till egenkontroller av blodsockret och nya läkemedel – ändrar också förutsättningarna för kostrekommendationer. Till det kommer att den svenska folkkosten har förändrats kraftigt under starkt inflytande från andra matkulturer, bl a från USA och medelhavsländerna, vilket påverkat villkoren för kostrådgivningen.

De konventionella kostrekommendationerna vid diabetes ifrågasätts återkommande. Under olika perioder har fokus i diskussionerna legat på innehåll av protein, kolhydrater respektive fett, på fördelningen mellan olika typer av fett och kolhydrater eller på måltidsordningen. De senaste årens diskussioner i Sverige, inspirerade främst från en livlig debatt i USA, har gällt mängd och kvalitet av framför allt kolhydrater. En rad nya kostar har lanserats. Mest uppmärksammade är kostar med lågt glykemiskt index (GI) och lågkolhydrat/högfettkost (LCHF). Flera av de nya kosterna har ansetts särskilt lämpade för personer med diabetes.

Det råder skilda uppfattningar om vilka möjligheter det finns att nå långsiktiga koständringar och om de olika kosterna skiljer sig åt i detta avseende. Dessutom uppstår frågor om kostrådgivningen möjligen drivs alltför långt med negativa följder för välbefinnandet. Genomgående i diskussionerna har varit att det vetenskapliga underlaget för rekommendationerna ansetts vara bräckligt, både för den konventionella diabetes-kosten och för alternativa koster.

Socialstyrelsen har nyligen uppdaterat de nationella riktlinjerna för diabetesvård. I arbetet med riktlinjerna uppstod svårigheter på kostsidan. Eftersom riktlinjerna ska baseras på bästa tillgängliga vetenskapliga underlag, konstaterades att en genomgång av litteraturen skulle bli alltför omfattande för att rymmas inom det konventionella riktlinjearbetet. Ett friande utslag från Socialstyrelsen i en tillsynsfråga, där en läkare anmälts för att ha gett ovetenskapliga kostrekommendationer till personer med diabetes, gav upphov till ytterligare diskussioner om rekommendationerna. Det blev uppenbart att det fanns ett stort behov av att basera kostrekommendationerna i diabetesriktlinjerna på en systematisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen på området.

Livsmedelsverket har tidigare i samråd med Socialstyrelsen utgivit kostråd vid sjukdom, där bl a råd vid diabetes ingått. Med en tydligare rollfördelning mellan Livsmedelsverket och Socialstyrelsen har nu uppgiften om kostråd inom hälso- och sjukvården kommit att ligga på Socialstyrelsen.

Socialstyrelsen vände sig på våren 2008 till SBU med förfrågan om SBU kunde göra en systematisk litteraturöversikt över det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationer till personer med diabetes. Avsikten var att den systematiska översikten skulle utgöra underlag för ett kostavsnitt i de nationella diabetesriktlinjerna.

1.2 Uppdraget

SBU:s nämnd beslutade den 11 juni 2008 att tillsätta en expertgrupp med uppdrag att göra en systematisk litteraturoversikt över det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationer till vuxna personer med diabetes.

När projektgruppen tolkade sitt uppdrag beslutades att granskningen också skulle omfatta personer med nedsatt glukostolerans, ett förstadium till diabetes, eftersom det i sjukvården ofta uppstår frågor kring vilka kostrekommendationer dessa personer bör få. Eftersom kostrådgivningen i allmänhet också innefattar råd om olika drycker, har det vetenskapliga underlaget för rekommendation om de vanligaste dryckerna granskats. Arbetet har avgränsats genom att inte inbegripa den omfattande vetenskapliga litteratur som handlar om primärprevention, alltså förebyggande av diabetes hos den allmänna befolkningen. Projektgruppen beslutade också att avstå från att granska specifika kosttillskott eller kostersättningar, t ex ”proteinpulver”, liksom sötningsmedel. Inklusions- och exklusionskriterier preciseras i Kapitel 2.

I SBU:s övergripande regeringsuppdrag ingår att belysa ämnesområdena också ur ekonomisk, etisk och social synpunkt. Därför berörs även dessa aspekter i rapporten.

För att markera att projektet handlar om mat i vardagen och inte om specifika kurer/dieter har SBU och dess projektgrupp valt att kalla projektet ”Mat vid diabetes”.

Rollfördelningen mellan de statliga myndigheterna innebär att SBU gör systematiska kunskapsöversikter, medan riktlinjer och rekommendationer utarbetas av Socialstyrelsen. Socialstyrelsen publicerade år 2010 Nationella riktlinjer för diabetesvården [1], där dock rekommendationer om kostbehandling fått anstå i avvaktan på denna SBU-rapport.

1.3 Övergripande frågeställningar

- Vilka effekter har olika kostar på patientrelevanta utfall som dödlighet, insjuknande i följsjukdomar, livskvalitet samt följsamhet till den rekommenderade kosten vid diabetes hos vuxna?
- Vilka effekter har olika kostar på andra utfall som kroppsvikt, glukoskontroll och andra vanliga riskfaktorer för insjuknande i följsjukdomar och död vid diabetes hos vuxna?
- Vilka effekter har olika kostar på utveckling av diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fastglukos?
- Är olika alternativ till konventionell diabeteskost kostnadseffektiva?

1.4 Målgrupper

Resultaten från denna systematiska kunskapsöversikt är avsedda att användas som underlag för kostrekommendationer till personer med diabetes. Sådana rekommendationer ges på olika nivåer:

- Nationellt av Socialstyrelsen, av patientföreningen Svenska Diabetesförbundet och av professionella organisationer.
- Regionalt av landsting/regioner, sjukvårdsdistrikt eller större vårdföretag.
- Lokalt inom vårdenheter som ger vård och stöd till personer med diabetes, såväl inom primärvården som inom den öppna och slutna sjukhusvården. De aktuella professionerna är i första hand verksamhetschefer, läkare, sjuksköterskor och dietister.

Resultaten kan också presenteras i populärvetenskaplig form och då utgöra underlag för skriftliga kostråd till personer med diabetes och deras närstående.

1.5 Diabetes och nedsatt glukostolerans

Hos en person utan diabetes regleras blodglukos ("blodsockret") med hjälp av ett komplicerat samspel i kroppen. Denna reglering är så förfinad att blodglukosnivåerna är förhållandevis konstanta och varierar under dygnet mellan 4–5 mmol/L vid fasta och 6–7 mmol/L efter måltid. Viktigast i detta samspel är det blodglukossänkande hormonet insulin från bukspottkörteln, men en mängd andra hormoner och faktorer är inblandade. Vid diabetes är denna samverkan satt ur spel, vid typ 1-diabetes pga brist på insulin och vid typ 2-diabetes främst pga en minskad känslighet för insulin (insulinresistens), och med tiden även en sviktande insulinproduktion. Följden av dessa rubbningar blir att blodglukos stiger och att blodfetter och blodtryck förändras. Dessa metabola förändringar ökar risken för dels hjärt-kärlsjukdomar (makrovaskulära sjukdomar), dels skador i de små blodkärlen i näthinna, njurar och nerver (mikrovaskulära sjukdomar) som i sin mest allvarliga form kan leda till blindhet, njursvikt och amputation.

Definition och förekomst av diabetes

Den gemensamma nämnaren vid diabetes mellitus är att blodglukoshalten är för hög. Ett högt blodglukos vid fasta är också grunden för att fastställa diagnosen (Faktaruta 1.1). Eftersom både risken för hjärt-kärlsjukdom och risken att få typ 2-diabetes har ett samband med blodsockret även under den nivå som innebär diabetesdiagnos ($\geq 7,0$ mmol/L vid fasta) har WHO definierat förstadier som var för sig innebär en ökad risk för att senare utveckla diabetes. Nedsatt glukostolerans (IGT, "impaired glucose tolerance") och förhöjt fasteglukos (IFG, "impaired fasting glucose") är förenade med förhöjd risk att utveckla diabetes. Förekomsten av diabetes i Sverige är drygt 4 procent [2], och den absoluta majoriteten utgörs av typ 2-diabetes. Förekomsten av nedsatt glukostolerans är ungefär dubbelt så stor som diabetesförekomsten, alltså 8–10 procent.

Faktaruta 1.1 Plasmaglukosnivåer vid fasta och glukosbelastning vid diabetes, nedsatt glukostolerans (IGT) respektive förhöjt fasteglukos (IFG).

Diagnos	Plasmaglukos (mmol/L) i venöst prov via fasta eller efter intag av 75 gram glukos.
Diabetes mellitus	Fastande $\geq 7,0$ eller 2 timmar efter glukosintag $\geq 11,1$ (vid mätning i kapillärplasma ökar gränsvärdena från 7,8 och 11,1 till 8,8 och 12,1 mmol/L).
Nedsatt glukostolerans (IGT)	Fastande $< 7,0$ och 2 timmar efter glukosintag $\geq 7,8$ och $< 11,1$ (vid mätning i kapillärplasma ökar gränsvärdena från 7,8 och 11,1 till 8,8 och 12,1 mmol/L).
Förhöjt fasteglukos (IFG)	Fastande 6,1 till 6,9 och, om glukosbelastning görs, 2 timmar efter glukosintag $< 7,8$ mmol/L.

Typ 1-diabetes

Typ 1-diabetes utgör 10–15 procent av all diabetes. Vid typ 1-diabetes har kroppens egen insulinproduktion helt eller nästan helt upphört. Kroppens immunsystem förstör de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln, vilket på sikt leder till total insulinbrist och livslång insulinbehandling.

Vid diagnostillfället är personer med typ 1-diabetes vanligen unga utan andra riskfaktorer än förhöjt blodglukos. Till skillnad från personer med typ 2-diabetes är de oftast normalviktiga, har normala blodfetter och normalt blodtryck. Med tiden utvecklas i regel mikrovaskulära komplikationer från ögon, njurar och nerver. På längre sikt ökar också förekomsten av högt blodtryck, blodfettsubbningar och frekvensen av hjärt-kärlsjukdom.

Typ 1-diabetes behandlas främst med injektioner av snabbverkande insulin till varje måltid kombinerat med medellångverkande eller lång-

verkande basinsulin en eller två gånger om dagen. Ungefär 20 procent av patienterna tar insulin med hjälp av en insulinpump. Dessutom rekommenderas livsstilsåtgärder som syftar till att undvika övervikt och behålla en normal insulinkänslighet. Åtgärderna inkluderar främst ökad fysisk aktivitet, rökstopp och försiktighet med alkoholinlag.

Typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes utgör mer än 80 procent av all diabetes. Vid diagnostillfället är personer med typ 2-diabetes vanligen i medelåldern eller äldre och har nästan alltid förekomst av andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom såsom högt blodtryck, blodfettrubbningar och övervikt/fetma. Behandlingen inriktas därför redan från början mot ett flertal riskfaktorer. Hjärt-kärlsjukdom är vid diagnostillfället mer än dubbelt så vanligt hos denna patientgrupp jämfört med normalpopulationen.

Behandlingstrappan vid typ 2-diabetes inleds med livsstilsförändringar inriktade på kost, fysisk aktivitet och rökstopp. Förändrade levnadsvanor kan ha gynnsamma effekter även på andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom som blodtryck, blodfetter och kroppsvikt. Strikta mål för glukoskontroll medför dock att många personer med typ 2-diabetes behandlas med blodglukossänkande tabletter. Tablettbehandlingen avser att minska insulinresistensen och/eller stimulera den sviktande insulinproduktionen. Med tiden behöver de flesta patienter också insulininjektioner.

Behandlingsmål

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer genom god glukoskontroll. Det viktigaste måttet för att utvärdera långsiktig glukoskontroll är ”långtidsockret” HbA_{1c} (Faktaruta 1.2).

Faktaruta 1.2 HbA_{1c} – det viktigaste måttet på långsiktig glukoskontroll.

HbA_{1c} är molekyler av det röda blodfärgämnet hemoglobin till vilket glukos bundit sig.

Beroende på blodglukosnivå bildas varierande mängd HbA_{1c} under hela den röda blodkroppens livstid på 120 dygn och återspeglar därigenom genomsnittlig blodglukosnivå. HbA_{1c} visar med störst precision de föregående 4–6 veckornas glukoskontroll.

HbA_{1c} är det viktigaste måttet på långsiktig genomsnittlig glukoskontroll och mäts vanligen vid varje mottagningskontroll av diabetes.

HbA_{1c} uttrycks i procent HbA_{1c} av den totala hemoglobinmängden i blodet och har en övre gräns för normalområdet på 5,0 procent.

En procentenhets förändring av HbA_{1c} motsvarar cirka 1,6 mmol/L förändring av medelblodglukos under dygnet.

Den långsiktiga HbA_{1c}-nivån har en stark koppling till utvecklingen av komplikationer vid diabetes och är ett accepterat surrogatmått.

De HbA_{1c}-värden som redovisas i den vetenskapliga litteraturen och som återges i denna rapport är uppmätta med den internationellt vedertagna DCCT-standarden. I svensk sjukvård används dock så kallad Mono S-standard för mätning av HbA_{1c}. Till ledning för läsare av denna rapport är det viktigt att känna till att ett värde för HbA_{1c} med DCCT-standard ligger ungefär en procentenhet högre än motsvarande värde mätt med Mono S [3].

1.6 Olika metoder för att mäta matvanor

Ett återkommande tema i Kapitel 3 är diskussionerna kring problemen att inom ramen för en studie mäta deltagarnas ätande. Kostmätning-metoder som är krävande för deltagaren, t ex biomarkörer som förutsätter donation av blod, urin eller vävnad, eller kostregistreringsmetoder som tar mycket tid i anspråk, är förknippade med låg svarsfrekvens, icke-representativ studiepopulation och avhopp. Mindre krävande kost-

mätningmetoder är å andra sidan förknippade med bristande precision i skattningen av frekvens och mängd av livsmedel. Nedan presenteras en genomgång av de vanligaste metoderna samt deras för- och nackdelar. För detaljerad beskrivning av metoderna hänvisas till litteratur om nutritionsepidemiologi [4]. Grundinformation om de vanligaste förekommande metoderna i de studier som ingår i denna SBU-rapport har sammanställts i Bilaga 1, www.sbu.se/matviddiabetes.

Biomarkörer

En biomarkör är ett ämne som kan mätas i kroppen genom ett prov, t ex blod- eller urinprov eller biopsier. Till exempel kan halten av olika fettsyror i blod och fettväv mätas och i många fall ge en bättre bild av matens fettsyrasammansättning än beräkningar från kostundersökningar. För närvarande finns det biomarkörer för essentiella fleromättade fettsyror som väl avspeglar intaget av specifika omega-3- och omega-6-fettsyror [5] samt markörer för intag av mjölkfett [5,6]. Däremot saknas fortfarande markörer för intag av totalt fett, mättat och enkelomättat fett. Det finns inte heller markörer för totalintag av kolhydrater. Forskning pågår för att identifiera nya biomarkörer. Samtidigt som biomarkörer kan användas för att skatta intaget av födoämnen med mycket hög precision är metoden kostsam och dessutom förknippad med hög avhopsfrekvens, eftersom provtagningar ställer höga krav på studiedeltagarna.

Registreringsmetoder (kostdagböcker)

I registreringsmetoder skriver deltagarna upp allt de äter och dricker under en viss tidsperiod. Perioden kan variera från enstaka dagar, upprepade dagar till upprepade veckolånga kostregistreringar utförda under olika säsonger för att bättre fånga variationen i individens kostintag. Livsmedlen/portionerna kan uppskattas (ofta med hjälp av hushållsmått eller bilder) eller vägas. Noggrannheten i beskrivningen av livsmedel och maträtter kan variera. Risken för att matvanorna påverkas under registreringsperioden är stor. Det krävs ett visst antal dagar för att ge en bra bild av matvanorna. Metoden är mycket kostsam, eftersom den är arbetsam och tidskrävande för både deltagare och forskare. Webbaserade

kostregistreringsverktyg minskar avsevärt forskarens arbetsinsats. Dock ställer webbaserade metoder krav på datorvana hos studiedeltagarna. Ofta används kostregistreringar som referensmetod vid utvärdering av andra enklare och mindre tidskrävande metoder, t ex livsmedel-frekvensformulär (FFQ).

Kosthistorisk intervju

En kosthistorisk intervju innebär att en datainsamlare intervjuar deltagarna om deras matvanor under en tid tillbaka, t ex under det senaste året. Den kosthistoriska intervjun kan ge ganska detaljerad information, men intervjun är resurskrävande och därför ovanlig i epidemiologiska studier. Metoden är starkt beroende av studiedeltagarnas minne, eftersom den kräver uppgifter om ett genomsnittligt intag av olika livsmedel och maträtter under en längre period.

24-timmarsintervju

24-timmarsintervju innebär att deltagarna intervjuas, i regel per telefon, om vad de har ätit under de senaste 24 timmarna. Frågor om livsmedelsval, portionsstorlekar, matlagningsmetoder och tidpunkt för måltiderna ingår i intervjun. Upprepade 24-timmarsintervjuer måste genomföras för att man ska få en uppfattning om individens matvanor och få ett mått på ”dag till dag”-variationen i kosten. Utförs bara en enda 24-timmarsintervju kan resultatet endast användas för att beräkna ett genomsnittligt intag i en grupp, men inte för en individ.

Livsmedelfrekvensformulär

Den mest använda metoden i epidemiologiska studier är livsmedelfrekvensformulär (Food Frequency Questionnaire, FFQ). FFQ innebär att deltagarna anger hur ofta de äter av olika livsmedel/maträtter som finns angivna i formuläret. Vissa FFQ frågar också hur mycket de äter av de olika livsmedlen/maträtterna. Oftast vill man täcka in hela kosten, men ibland är formuläret begränsat till att uppskatta intaget av enstaka näringsämnen och utformat så att det bara täcker in vissa livsmedel som innehåller t ex kalcium. Fördelen med FFQ är att metoden är relativt

billig, eftersom den största delen av arbetet – ifyllande av formuläret som kan ta 10 till 30 minuter – utförs av deltagarna i studien. Den är enkel att utföra och bearbeta (inmatning av svar kan ske elektroniskt). För att formuläret ska vara rätt konstruerat och väl skatta intaget av kost och näringsämnen krävs det god kunskap om matvanorna i den befolkning man studerar. Oftast frågar man om den genomsnittliga konsumtionen av olika livsmedel/maträtter under det senaste året för att täcka variationen i kostintag under alla säsonger. Perioden kan dock variera från den senaste månaden, de senaste 3–6 månaderna och upp till ett år. Nackdelen är att metoden ställer stora krav på deltagarnas minne och färdighet att uppskatta ett genomsnittligt intag under den definierade tidsperioden. I jämförelse med andra metoder som ställer stora tidskrav på studiedeltagarna (t ex kostregistreringar), vilket leder till lågt deltagande och även har eventuell påverkan på kostvanor under studieperioden, brukar användning av FFQ leda till relativt höga svarsfrekvenser och följaktligen en god representativitet av den studerade populationen. FFQ brukar ofta valideras med andra metoder, som kostdagböcker.

Felrapportering av kostintag och dess konsekvenser

Ett generellt problem med kostundersökningar är att det är svårt att komma ihåg allt man äter och svårighetsgraden kan växa med längden av den rapporterade kostperioden. Vid mätningar av matvanor är det vanligt att deltagarna rapporterar att de ätit mindre än vad de i verkligheten har gjort (underrapportering), men det motsatta förekommer också (öVERRAPPORTERING). Felrapporteringen kan ske både medvetet, att deltagarna avsiktligt utelämnar att självrapporera eller registrera vissa livsmedel eller äter nyttigare under studieperioden än vad de annars brukar. Det kan också ske omedvetet, att deltagarna glömmar bort att de ätit vissa livsmedel eller utelämnar svar i FFQ, eftersom de är osäkra på hur ofta de i genomsnitt brukar konsumera vissa livsmedel. Livsmedel som allmänt anses vara ”onyttiga” (exempelvis godis, läskedrycker, kaffebröd) underrapporteras i högre grad än ”nyttiga” livsmedel (exempelvis grönsaker och frukt som t o m kan bli öVERRAPPORTERADE). För att minska effekten av under- och öVERRAPPORTERING i kostmätningar justeras skattningen av intaget av livsmedel eller näringsämnen med olika statistiska metoder.

Olika grad av felklassificering i de beskrivna kostmätningssmetoderna leder till att de observerade sambanden mellan kost och hälsoeffekter försvagas. Det sanna sambandet kan ofta antas vara starkare än den observerade uppskattningen [7]. Detta problem diskuteras närmare i Kapitel 9.

Utveckling av nya metoder

Utveckling av kostmätningssmetoder pågår. Webbaserade varianter kommer sannolikt att underlätta framtida koststudier. En användarvänlig, webbaserad 24-timmars kostregistrering som upprepas flera gånger under en studieperiod borde avsevärt kunna förbättra precisionen för uppskattning av kostintag. Särskilt kommer felrapportering till följd av svårigheter att minnas tidigare livsmedelsintag att reduceras. Webbaserade metoder kräver dock datorvana, vilket kan vara en begränsning för studier på äldre personer.

1.7 Diabeteskostens utveckling

Preinsulineran

Insulinet blev tillgängligt för personer med diabetes från 1922 och framåt. Under årtiondena dessförinnan var de extrema lågkolhydratkosterna förhärskande, samtidigt som det var vanligt med olika typer av kurer. I klinisk praxis och i vetenskaplig litteratur gjorde man sällan eller aldrig skillnad på typ 1- och typ 2-diabetes (vad man nu än skulle ha kallat tillstånden) och samma kostbehandling tycks ha nyttjats för båda diabetesformerna.

I slutet av 1800-talet och början av 1900-talet var det på modet att bota olika sjukdomar eller hålla dem i schack med kurer. För diabetes förordades med stor entusiasm kurer med ris, potatis, grönsaker, havregryn m m, allt under starkt reglerade former [8,9]. Gemensamt för kurerna tycks ha varit att de innebar en kraftig inskränkning av energiintaget. Det kan ha varit huvudanledningen till att de uppfattades som framgångsrika.

Den mer långsiktiga behandlingen var kolhydratfattig och fettrik. Den tongivande amerikanske diabetesläkaren Elliot Joslin beskrev år 1898 hur han framgångsrikt behandlat sin sockersjuka mor, moster och andra personer med diabetes med en nästan helt fettbaserad kost [10]. När han senare i sitt standardverk "Treatment of diabetes mellitus", den första stora läroboken om diabetes, skrev om den fettrika kosten, framhöll han särskilt att den var säker. Som stöd åberopade han att inuiterna kunde leva ett långt liv trots att deras kost var extremt kolhydratfattig [11].

Särskilt inflytelserik i utvecklingen av en kolhydratfattig och fettrik kost för personer med diabetes blev amerikanen Frederick M Allen. Han var en av de första forskare som djurexperimentellt studerade de metabola effekterna av olika tänkbara diabeteskost. Som modell använde han hundar där han avlägsnat 80–90 procent av bukspottkörteln. Hans slutsats av de kostexperiment han genomförde blev: "På en eskimåkost kan de befinnas leva vid hälsa, men på en hindukost sjunker de ner i dödlig diabetes" [12]. Han tyckte sig finna stöd för att överbelastning med socker ledde till degeneration av de Langerhanska öarna, något som i slutet av 1980-talet återupptäcktes som glukostoxicitet [13].

Baserat på resultaten från experimenten på hundar introducerade Allen en extrem lågkolhydratkost för personer med diabetes, vilken kom att få stor spridning [8,9]. Oavsett hur svår sjukdomen var inleddes behandlingen med totalsvält under vanligen 3–5 dagar, någon gång upp till 10 dagar, tills glukosurin försvann. Sedan tillfördes först grönsaker, följt av ägg och kött och slutligen fett. Även alkohol användes som energikälla, i regel i beskedliga kvantiteter, men ibland handlade det om upp till 35 cl konjak eller whisky per dag. Om socker uppträdde i urinen tog man ett steg tillbaka med nya svältdagar.

Innan insulinet kom, fick Allen-kosten stort internationellt genomslag och den beskrevs 1916 i Svenska Läkartidningen under rubriken "Svälterapin vid diabetes" [14]. Erik Ask-Upmark, legendarisk medicinprofessor i Uppsala, berättade långt senare för sina studenter hur han som kandidat upplevt epoken före insulinet: "Diabetespatienterna fick varannan dag späck och gurka, varannan dag gurka och späck". Sentida

beräkningar har visat att denna kost innehöll mindre än 10 energi-percent (E%) kolhydrater, cirka 20 E% protein och cirka 70 E% fett [15].

För personer med det som idag kallas typ 1-diabetes blev det en balansgång mellan alltför högt kolhydratintag med risk för död i diabeteskoma och alltför lågt energiintag med svältdöd som följd. Läkaren beskrevs som en kryssande seglare som höll upp så mycket som möjligt mot vind [10]. Många vuxna patienter (troligen med typ 2-diabetes) klarade denna svältregim bra, men barnen och ungdomarna med diabetes dog ofta av undernäring.

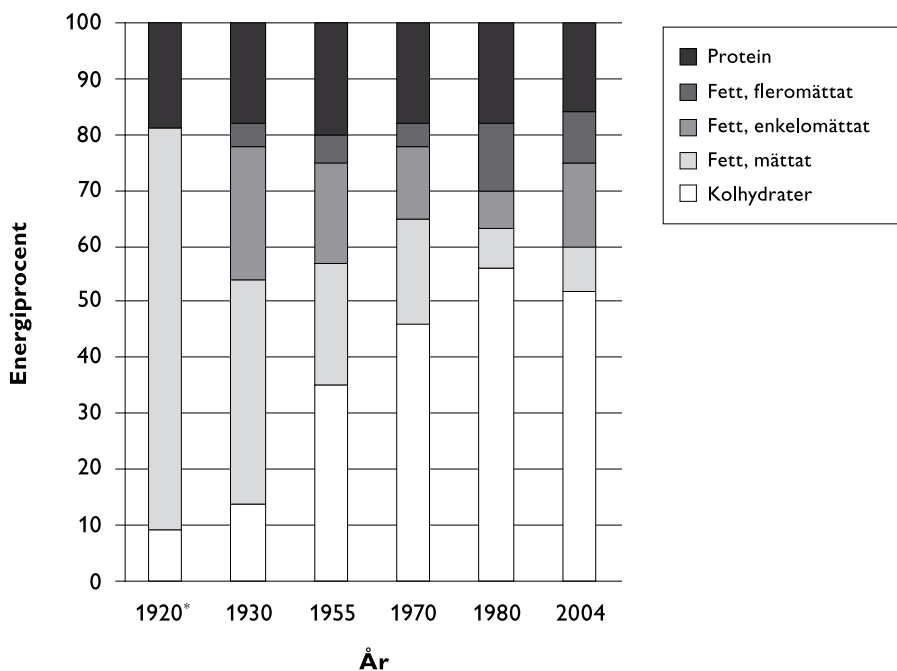
Insulinets genombrott

När insulinbehandlingen kom, blev det möjligt att öka kolhydratintaget på fettets bekostnad. Nästan all världens befolkning utanför de arktiska områdena höll sig på 1920-talet till en högkolhydratkost och insulinet gjorde det möjligt för personer med diabetes att närma sig de andras kostvanor.

Övergången till en kost rikare på kolhydrater grundade sig delvis på klinisk empiri – patienterna mårde uppenbarligen bättre – och delvis på vetenskapliga studier [10]. I slutet av 1920-talet och början av 1930-talet rapporterade flera forskare att glukostoleransen förbättrades av hög kolhydratkonsumtion hos friska försökspersoner [16]. Särskilt inflytelserika blev de kliniska observationer hos diabetespatienter som den kanadensiske läkaren Rabinowitch publicerade i rad vetenskapliga arbeten på 1930-talet. Hans iakttagelser ledde honom till att rekommendera en kost som var kolhydratrik (cirka två tredjedelar av energiintaget från kolhydrater), samtidigt som den var energisnål – han förordade att diabetespatientens vikt borde ligga 3–5 kg under genomsnittet för normalbefolkningen [9]. Ett högt intag av kolhydrater rapporterades öka hälsa, energi och välbefinnande hos diabetespatienterna.

Som framgår av Figur 1, kom övergången till högkolhydratkost för patienter med diabetes ändå att ske gradvis över mycket lång tid, för att nå en stabil nivå på cirka hälften av energiintaget från år 1980 och

framåt. Detta gäller de rekommendationer som gjordes i läroböcker och riktlinjer från professionella organisationer. Det är möjligt att diabetespatienterna snabbare än riktlinjerna närmade sig den kost som den övriga befolkningen åt, något som dessutom påskyndades av att folk-kosten i de flesta rika länder kom att bli alltmer fettrik från 1930-talet och 50 år framåt. Under det senaste kvartsseket har den största förändringen i den diabeteskost som allmänt rekommenderas gällt typ av fett, där andelen av enkelomättade fetter (som förekommer rikligt i bl a ”medelhavskost”) har ökat.



* Inte möjligt att beräkna exakta andelar av olika typer av fett, dock helt dominerat av mättat fett [15].

Figur 1.1 Den internationellt vanligast rekommenderade diabeteskostens innehåll av olika makronutrientier under åren 1920–2004. För 1920 har uppgifter hämtats ur Westman och medarbetare [15], för 1930–1980 ur Anderson [17], medan 2004 års uppgifter baseras på rekommendationer från ”European Association for the Study of Diabetes” [18].

Efter insulinets genombrott kom en variant av högfettkost att leva kvar i Sverige i form av den så kallade Petrénkosten. Lundaprofessorn Karl Petrén publicerade år 1923 (samtidigt som insulinet började bli tillgängligt för svenska diabetespatienter) sin nästan tusensidiga skrift "Diabetesstudier. Särskilt rörande ett av mig dietetiskt förfarande för behandling av den grava diabetes" [19]. Han rekommenderade en kost med hög fetthalt genom obegränsat intag av fläsk och smör, vissa stärkelsesrika grönsaker (främst vitkål) samt ett lågt intag av proteiner. Till detta kom rött bordeauxvin och starksprit [20]. I Sverige levde Petrénkosten kvar under flera årtionden. Under andra världskrigets ransoneringar fick patienter med diabetes extra tilldelning av grädde, fläsk och smör, förutsatt att de inte utnyttjade hela sockerransonen [21].

Insulinet introducerades först som ett tillägg till dietterapi. Men snart kom insulinet att av många läkare betraktas som en ersättning för kostbehandling. Samtidigt med att Petrénkosten tillämpades, förordade många svenska läkare, inte minst den internationellt uppmärksammade Adolf Lichtenstein, en fri kost för personer med diabetes. År 1944–1945 skrev han: "Om det fanns otvetydiga vetenskapliga grunder för att en viss diabeteskost är överlägsen en annan, skulle denna kost utan tvekan snabbt ha slagit ut alla de andra. Någon sådan utveckling har inte skett" [22].

I den statliga Sockerutredningen, publicerad 1948, uttrycks hur skiftande och nyckfull tidens praxis var: "Varje kliniker har trott sig finna gynnsamma verkningar av den kostform han tillämpat och ofta fördömt alla andra kostformer som skadliga. Vid sockersjukas behandling ha tillämpats näringsprinciper av diametralt motsatta slag" [23]. Sedan följer en uppräknig av havrekurer, kost enligt svält- och undernäringensprincipen, Petréns kolhydrat- och proteinfattiga/fettrika kost, grönsak/alkoholkost samt kolhydratrik/fettfattig kost. Utan att tydligt skilja på typ 1- och typ 2-diabetes framhåller utredningen att diabetes kan ha många former och att kostbehandlingen därför måste variera. I försiktiga ordalag förespråkar utredningen "fri" kost till barn med diabetes och "viss kolhydratinskränkning" hos vuxna personer med diabetes utan benägenhet för ketoacidosis. Utredningen ställer dock kosten helt i skuggan av insulinbehandlingen.

Oenigheten om kostbehandlingen bestod. År 1955 diskuterades fortfarande i Läkartidningen för- och nackdelarna med ”fri” respektive ”restriktiv” diabeteskost för barn och ungdomar med diabetes [24].

Insulinet innebar att allt fler patienter överlevde över lång tid. Efter ett par decennier blev det uppenbart att patienterna drabbades av långtidskomplikationer av sin diabetes. Var dessa oundvikliga? Blodsockrets (och därmed kostens) roll för komplikationerna blev omdebatterad. En svensk studie [25] och den stora ”Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT) [26], publicerade år 1991 respektive 1993, fastslog att god blodsockerkontroll faktiskt reducerade komplikationer från ögon, nerver och njurar (men debatten om blodsockrets roll för de vanligaste dödsorsakerna i diabetes och hjärt-kärlsjukdomar fortsätter). Resultaten från DCCT och senare studier ledde till ett förnyat intresse för kost som diabetesterapi.

Höglkolhydratkost

Även om andelen kolhydrater långsamt ökade i de diabeteskost som rekommenderades, dröjde det till 1960-talet innan de vetenskapliga studierna av höglkolhydratkost återupptogs. Resultaten från 1930-talet reproducerades – samma experiment, samma resultat. Som Kelly West, en av de ledande forskarna, uttryckte det (han syftar på gynnsamma effekter av höglkolhydratkost): ”Gång på gång har detta fenomen återupptäckts – och sedan glömts och negligerats” [27].

Nu trädde också forskare som arbetade med prevention av hjärt-kärlsjukdomar in på arenan. De pekade på det mättade fett i kosten som en av bovorna bakom den långdragna hjärt-kärlepidemi som svept över de rika länderna från 1950-talet och framåt (och som i Sverige skulle kulminera under 1980-talets första år [28]). Eftersom överdödligheten i hjärtinfarkt och stroke var så stor hos personer med diabetes, skulle de ha särskild nytta av fettsnål kost, menade man.

Redan i 1971 års rekommendationer från ”American Diabetes Association” (ADA) framhölls de fleromättade fetternas förtjänster, samtidigt som man inte såg någon anledning att begränsa kolhydraternas andel i

kosten [29]. De nya trenderna i förebyggandet av hjärt-kärlsjukdomar och ADA:s rekommendationer fick så småningom genomslag också i Sverige. När Socialstyrelsen 1977 publicerade den första versionen av sitt underlag för vårdprogram för diabetes nämndes kosten bara marginellt [30]. Men i den omarbetning som kom år 1982 fanns detaljerade kostrekommendationer [31]. Man framhöll att ”diabetikernas kost bör vara fettfattig och kolhydratrik, och det fett som används bör vara fleromättat”. Man rekommenderade att minst 55 procent av energiintaget borde komma från kolhydrater (i första hand bröd, potatis och gryn) och högst 35 procent från fett.

Från början av 1990-talet förekom invändningar mot rekommendationerna om högt kolhydratinnehåll i diabeteskosten, bl a för att de skulle medföra negativa effekter på blodsocker- och triglycerid-nivåerna i blodet [32].

Lågkolhydratkosten återupptäckt

Amerikanska läkare återlanserade på 1960-talet den lågkolhydratkost som Joslin behandlat sin sockersjuka mor med redan 1898. Irwin Stillmans ”The doctor’s quick weight loss diet” [33] och Robert Atkins ”Dr Atkins diet revolution: the highcalorie way to stay thin forever” [34] blev storsäljare där lågkolhydratkosten presenterades för en bredare publik. I Atkins bok presenterades tre huvudteman [35]:

- a. Med en kost som innehåller bara små mängder kolhydrater men mycket fett är det möjligt att minska sin vikt utan hunger, kanske också utan energirestriktion.
- b. Lågkolhydrat/högfettkost är nyttigare än högkolhydratkost eftersom det är kolhydrater, inte fett, som orsakar hjärtsjukdom och diabetes.
- c. Att bekämpa fetma med konventionell lågenergikost, främst genom fettrestriktion, misslyckas ofelbart.

Under 1990-talets andra hälft ökade intresset i USA för lågkolhydrat/högfettkosten, då också som diabeteskost. Som denna SBU-rapport visar

dröjde epidemiologiska och kliniska långtidsstudier av lågkolhydrat/högfettalternativet som diabeteskost fram till helt nyligen. Det allmänna intresset för kosten tycks i USA ha kulminerat omkring år 2000. I Sverige tog intresset för kosten inte fart förrän 2005, då läkaren Annika Dahlqvist startade en uppmärksam blogg där hon kritiserade de traditionella kostråden till bl a personer med diabetes och hävdade att de borde ersättas med råd om lågkolhydrat/högfettkost.

Långsammare upptag som behandlingsstrategi

Intresset för maten vid diabetes har inte bara handlat om sammansättningen på tallriken utan också – särskilt de senaste årtiondena – om vad som händer när maten når matsmältningsapparaten. I slutet av 1970-talet hamnade kostfibrerna i fokus. En studie från 1979 visade att en kost med extremt högt kolhydrat- (70 E%) och fiberinnehåll (60 gram per dag) kunde leda till minskat insulinbehov hos patienter med diabetes [36]. De fiberrika produkterna guar och pektin förlångsammade upptaget av socker från tarmen och den metabola kontrollen rapporterades bli bättre med dessa fibertillskott i maten [8]. Detta blev startpunkten för omfattande kliniska studier. Redan år 1982 rekommenderades ”fiberrik föda” i det underlag för vårdprogram som Socialstyrelsen publicerade [31]. Högt fiberintag ingår numera i kostråden från ”European Association for the Study of Diabetes” [18], vilka brukar tillämpas i svensk diabetesvård.

Liksom intresset för typ av fett ökade från 1970-talet och framåt, kom man att intressera sig alltmer för typ av kolhydrater. Att vissa av de enkla sockerarterna har en ogynnsam verkan på blodsockret har stått klart sedan något århundrade. Men att även olika sammansatta kolhydrater kan ha olika verkan på blodsockernivåer kom i fokus långt senare. En vetenskaplig artikel från 1977 som testade flera komplexa kolhydraters inverkan på blodsockernivåerna kom att särskilt driva på intresset för olika typer av kolhydrater i diabeteskosten [37]. När glykemiskt index lanserades 1981 var det en variant på detta tema: vissa kolhydrater absorberas långsammare än andra och de skulle därför vara särskilt gynnsamma vid diabetes [9].

Också inom läkemedelsindustrin såg man matsmältningsorganen som ett nytt mål för diabetesbehandling. Läkemedel som hindrade nedbrytningen av kolhydrater till enkla sockerarter lanserades i mitten av 1990-talet. Läkemedel som reducerade nedbrytningen av fetter och som skulle vara särskilt lämpliga vid diabetes med övervikt kom i slutet av 1990-talet. Dessa behandlingsprinciper har dock aldrig fått någon central plats i diabetesvården och de har kommit att prioriteras lågt i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård [38].

Att nå följsamhet till kostråden

Långt in på 1970-talet tog kostrådgivningen till personer med diabetes sin inspiration från skolan – disciplin och stränghet kännetecknade pedagogiken. Rådgivningen var oftast mallbunden och det var vanligt med förtryckta förskrivningar av diabeteskost (men med viss individualisering av energiintaget utifrån kön, kroppsvikt och fysisk aktivitet). Förbudena var många. Olämplig diabetesmat ersattes med lämplig [39]. För att utbytena skulle bli precisa, uppmanades patienterna ofta att väga sin mat innan den intogs.

Men under de senaste decennierna har det pågått en rörelse där diabeteskosten blivit mer liberal och mer individuell, en diabeteskost som närmat sig den ”fria” kost som många läkare pläderade för efter insulinets genombrott.

Delvis kan de nya attityderna tillskrivas vetenskapliga och teknologiska framsteg. Kliniska studier visade att mindre sockermängder i kosten inte påverkade den metabola kontrollen och omkring 1990 började man i nationella rekommendationer bli mer tillåtande mot mindre mängder socker [40].

Mer avgörande var att patienter med diabetes under mitten och slutet av 1980-talet själva kunde börja mäta sina blodsockernivåer och själva ta mer ansvar för sin diabetesvård. Självkontroller kom att betraktas som en förutsättning för optimal blodsockerreglering vid insulinbehandling av diabetes (medan blodsockerkontrollernas roll vid diabetes utan insulinbehandling ännu är omstridd) [41]. Detta gjorde att kosten kunde bli

mer flexibel och anpassas efter individens behov långt mer än tidigare. Detta manifesterades bl a i 1987 års riktlinjer från ”American Diabetes Association” [42] och 1988 års riktlinjer från ”European Association for the Study of Diabetes” [43]. Tillämpningen av de nya riktlinjerna underlättades av att akademiskt utbildade dietister kom in i diabetesvården under 1980-talet. Det innebar också att kostrådgivningen kunde göras med större intensitet och med djupare professionell kunskap.

Sammanfattande reflektioner

I sjukvården har åsikter ofta ersatt brist på ingående kunskap. Debatten om vilken diabeteskost som är den lämpligaste har under det senaste seklet varit bemängd med åsikter, ofta passionerade sådana. Debatten har inte bara gällt matens sammansättning. Inte sällan har den handlat om själva kostbehandlingsens roll i diabetesvården: Är den central eller marginell? Ändå kan några gemensamma drag och några långsiktiga trender från 1880-talets slut och framåt skönjas.

- I stort sett alla diabeteskost som lanserats har betonat att det totala energiintaget ska vara under kontroll. Innan insulinet kom var halvsvälten livsavgörande för personer med typ 1-diabetes – många av dem kunde överleva i flera år utan att hamna i diabeteskoma. Att personer med diabetes och övervikt har nytta av energirestriktion har egentligen aldrig ifrågasatts av förespråkare för någon av kostterapierna.
- Genom åren har fördelningen av makronutrientier vid diabetes varit i fokus. Betydligt mindre intresse har ägnats åt frågorna om hur olika livsmedel eller andra kostkomponenter än makronutrientier påverkar diabetesförloppet.
- Sedan insulinet blev tillgängligt har kolhydratinnehållet i de diabeteskost som rekommenderades från professionellt håll successivt ökat. Detta har skett på bekostnad av andelen fett i maten, medan proteininnehållet varit i stort sett oförändrat.

- Från 1970-talet och framåt har intresset för fördelningen av olika typer av fett ökat. Kostrekommendationerna har handlat om större andelar av enkel- och fleromättade fetter medan de mättade fetternas andel reducerats kraftigt.
- Med början omkring 1980 har rekommendationerna innehållit råd om ”långsamma” kolhydrater med högt fiberinnehåll. GI-kosten under 2000-talet kan ses som en vidareutveckling av detta tema.
- Återupptäckt och återbruk av tidigare koster och forskningsfynd är vanligt. Det är inte möjligt att fördela protein, fett och kolhydrater på så många olika sätt, om energiintaget ska fortsätta att vara under kontroll [10]. Vill man komma med kostnyheter, blir det därför oundvikligt med återbruk av tidigare koster som fallit i glömska. Exempel är hur 1930-talets forskning om högkolhydratkost vid diabetes återuppstod på 1960- och 70-talen och hur den nu aktuella lågkolhydratkosten i mycket återskapar den kostterapi som gällde för personer med diabetes före insulinets genombrott.
- Personer med diabetes har fått uppleva kraftiga svängningar mellan auktoritära och fria kostrekommendationer. De senaste två decennierna har det egna ansvaret för sjukdomen och dess behandling varit i centrum. Inom kostområdet har vårdpersonalens roll gått från den förskrivande till den stödjande.
- Det är tänkbart att nyordningen i sig – själva omprövningen av det gamla invanda – bidrar till framgången för ”nya” matrekommendationer. Den entusiasm som uppstår kring nyordningen kan bidra till de goda resultaten. Att både patienter och vårdpersonal rycks med kan förmodligen öka följsamheten till en rekommenderad kost.
- Forskningen har spelat en viktig, men långt ifrån avgörande, roll när nya kostrekommendationer introducerats. I jämförelse med de flesta andra områden inom diabetesforskningen har kostforskningen utvecklats långsamt.

Referenser

1. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen 2010-2-2.
2. Agard C-D, Berne C, Östman J. Diabetes. Stockholm: Liber; 2005.
3. Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JO, Miedema K, Barr JR, Goodall I, et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem* 2004;50:166-74.
4. Willett W. Nutritional epidemiology. 2nd ed. New York, Oxford: Oxford University Press; 1998.
5. Wolk A, Ljung H, Vessby B, Hunter D, Willett WC. Effect of additional questions about fat on the validity of fat estimates from a Food Frequency Questionnaire. Study Group of MRS SWEA. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:186-92.
6. Jiang J, Wolk A, Vessby B. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 1999;70:21-7.
7. Rothman K, Greenland S, Lash T. Modern Epidemiology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
8. Leeds AR. The dietary management of diabetes in adults. *Proc Nutr Soc* 1979; 38:365-71.
9. Korczowski MM. Dietary control of diabetes: reality or myth? *South Med J* 1985;78:979-86.
10. Sawyer L, Gale EA. Diet, delusion and diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1-7.
11. Joslin EP. Treatment of diabetes mellitus. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1917.
12. Allen F. Studies concerning glycosuria and diabetes. Boston: Leonard; 1913.
13. Imamura T, Koffler M, Helderman JH, Prince D, Thirlby R, Inman L, et al. Severe diabetes induced in subtotaly depancrea-tized dogs by sustained hyperglycemia. *Diabetes* 1988;37:600-9.
14. Widmark E. Svältterapi vid diabetes. *Läkartidningen* 1916;13:1140-4.
15. Westman EC, Yancy WS, Jr, Humphreys M. Dietary treatment of diabetes mellitus in the pre-insulin era (1914-1922). *Perspect Biol Med* 2006; 49:77-83.
16. Aldlersberg D, Porges O. Sur Theorie und Praxis der kurativen Diabetesbehand-ling. *Klin Wschr* 1926;5:1451-5.
17. Anderson JW. The role of dietary carbohydrate and fiber in the control of diabetes. *Adv Intern Med* 1980;26: 67-96.
18. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, et al.

- Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-94.
19. Petré KA. Diabetes-studier. Särskilt rörande ett av mig dietetiskt förfarande för behandling av den grava diabetes. Köpenhamn: Nordisk förlag; 1923.
20. Östman J. Från svältkurer till pankreas-transplantationer. Diabetsbehandlingen i ett 100-årigt perspektiv. *Läkartidningen* 2004;101:4229-31, 4233-7.
21. Hammarström E. Livsmedelstillverkningen till sjuka under kristid. *Läkartidningen* 1941;38:2058-67.
22. Lichtenstein A. Treatment of children's diabetes: ten years' experience without dietetic restrictions. *Acta Paediatr* 1945; 32:556-75.
23. 1943 års sockersjukeutrednings betänkande angående sockersjukvården i riket. Stockholm: Idun; 1948.
24. Larsson Y, Ström L. Behandlingen av juvenil diabetes, med särskild hänsyn till kosten. *Läkartidningen* 1955;52:1711-22.
25. Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J Intern Med* 1991;230:101-8.
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977-86.
27. West KJ. Epidemiology of diabetes and its vascular lesions. New York: Elsevier; 1978.
28. Asplund K. Norrlandsfrågan. Sociala och medicinska missförhållanden i ett snabbt expanderande samhälle. In: Kungl. Skytteanska Samfundets årsbok THULE. Umeå; 2009. p 253-70.
29. Powers MA. A review of recent events in the history of diabetes nutritional care. *Diabetes Educ* 1992;18:393-400.
30. Luft R. Underlag till vårdprogram för diabetes. Stockholm. Socialstyrelsens vårdprogramnämnd; 1977.
31. Luft R. Diabetes. Underlag till vårdprogram för primärvården. Stockholm. Socialstyrelsens vårdprogramnämnd; 1982.
32. Garg A, Grundy SM, Koffler M. Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet function, and plasma lipoproteins in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:1572-80.
33. Stillman IM. The doctor's quick weight loss diet. New York: Dell publishing; 1967.
34. Atkins RC. Dr. Atkins diet revolution: the high calorie way to stay thin forever. New York: David McKay; 1972.
35. Taubes G. Good calories, bad calories. Fats, carbs, and the controversial science of diet and health. New York: Anchor Books; 2007.
36. Anderson JW, Ward K. High-carbohydrate, high-fiber diets for insulin-treated

men with diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1979;32:2312-21.

37. Crapo PA, Reaven G, Olefsky J. Postprandial plasma-glucose and -insulin responses to different complex carbohydrates. *Diabetes* 1977;26:1178-83.

38. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvården – beslutstöd för prioriteringar. Stockholm; 2009.

39. Sahlén U. Bra mat vid diabetes. Västerås: ICA Bokförlag; 1960.

40. Blades M, Morgan JB, Dickerson JW. Dietary advice in the management of diabetes mellitus – history and current practice. *J R Soc Health* 1997;117:143-50.

41. SBU. Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 194. ISBN 978-91-85413-31-7.

42. American Diabetes Association. Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus: 1986. *Diabetes Care* 1987;10:126-32.

43. The Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. Statement: Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1988;1:145-9.

2. Metodbeskrivning

2.1 Fokuserade frågeställningar

Projektet har tre övergripande frågeställningar:

1. Vilken effekt har kost som intervention på mortalitet, livskvalitet, komplikationer vid manifest diabetes mellitus hos vuxna?
2. Vilken effekt har kost som intervention på kroppsvikt, glukoskontroll och andra kända riskfaktorer för diabeteskomplikationer och mortalitet vid manifest diabetes mellitus hos vuxna?
3. Vilken effekt har kost som intervention på utveckling av diabetes hos patienter med nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fasteglukos?

2.2 Inklusionskriterier och avgränsningar

Populationer

Den störda ämnesomsättningen vid diabetes gör att resultat från undersökningar där studiedeltagarna inte haft diabetes inte utan vidare kan tillämpas i kostrådgivningen vid diabetes.

Följande studiepopulationer inkluderas därför i utvärderingen:

- Vuxna personer med diabetes, typ 1 och 2 (frågeställning 1 och 2).
- Personer med nedsatt glukostolerans (IGT) och/eller fastehyperglykemi (EFG) eller tidigare graviditetsdiabetes (frågeställning 3).

Interventioner

Alla former av kostinterventioner inkluderades under förutsättning att de var definierade med avseende på proportion och mängd av makronutrienter, livsmedel eller fiberinnehåll alternativt hänvisade till något av de etablerade kostprogram som redovisas på annat håll, exempelvis i publicerade riktlinjedokument, populärlitteratur eller webbplatser.

Behandlingsprogram som är baserade på diet men också innehåller andra inslag (särskilt fysisk aktivitet) inkluderades men särredovisas i analysen.

Effekten av interventioner kan sålunda bero både på kosten i sig och på interventionsmodellen. Interventionsmodeller kan vara allt från utdelat studiematerial, guidad självhjälp, individuell rådgivning, utbildning i grupp, motiverande möten till program som integrerar kost med fysisk aktivitet. Där det var möjligt försökte gruppen därför särskilja effekter av kostinterventionen i sig och den interventionsmodell som använts.

Endast faktiska koster beaktades (och program som inkluderar koster), men inte kosttillskott (t ex vitaminer, mineraler, antioxidanter, fettsyror), sötningsmedel eller lågkalorikurer (VLCD).

Utvärderingen inkluderar inte specialkost för patienter med nefropati.

Kontroll

Kontrollintervention var konventionell diabeteskost eller annan definierad eller etablerad kost. Även effekten av följsamhet till konventionell diabeteskost ska utvärderades. Okontrollerade studier beaktades inte.

Utfallsmått

Patientviktiga utfallsmått (frågeställning 1) är total mortalitet, orsaksspecifik mortalitet (kardiovaskulär, cancer, övrigt), total morbiditet, cancerincidens, kardiovaskulära insjuknanden, nefropati, neuropati, mikroangiopati, retinopati, benskörhet, sexuella störningar, livskvalitet, tolerabilitet/följsamhet och biverkningar.

Risikfaktorer (frågeställning 2) var glukoskontroll (HbA_{1c}), fasteinsulin, fasteblodsocker, glukostolerans, insulinresistens, kroppsvikt, bukomfång, plasmalipider, blodtryck, CRP, fibrinolytiska variabler och behov av medicinering.

För populationen med nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt faste-glukos (frågeställning 3) det undersökta utfallsmåttet utveckling av diabetes.

Interaktionsvariabler

Kön, ålder, socioekonomi (utbildning), BMI, bukomfång, medicinering, fysisk aktivitet, rökning och etnicitet.

Studiedesign, studiestorlek och uppföljningstid

Studiedesign: Randomiserade kontrollerade kliniska studier (RCT), prospektiva kontrollerade observationsstudier (så kallade kohortstudier) samt prospektiva fall–kontrollstudier (så kallade ”nested case-control”) inkluderades.

Power-analyser utifrån absolutnivåer och spridningsmått i publicerade studier visar att det vid en gruppstorlek på 50 patienter krävs att skillnaden i BMI uppgår till minst 3,5 enheter och skillnaden i HbA_{1c} till minst 1 procentenhet för att statistisk signifikans ska nås ($p < 0,05$; power 0,80). För en observationsstudie med 100 deltagare med diabetes krävs minst trefaldiga skillnader i insjuknande eller död för att nå statistisk signifikans.

Studiens storlek: För randomiserade studier, fler än 50 personer med diabetes i varje interventionsgrupp. För prospektiva kontrollerade observationsstudier och fall–kontrollstudier, fler än 100 personer med diabetes. Om det tydligt framgår att studiepopulationens storlek motiverats med dropo-analys kan mindre studier accepteras.

Uppföljningstid i studierna: Minst 1 år för patientviktiga utfallsmått och 24 veckor för riskfaktorer.

Avgränsningar

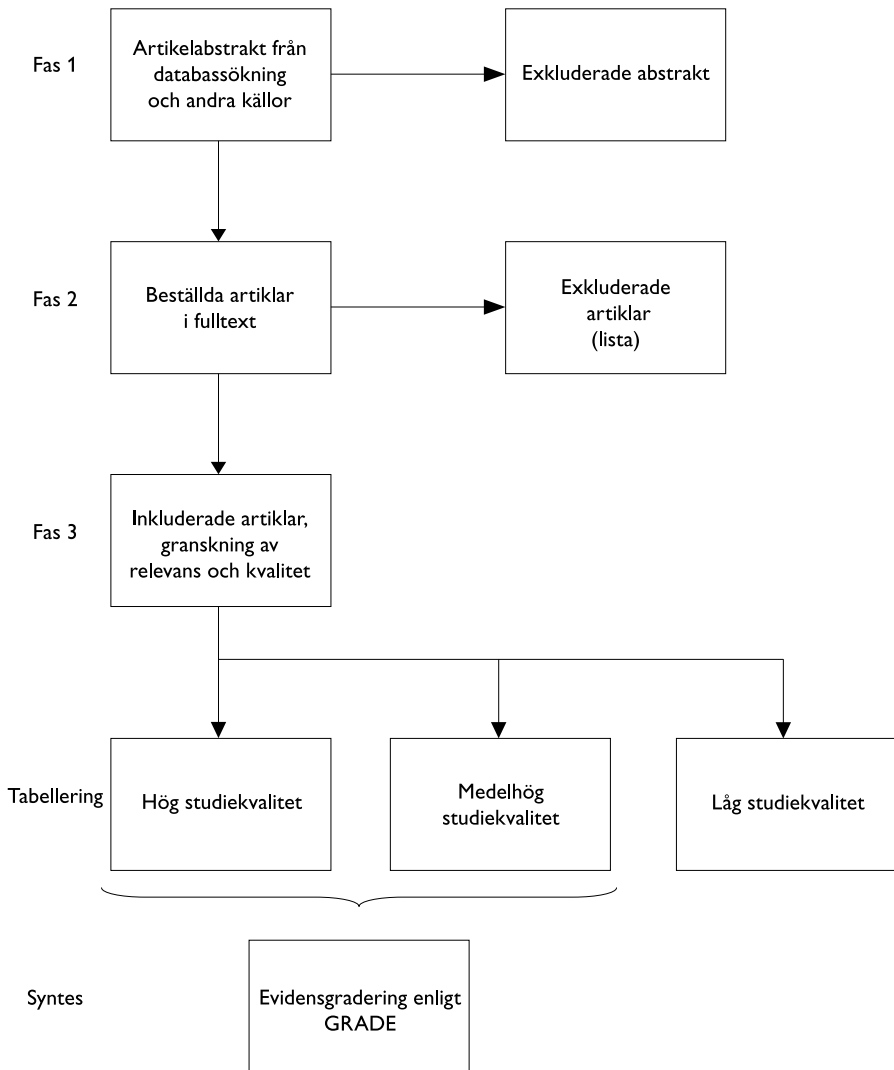
- Källa: Artiklar publicerade i referentgranskade tidskrifter.
- Tidsperiod: Studier publicerade från 1980 och framåt.
- Språk: Artiklar författade på engelska eller skandinaviska språk.

2.3 Litteratursökning

Med utgångspunkt från projektets frågeställningar gjordes systematiska sökningar i bibliografiska databaser i nära samarbete mellan SBU:s informatiker och experterna i projektgruppen. Sökningarna gjordes i PubMed (NLM), EMBASE (Elsevier) och Cochrane Library (Wiley) och resulterade i listor med sammanfattningar (abstrakt) av identifierade artiklar. Referenslistor, böcker och webbplatser användes för att identifiera ytterligare referenser. Sådana referenser användes sedan för att finjustera sökstrategierna. Sista sökdatum var 29 september 2009. De slutgiltiga sökstrategierna är redovisade i detalj i Bilaga 2.

2.4 Granskning och kvalitetsbedömning av litteraturen

Granskning och kvalitetsbedömning gjordes i tre faser enligt Figur 2.1.



Figur 2.1 Granskningsprocessen.

Fas 1

Minst två sakkunniga från projektgruppen bedömde sammanfattningarna av artiklar (abstrakt) som togs fram vid databassökningen, oberoende av varandra. Artiklar som bedömdes kunna uppfylla de i förväg uppställda inklusionskriterierna beställdes i fulltext.

Fas 2

Samma sakkunniga granskade fulltextartiklarna, oberoende av varandra, med avseende på inklusionskriterierna. Artiklar som ingen av granskarna bedömde vara relevanta exkluderades.

Fas 3

Artiklar som någon av de sakkunniga bedömt uppfylla inklusionskriterierna granskades noggrant av samma sakkunniga, oberoende av varandra. Denna granskning gjordes med hjälp av SBU:s granskningsmallar (Bilaga 3) för att bedöma hur väl studierna uppfyllde olika kvalitets-kriterier avseende studiedesign, studiepopulation, effektmått, tillämpade mätmetoder etc. Med ledning av detta fastställdes respektive studies relevans och kvalitet som hög, medelhög, låg eller otillräcklig ”otillräcklig relevans och/eller kvalitet innebar att studien exkluderades”. Om granskarna var oeniga eller osäkra i bedömningen av en viss artikel togs denna upp till diskussion och bedömning i hela projektgruppen. Det var inte tillåtet att bedöma egna artiklar. I förekommande fall utsågs annan granskare i gruppen.

2.5 Kvalitetskriterier

Två huvudtyper av studier var föremål för granskning i denna rapport, randomiserade kontrollerade studier (RCT) och prospektiva observationsstudier (kohortstudier samt prospektiva fall-kontrollstudier). De randomiserade studiernas största förtjänst är att eventuella skillnader mellan behandlings- och kontrollgruppen vid studiens start enbart beror på slumpen. Studiekvaliteten (intern validitet) är ofta hög, men samtidigt kan relevansen (extern validitet) vara låg eftersom de personer som är beredda att ställa upp i kostexperiment över längre tid inte alltid är

representativa för en oselektad population. Genom att fördelningen till olika behandlingar sker genom lotteri kännetecknas randomiserade studier på kostområdet också av förhållandevis stort bortfall och låg följsamhet. Detta är bidragande orsaker till att randomiserade studier på kostområdet sällan har särskilt lång uppföljningstid.

Observationsstudier genomförs i miljöer som liknar de vardagliga, och för kostområdet innebär det att studiedeltagarna själva har valt vad de äter. Följsamhet och bortfall är ett mindre problem för observationsstudier. Däremot är risken stor för systematiska skillnader mellan grupperna, och därmed för att observerade effekter i den ena eller andra gruppen inte beror på behandlingen. Därför måste man i observationsstudier använda statistiska modeller för att justera för kända förväxlingsfaktorer ("confounders"). För detta projekt har socioekonomi bedömts vara en särskilt viktig förväxlingsfaktor, eftersom det är en prediktor både för kostmönster och för sjukdom. Andra potentiellt viktiga förväxlingsfaktorer är rökning, kroppsvikt/BMI och fysisk aktivitet. Beroende på den aktuella frågeställningen kan också andra kostkomponenter än den undersökta vara relevanta förväxlingsfaktorer, t ex totalt kaloriintag eller intag av transfett. En risk med att ta med för många, eller fel, förväxlingsfaktorer i den statistiska modellen är överjustering, då en verklig effekt maskeras efter justering för starkt korrelerade faktorer.

Före bedömningen satte projektgruppen upp minimikrav för hög, medelhög och låg relevans och kvalitet (se Faktaruta 2.1–2.3 och granskningsmallarna, Bilaga 3 www.sbu.se/matviddiabetes). Dessa minimikrav var vägledande vid bedömningen, men andra brister hos enskilda studier kunde också bidra till det totala omdömet.

Faktaruta 2.1 Bedömning av relevans.

Minimikrav för hög relevans var att samtliga av nedanstående frågor besvaras med ett "Ja".

Minimikrav för medelhög relevans var att minst tre av nedanstående frågor besvaras med ett "Ja".

Minimikrav för låg relevans var att minst en av nedanstående frågor besvaras med ett "Ja".

- Är studiepopulationen jämförbar med den aktuella svenska populationen?
- Är de undersökta kosterna tydligt definierade avseende makro-nutrientier, energiinnehåll, livsmedel och/eller fiberinnehåll?
- Kan interventionen genomföras under svenska förhållanden med rimliga insatser?
- Ger studien grund för breda kostrekommendationer (dvs avser inte ett enskilt livsmedel)?

Faktaruta 2.2 Bedömning av studiekvalitet hos randomiserad kontrollerad studie (RCT).

Minimikrav för hög studiekvalitet hos randomiserad kontrollerad studie var att följande frågor besvarades med ett "Ja" eller "Ej tillämpligt".

- Har randomisering skett på ett adekvat sätt?
- Har följsamhet uppmätts på adekvat sätt och redovisats?
- Är bortfallet lågt (6 månader <20 procent, 12 månader <30 procent, 24 månader <40 procent)?
- Är personer med primärt effektmått adekvat identifierade/diagnostiserade?
- Är metoden för kostregistrering valid?

Minimikrav för medelhög studiekvalitet hos randomiserad kontrollerad studie var att följande frågor besvarades med ett "Ja" eller "Ej tillämpligt":

- Har randomisering skett på ett adekvat sätt?
- Är bortfallet acceptabelt (6 månader <30 procent, 12 månader <40 procent, 24 månader <50 procent)?
- Är personer med primärt effektmått adekvat identifierade/diagnostiserade?

Faktaruta 2.3 Bedömning av studiekvalitet hos prospektiv observationsstudie.

Minimikrav för hög studiekvalitet hos prospektiv observationsstudie var att följande frågor besvarades med ett "Ja" eller "Ej tillämpligt":

- Har man justerat för skillnader i utbildning eller socioekonomisk status?
- Har man justerat för andra viktiga förväxlingsfaktorer ("confounders")?
- Är personer med primärt effektmått adekvat identifierade/diagnostiserade?
- Är metoden för kostregistrering valid?

Minimikrav för medelhög studiekvalitet hos prospektiv observationsstudie var att följande frågor besvarades med ett "Ja" eller "Ej tillämpligt":

- Har man justerat andra viktiga förväxlingsfaktorer ("confounders")?
- Är personer med primärt effektmått adekvat identifierade/diagnostiserade?

2.6 Dataextraktion

För studier av minst låg kvalitet extraherades och sammanfattades betydelsefulla data i tabellformat. Följande data tabellerades: författare, år för publikationen, land där studien utförts, studietyp, beskrivning av de ingående patienterna/materialet, metod för kostregistrering, bortfall, metod för diagnostik eller behandling, interventions- och kontrollmetod, interventionsmodell, uppföljningstid för behandlingsstudier, resultat, signifikans och ett sammanfattande omdöme för kvalitet och relevans.

2.7 Evidensgradering av resultaten

Studier av hög eller medelhög kvalitet samt hög, medelhög eller låg relevans har ingått i underlaget för att bedöma effekter av de utvärderade kosterna. I evidensgraderingen beaktas alltså inte studier av låg eller otillräcklig kvalitet. För varje effektmått gjordes en samlad bedömning av studiernas resultat med hjälp av det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE, se Faktaruta 2.5 [1]. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos–respons samband. Om endast en studie utgjort underlag för ett resultat har avdrag gjorts för bristande samstämmighet. Avdrag har gjorts för studiekvalitet om inte minst en av de bakomliggande studierna har hållit hög studiekvalitet. Undantag från denna princip har gjorts i enstaka fall, t ex när brister i statistisk analys uppvägts av en studies storlek.

Faktaruta 2.4 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)

Bygger på studier med hög och medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med flera försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Faktaruta 2.5 Kategorisering av evidensstyrka enligt GRADE.

Evidens	Studiedesign	Sänk gradering om	Höj gradering om
Stark ⊕⊕⊕⊕	RCT	Brister i studiekvalitet (maximalt -2)	Stora effekter och inga sannolika "confounders" (maximalt +2)
Måttligt stark ⊕⊕⊕○		Bristande överensstämmelse mellan studierna (maximalt -2)	Tydligt dos-respons samband (maximalt +1)
Begränsad ⊕⊕○○	Observationsstudie	Brister i överförbarhet/relevans (maximalt -2)	"Confounders" borde leda till bättre behandlingsresultat i kontrollgruppen (maximalt +1)
Otillräcklig ⊕○○○		Bristande precision (maximalt -1)	
		Hög sannolikhet för publikationsbias (maximalt -1)	

Slutligen sammanvägs alla faktorer i en rimlighetsbedömning.

2.8 Slutsatser

Med utgångspunkt från de evidensgraderade resultaten ger SBU:s slutsatser en sammanfattande bedömning av de utvärderade metodernas nytta, risker och kostnadseffektivitet.

2.9 Hälsoekonomiska studier

Inklusionskriterier

Studierna ska omfatta både kostnader och effekter, vara relevanta för svenska förhållanden och innehålla jämförelser med bästa alternativet för analys av kostnadseffektivitet.

Kvalitetsbedömning

Kvalitetsbedömningen gjordes i ett första steg av ansvarig granskare som sedan i samråd med ansvarig hälsoekonom fastställde kvalitetsnivån. Kvaliteten på de underliggande kliniska studierna diskuterades tillsammans med företrädare för granskningen av den kliniska litteraturen. Bedömningen av hälsoekonomisk relevans omfattar vilka jämförelsealternativ som använts i analysen, vilket land som data hämtats från, vilket studieperspektiv som tillämpats och vilken tidshorisont som studien haft. Den metodologiska kvaliteten för hälsoekonomiska studier har bedömts med tillämpning av en checklista baserad på etablerade metoder för hälsoekonomiska utvärderingar [2]. Särskilt viktiga aspekter har varit att studiens resultat kan anses generaliserbara till svenska förhållanden, och att en utförlig känslighetsanalys har utförts.

Kvalitetsgranskningen av de hälsoekonomiska artiklarna gjordes av två personer i projektgruppen (inklusive en hälsoekonom) med hjälp av SBU:s granskningsmall för hälsoekonomiska studier (Bilaga 4), och utmynnade i något av omdömena hög, medelhög, låg eller otillräcklig kvalitet. En hälsoekonomisk studie som bygger på en enskild klinisk studie kan enligt SBU:s normer aldrig tillmätas högre kvalitet och relevans än denna.

Referenser

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
2. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford, Oxford University Press; 2005.

3. Den systematiska litteraturgenomgången

Läsanvisning

Innehållet i den systematiska litteraturgenomgången är indelat i fem kapitel som motsvaras av fem huvudsakliga kostteman:

- Lågfettkost (Kapitel 3.1)
- Lågkolhydratkost (Kapitel 3.2)
- Livsmedel och kostmönster (Kapitel 3.3)
- Dryck (Kapitel 3.4)
- Kostbehandling kombinerat med motion (Kapitel 3.5)

Varje kapitel är i sin tur uppdelat i två underavsnitt:

- Kostbehandling vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos
- Kostbehandling vid diabetes

För varje avsnitt har en separat litteratursökning gjorts. Därtill gjordes en kompletterande, bredare litteratursökning för övriga koster. Sökstrategier är redovisade i Bilaga 2. Litteraturgenomgången har baserats på gemensamma inklusionskriterier med undantag för kapitelspecifika kriterier för olika kostteman. De gemensamma inklusionskriterierna redovisas i Kapitel 2.2.

Totalt har över 17 000 artikelsammanfattningar (abstrakt) publicerade efter år 1980 ingått i det studerade materialet. Artiklar som utifrån sammanfattningarna verkat uppfylla inklusionskriterierna har beställts och lästs i fulltext. De artiklar som sedan inkluderats har tabellerats och granskats med förutbestämda mallar för bedömning av studiens kvalitet och relevans (Bilaga 3, Faktaruta 2.1–2.3). Inkluderade studier

har därefter sorterats efter vilken fråga de besvarar. Studier av som lägst medelhög kvalitet har slutligen ingått i underlaget för evidensgraderade resultat.

Avsnittsspecifika inklusionskriterier

- I Kapitel 3.1 definierades lågfettkost som en kost med ett fettinnehåll på högst 30 E%. I några fall jämfördes två kostar som båda uppfyllde denna definition. Den kost som hade lägst fettinnehåll benämndes i dessa fall som strikt lågfettkost.
- I Kapitel 3.2 definierades lågkolhydratkost som en kost med ett kolhydratinnehåll på högst 40 E%. Eftersom det finns många varianter av lågkolhydratkost gjordes skillnad mellan måttlig lågkolhydratkost, med ett kolhydratinnehåll på 30–40 E%, och extrem lågkolhydratkost, med ett kolhydratinnehåll under 30 E%, oftast mellan 10 och 20 E%.
- I Kapitel 3.3 om livsmedel och kostmönster har fokus legat på sådana livsmedel som förekommer i rekommendationer om livsmedelsutbyten. Sådana utbyten syftar till att ersätta snabbt blodsockerhöjande kolhydrater och mättat fett mot långsamt blodsockerhöjande kolhydrater, omättat fett, fibrer och protein. Dessa livsmedel inkluderar grönsaker, baljväxter, frukt, fisk, nötter, jordnötter och vegetabiliska oljor. I kapitlet studeras också hela kostmönster, t ex ”medelhavskost”.
- I Kapitel 3.4 om dryck avgränsades frågeställningen till alkohol, kaffe, te, mjölk, läskedrycker samt juice.
- I Kapitel 3.5 om kostbehandling kombinerat med motion inkluderades studier med så kallade livsstilsinterventioner, där ett batteri av interventioner som inkluderade kost respektive motion jämfördes med sedvanlig behandling.

3.1 Lågfettkost

Bakgrund

Kost med reducerat fettinnehåll har som tidigare beskrivits länge varit ett inslag i behandlingen vid diabetes (Kapitel 1). I tidigare Nationella riktlinjer för vård och behandling av diabetes mellitus rekommenderades att 50–55 energiprocent (E%) av energiinnehållet skulle utgöras av kolhydrater och särskilt baseras på naturligt kolhydrat- och fiberrika livsmedel. Mättat fett rekommenderades att utgöra mindre än 10 E% av energiinnehållet och det totala fettinnehållet skulle inte överstiga 30 E% [1]. I riktlinjer publicerade år 2004 av ”Diabetes and Nutrition Study Group” (DNSG) – en grupp inom ”European Association for the Study of Diabetes” (EASD), förordades mellan 45 E% och 60 E% kolhydrat och att fettinnehållet inte skulle överstiga 35 E%, varav mättat fett och transfett inte skulle överstiga 10 E% [2]. I praktiken innebär DNSG:s rekommendationer en hög konsumtion av grönsaker, baljväxter, fisk, magra köttprodukter, mjuka/flytande fetter och fullkornsprodukter med lågt glykemiskt index, och en låg konsumtion av söta och feta livsmedel, produkter rika på mättat- och transfett, samt bröd med högt glykemiskt index. Målsättningen är att normalisera både blodsockernivå och riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom.

Begreppet lågfettkost (25–30 E%) representeras av ett antal möjliga kostmönster. Detta illustreras bl a i INTERGENE-studien [3]. I denna studie studerades ett lågfettkostmönster kallat ”hälsosamt”, vilket innebar ett högt intag av fiberrik och fettsnål mat och lågt intag av söta/feta produkter. De som åt hälsosamt uppvisade lägre grad av metabola rubbningar, inklusive mer gynnsam profil på riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Man studerade även ett annat lågfettkostmönster kallat ”snabb energi”, vilket innebar mer energirika drycker (läsk och juice), mer vitt bröd och mindre grönsaker. De som åt ”snabb energi” uppvisade en lika hög prevalens av fetma och metabola rubbningar som de som åt en kost rik på fett. Det som karakteriserade denna senare variant av lågfettkost, dvs ”snabb energi”, var en hög energitäthet (antal kcal per 100 gram) och stor andel ”snabba” kolhydrater, men den kvalificerar trots detta att definieras som lågfettkost.

Forskning från primärpreventionen har demonstrerat att man sällan har uppgifter om kolhydratkvalitet eller energitäthet, vars potentiella betydelse framgår i INTERGENE-studien. Vidare ställs krav på statistisk justering av energi och ”body mass index” (BMI), detta för att studera om fett har en negativ betydelse för hälsan utöver att tillföra energi. Det totala fettintaget är sannolikt inte relaterat till hjärt-kärlsjukdom primärpreventivt, alltså som isolerad faktor betraktad. Där-
emot ökar möjligen risken för fetma med ökande intag av mättat fett [4]. I det föreliggande kapitlet studeras effekten på hälsan av fett som isolerad faktor vid diabetes. Det bör klargöras att det inte funnits som syfte att dra slutsatser om kostmönster.

Definition av lågfettkost

Med lågfettkost avses i detta kapitel dagens gängse kostrekommendationer för att minska risken för diabetes och hjärt-kärlsjukdom, dvs en kost med ett fetthinnehåll motsvarande högst 30 E%. Studier med intentionen att understiga 30 E% fett har inkluderats även om man inte uppnått målet.

3.1.1 Lågfettkost vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos

Evidensgraderade resultat

- Underlaget är otillräckligt för att avgöra om lågfettkost kan påverka risken för diabetesinsjuknande hos personer med nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fasteglukos (⊕○○○).

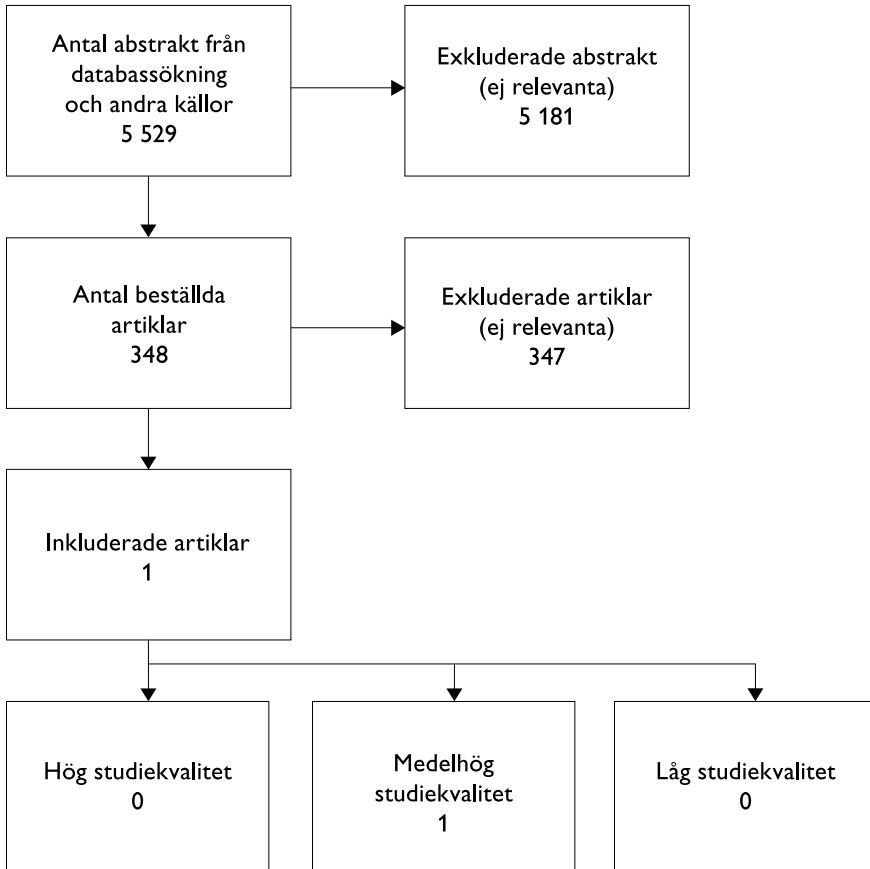
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställning

- Vilken effekt har kost med reducerat fetthinnehåll på utveckling av diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos?

Resultat av litteratursökning och urval av studier

Figur 3.1.1 nedan visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen.



Figur 3.1.1 Flödesschema över urvalet av studier av lågfettkost vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos.

De flesta av de studier som identifierades med den angivna sökstrategin rörde primärprevention av diabetes, något som faller utanför det aktuella uppdraget.

Endast en studie uppfyllde inklusionskriterierna. Flertalet studier som exkluderades hade antingen för kort observationstid eller för litet antal individer med nedsatt glukostolerans uppföljda med hänseende till diabetesinsjuknande. Vi fann i vår genomgång ingen systematisk översikt med just frågeställningen lågt fettintag och övergång från nedsatt glukostolerans till manifest diabetes.

I detta avsnitt redovisas studier av enbart lågfettkost. De studier där lågfettkost ingått som delkomponent i en mer omfattande livsstilsintervention redovisas separat i Kapitel 3.5.

Beskrivning av studier och resultat

Tabell 3.1.1 Effekt av kost med reducerat fettinnehåll hos personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fastglukos.

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Diabetes- insjuknande	522 (1 OBS ¹)	Inga preventiva effekter som inte kan förklaras av förändringar i fiberintag	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (-1) Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1)

¹ Lindström 2006 [5].

OBS = Observationsstudie

En observationsstudie inkluderades som studerade effekten av kost med lågt fettinnehåll på risken hos personer med nedsatt glukostolerans att insjukna i diabetes [5]. Studien är en uppföljning till den finska randomiserade diabetespreventionsstudien (DPS) [6]. Av de 522 män och kvinnor med nedsatt glukostolerans som ingick i studien utvecklade 114 individer typ 2-diabetes under uppföljningstiden. I en multivariat statistisk modell fann man att risken för typ 2-diabetes signifikant

minskade med ökat fiberintag och ökade med ökat intag av totalt fett, respektive mättat fett. Man kunde dock inte visa en statistisk säker ökning av risken för typ 2-diabetes med ökat fettintag när den multivariata modellen omfattade även fiberintag.

Studien har flera metodologiska svagheter. Den är en observationsstudie inom ramen för en lång intensiv interventionsstudie, vilket allvarligt minskar möjligheten att generalisera fynden till ”vanliga” individer med nedsatt glukostolerans. Det saknas en beräkning av statistisk styrka och man har i de multivariata analyserna inte justerat för effekterna av andra kostfaktorer än de som ingår i den aktuella analysen, vilket begränsar värdet av studien ytterligare. Den bedöms dock ha medelhög studie-kvalitet. Sammanfattningsvis blir bedömningen att det finns ett otillräckligt vetenskapligt underlag för att kost med reducerat fettinnehåll kan förebygga eller försena insjuknande i diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans.

Diskussion

Såväl livsstilsinterventioner (Kapitel 3.5) som läkemedel har visats minska risken för utveckling av diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans. Eftersom preventionsprogram redan startats på flera håll, är det av stort kliniskt intresse att klargöra om en förebyggande effekt på diabetesutveckling kan uppnås genom att reducera fettinnehållet i kosten och, om så är fallet, storleken på denna effekt.

I detta arbete har vi identifierat en finsk observationsstudie av personer med förstadier till diabetes där syftet har varit att med lågfettkost minska insjuknande i diabetes [5]. Att deltagarna i de studier som ligger till grund för de evidensgraderade resultaten är representativa för den bakomliggande populationen med nedsatt glukostolerans respektive diabetes, är viktigt för att man ska kunna generalisera resultaten. Studiepopulationen i den finska DPS-studien var personer med nedsatt glukostolerans som man rekryterat till en intensiv interventionsstudie med kostförändring och ökad fysisk aktivitet hos hälften av deltagarna. Denna studiepopulation kan inte sägas vara representativ för den bakomliggande populationen

med nedsatt glukostolerans. I studien fann man att risken för utveckling av diabetes ökade med det totala fettintaget respektive mängden mättat fett, men denna effekt uteblev när justering gjordes för fiberintag. Studien kunde med andra ord inte visa att ett lägre fettintag (totalt under 30 E%) eller ett lägre intag av mättat fett (under 10 E%) minskar utveckling av diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans. Detta innebär att det vetenskapliga underlaget för att uttala sig om lågfettkostens inverkan på diabetesinsjuknande är otillräckligt.

I en mycket stor randomiserad kontrollerad studie gjord på kvinnor, ”Womens’ Health Initiative”, gick en av behandlingsarmarna ut på att äta lågfettkost [7]. I studien ingick 40 amerikanska kliniska centra och 48 835 friska postmenopausala kvinnor deltog. Huvudsyftet med studien var att följa lågfettkostens effekter på insjuknande i bröst- och tjocktarmscancer men även följa insjuknande i andra kroniska sjukdomar. Bland annat följde man insjuknandet i diabetes över tid och jämförde en lågfettgrupp (20 E% fett) med en grupp som fick vanliga kostråd. Det självrapporterade intaget av fett låg cirka 10 E% lägre i interventionsgruppen (cirka 26 E% mot 36 E%) [8]. I den grupp som fått kostråd minskade fettmängden men samtidigt ökade den glykemiska belastningen. Kostomläggningen varken ökade eller minskade risken för diabetesinsjuknande efter en medeluppföljningstid av åtta år. Denna studie utgår från friska försökspersoner och ligger därmed utanför ramen för den systematiska granskningen i denna rapport, men är ändå en relevant jämförelse eftersom man inte heller i denna jättelika studie kunde påvisa några effekter på diabetesinsjuknande av lågfettkost.

Det finns anmärkningsvärt få publicerade studier som tittat på effekten av enbart kost med reducerat fettinnehåll på diabetesinsjuknande hos högriskindivider med nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fasteglukos. Betydligt fler studier finns som använt livsstilsinterventioner där lågfettkost kombinerats med framför allt fysisk aktivitet. Dessa studier diskuteras i Kapitel 3.5.

3.1.2 Lågfettkost vid diabetes

Evidensgraderade resultat

- ❑ Underlaget är otillräckligt för att avgöra om en minskning av fettintaget, totalt eller mättat, minskar risken att insjukna eller dö i hjärt-kärlsjukdom bland personer med diabetes (⊕○○○).
- ❑ Underlaget är otillräckligt för att avgöra om låg kvot mellan fleromättat och mättat fett (P/S-kvot) eller ett högt intag av kolesterol är kopplat till risken för hjärt-kärlsjukdom bland personer med diabetes (⊕○○○).
- ❑ Underlaget är otillräckligt för att avgöra om minskat intag av mättat fett har en gynnsam effekt på HbA_{1c} hos personer med typ 1-diabetes (⊕○○○).
- ❑ En kortvarig lågintensiv intervention med lågfettkost har inte någon kliniskt betydelsefull effekt på långtidsocker (HbA_{1c}), kroppsvikt eller blodfetter jämfört med vanligt omhändertagande på 6–12 månaders sikt hos personer med diabetes (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- ❑ En striktare lågfettkost har jämfört med en mer modest lågfettkost en gynnsam men marginell effekt på långtidsocker (HbA_{1c}) och kroppsvikt, men inte på blodfetter, på 12–14 månaders sikt hos personer med diabetes (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

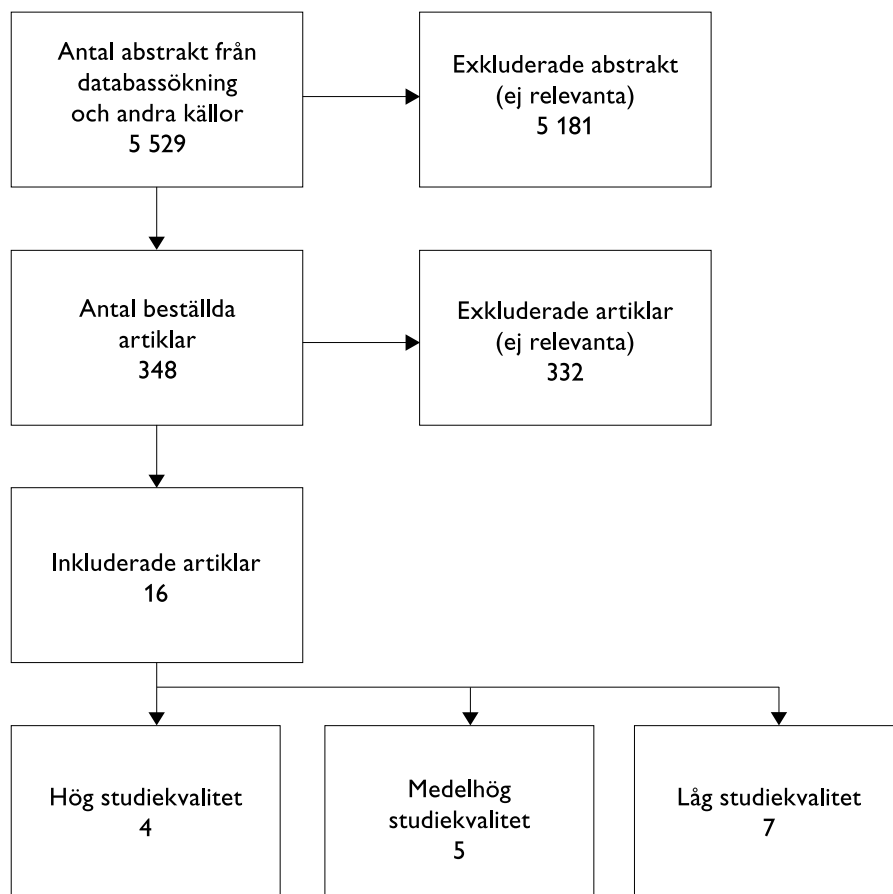
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställningar

- Vilken effekt har kost med reducerat fettinnehåll på mortalitet, livskvalitet och komplikationer vid diabetes mellitus hos vuxna?
- Vilken effekt har kost med reducerat fettinnehåll på kroppsvikt, glukoskontroll och andra kända riskfaktorer för diabeteskomplikationer och mortalitet vid diabetes mellitus hos vuxna?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Figur 3.1.2 visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen.



Figur 3.1.2 Flödesschema över urvalet av studier av lågfettkost vid diabetes.

Sexton studier uppfyllde inklusionskriterierna och 13 tabellerades (två studier av medelhög kvalitet avsåg jämförelser mellan lågfettkost och lågkolhydratkost och avhandlas i Kapitel 3.2, en studie av låg kvalitet avsåg jämförelser mellan lågfettkost och MUFA-berikad kost och avhandlas i Kapitel 3.3). Nio studier bedömdes ha medelhög eller hög kvalitet och sju av dessa utgjorde underlag för evidensgraderade resultat.

De inkluderade studierna skilde sig med avseende på population, interventionstyp och utfallsmått och grupperades i enlighet med dessa karakteristika till följande teman:

- a. Effekt av fettintag på kardiovaskulär sjukdom och död hos personer med typ 2-diabetes.
- b. Effekt av fettintag på HbA_{1c} hos personer med typ 1-diabetes.
- c. Effekt av lågintensiv behandling med lågfettkost jämfört med vanligt omhändertagande på HbA_{1c}, viktnedgång och blodfetter hos personer med typ 2-diabetes.
- d. Effekt av strikt lågfettkost jämfört med mer måttlig lågfettkost på HbA_{1c}, viktnedgång och blodfetter vid typ 2-diabetes.
- e. Effekt av lågfettkost jämfört med lågkolhydratkost eller MUFA-berikad kost på HbA_{1c}, viktnedgång och blodfetter hos personer med typ 2-diabetes.

Beskrivning av studier och resultat

Tabell 3.1.2 Effekt av fettintag på kardiovaskulär sjukdom och död hos personer med typ 2-diabetes.

Effekt-mått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Kardiovaskulär sjukdom och död	5 674 (1 OBS ¹)	Inga signifikanta samband observerades mellan totalt fettintag eller intag av mättat fett och risk för utveckling av hjärt-kärlsjukdom	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)

¹ Tanasescu 2004 [9].

OBS = Observationsstudie

Tre observationsstudier som belyser sambandet mellan intag av fett och risk att dö eller insjukna i hjärt-kärlsjukdom fyller inklusionskriterierna. En av dessa bedömdes ha medelhög studiekvalitet [9], de återstående låg studiekvalitet [10,11].

I en amerikansk studie som baserades på "Nurses Health Study" följdes 5 674 kvinnor med diabetes i nio år i medeltal, varunder 619 personer insjuknade i hjärt-kärlsjukdom, definierat som hjärtinfarkt eller stroke [9]. Kostintaget mättes vartannat år med ett livsmedelfrekvensformulär (FFQ, "Food Frequency Questionnaire") innehållande initialt 64 frågor, senare 116 frågor. Kostresultaten redovisades som kvintiler, där lägsta kvintilen för totalt fett var 29 E% och för mättat fett 11 E%. Efter multivariat analys med justering för subklasser av fett fann man inga signifikanta samband mellan totalt fettintag eller intag av mättat fett och risk för utveckling av hjärt-kärlsjukdom, men ett signifikant positivt samband mellan intag av kolesterol och hjärt-kärlsjukdom. Motsvarande analyser med kontinuerliga fettvariabler istället för kvintiler gav något

starkare samband och i denna analys var även sambandet mellan intag av mättat fett och utveckling av hjärt-kärlsjukdom signifikant. När man analyserade fatala och icke-fatala hjärt-kärlsjukdomsfall separat fann man inga signifikanta samband till någon fettintagsvariabel mer än P/S-kvot och "Keys score" (ett mått som uttrycker en kosts fettinnehåll) för fatala insjuknanden. Studien har inte justerat för utbildning eller annan socioekonomisk variabel, och ingen analys av statistisk styrka presenteras. Studien bedömdes ha medelhög kvalitet.

I en finsk studie inkluderades 661 män och kvinnor med typ 2-diabetes utan tidigare hjärt-kärlsjukdom [10]. Kostintaget registrerades med ett FFQ med 53 frågor. Under en uppföljningstid av sju år inträffade 117 dödsfall eller icke-fatala fall av hjärtinfarkt. Kvinnor som insjuknade i kranskärlssjukdom under uppföljningstiden hade lägre intag av fett och högre intag av kolhydrater än de som inte insjuknade. Även intag av mättat fett tenderade att vara lägre hos kvinnor med hjärtinfarktinsjuknande. Hos män fann man inga sådana skillnader. Man fann även att de som insjuknade i kranskärlssjukdom hade en lägre P/S-kvot. Dessa analyser gjordes dock utan justering för fysisk aktivitet, utbildningsnivå eller kostfaktorer vid baslinjen som kolhydrater, fettsubklasser eller fibrer, vilket försvårar tolkningen av resultaten. Studien bedömdes ha låg kvalitet och ingick därför inte i evidensgraderingen.

Den tredje studien är baserad på den grekiska delen av EPIC-studien, "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition" [11]. Högt intag av ägg och intag av mättat fett var relaterat till förhöjd risk att dö oavsett orsak och till död i hjärt-kärlsjukdom, efter justering för ett antal riskfaktorer och kostfaktorer. Dock har man inte justerat för fiberintaget som är starkt omvänt relaterat till intag av mättat fett. Studien har flera metodologiska svagheter. Antalet dödsfall var lågt framför allt vad gäller hjärt-kärlsjukdom. Trots detta har man utfört ett extensivt multivariat analysprogram med ett stort antal samverkande faktorer i förhållande till det låga antalet händelser, med resultatet att påtaglig risk för överjustering föreligger. Analys av statistisk styrka saknas. Sammantaget bedöms studien ha låg studiekvalitet och den har därför inte tjänat som underlag i evidensgraderingen.

Tabell 3.1.3 Effekt av kost med reducerat fetthinnehåll på HbA_{1c} hos personer med typ 1-diabetes.

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
HbA _{1c}	532 (1 OBS ¹)	Alla samband mellan mättat, enkelomättat och totalt fett till HbA _{1c} upphörde efter justering för basalt HbA _{1c} och total insulinidos	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)

¹ Delahanty 2009 [12].

OBS = Observationsstudie

I en delstudie från ”Diabetes Control and Complications Trial” undersöktes effekten av intag av olika fettsubklasser på långtidssockret (HbA_{1c}) efter fem års intensiv insulinbehandling [12]. I studien ingick 532 män och kvinnor med typ 1-diabetes och medelåldern var 27 år. Kosten bestämdes med en kosthistorisk metod vid baslinje och efter två och fem år. Metoden omfattade 120–160 frågor om kostens sammansättning. Medelvärdet i lägsta kvintilen av intag av totalt fett och mättat fett var 28 E% respektive 10 E%. I den statistiska analysen justerades för ålder, kön, fysisk aktivitet, triglyceridnivå, BMI, baslinje-HbA_{1c} och insulinidos vid mättillfället. Högre intag av totalfett, mättat fett och enkelomättat fett var signifikant associerat med högre HbA_{1c} efter justering för ålder, kön, fysisk aktivitet och BMI. Effekten uteblev dock när baslinje-HbA_{1c} och/eller insulinidos adderades som samverkande faktorer. Långtidssockret var alltså inte relaterat till fettintaget när hänsyn togs till dessa variabler. Studien bedöms ha medelhög kvalitet.

Tabell 3.1.4 Effekt av lågintensiv behandling med kost med reducerat fettinnehåll jämfört med vanligt omhändertagande på HbA_{1c}, viktnedgång och blodfetter hos personer med typ 2-diabetes.

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
HbA _{1c} 6–12 månader	528 (3 RCT ¹)	Ingen effekt	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (–1)
Viktnedgång 6–12 månader	528 (3 RCT ¹)	Ingen effekt	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (–1)
Förändring i blodfetter 6–12 månader	528 (3 RCT ¹)	Marginell minskning av total kolesterol, ingen effekt på andra blodfetter	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (–1)

¹ Glasgow 1997, Glasgow 2000, Clark 2004 [13–15].

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Tre randomiserade studier använder en så kallad lågintensiv intervention (engelska ”brief intervention”) där deltagarna hade kontakt med sina rådgivare totalt 1–5 timmar uppdelat på individuella besök, informationsinsatser och korta telefonsamtal [13–15]. Syftet med interventionen var främst att minska intaget av fett i kosten. I en av studierna gav man också råd om ökad fysisk aktivitet [15]. Jämförelsegruppen fick i dessa studier vanligt omhändertagande för personer med diabetes, vilket innebar fortsatt klinisk uppföljning av diabetesjukdomen enligt gällande rutiner och i en av studierna dessutom målsättningsarbete kring kosten [14]. I studierna följdes kostintaget med ett validerat frågeformulär som främst undersöker hur man hanterar intaget av fett i kosten.

I en studie av Glasgow och medarbetare från 1997 randomiserades 206 personer med typ 1 eller typ 2-diabetes till antingen en lågintensiv beteendearikad behandling eller vanligt omhändertagande [13].

En studie av Clark och medarbetare från 2004 hade liknande design [15]. Där ingick 100 personer med typ 2-diabetes. I en studie av Glasgow och medarbetare från 2000 randomiserades 320 personer till lågintensiv beteendeinriktad behandling med tillägg av telefonuppföljning eller extra samhällsresurser [14]. Alla tre studierna har bedömts ha medelhög relevans, två av studierna har hög [13,14] och en av studierna medelhög studiekvalitet [15].

Alla tre studierna hade HbA_{1c}, viktnedgång och förändring av blodfetter som utfallsmått. Studierna är samstämmiga i att en lågintensiv intervention med lågfettkost inte påverkar HbA_{1c} över en tidsperiod av 6–12 månader. Inte i någon av studierna förelåg någon skillnad över tid i BMI eller kroppsvikt mellan behandlings- och kontrollgrupperna över samma tidsperiod. I två av studierna [13,14], men inte i den tredje [15], fann man ett lägre total kolesterol efter lågintensiv intervention. De skillnader på 0,1 till 0,2 mmol/L i total kolesterol och LDL-kolesterol till fördel för den lågintensiva behandlingen som man fann i Glasgows båda studier [13,14], skulle visserligen kunna förklaras av att behandlingsgruppen rapporterade ett minskat intag av fett och mättat fett. Å andra sidan att behandlingsalternativet ”extra samhällsresurser” men inte kombinationen av ”extra samhällsresurser och telefonrådgivning” minskar kolesterolnivåerna, talar mer för att det rör sig om ett tillfälligt fynd. Inte i någon av studierna såg man någon effekt på andra studerade blodfetter (HDL- och LDL-kolesterol samt triglycerider).

Tabell 3.1.5 Effekt av strikt lågfettkost jämfört med mer moderat lågfettkost på HbA_{1c}, viktnedgång och blodfetter vid typ 2-diabetes.

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
HbA _{1c} 12 månader	218 (2 RCT ¹)	Marginell minskning av HbA _{1c} till förmån för den striktare lågfettkosten	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.1.5 fortsättning

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Viktnedgång 12 månader	218 (2 RCT ¹)	Marginell minskning av kroppsvikt till förmån för den striktare lågfett-kosten	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)
Total- och LDL-kolesterol 12 månader	218 (2 RCT ¹)	Motstridiga effekter	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (-2) Överförbarhet (-1)
HDL-kolesterol och triglycerider 12 månader	218 (2 RCT ¹)	Ingen effekt	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Överförbarhet (-1)

¹ Barnard 2009, Metz 2000 [16,17].

Två studier har jämfört effekten av en striktare lågfettkost (lägre E% fett) med en mer moderat lågfettkost [16,17]. De jämförda kostprinciperna i dessa studier uppfyller samtliga kriteriet på att vara lågfettkost (≤ 30 E% fett). Båda studierna bedömdes ha hög kvalitet och medelhög relevans.

I en studie av Barnard och medarbetare från 2009 randomiserades 99 personer och detta beräknades räcka utifrån en power-analys [16]. En vegankost med tonvikt på grönsaker, frukt, spannmål och baljväxter med intentionen att innehålla ungefär 10 E% fett jämfördes med en diabeteskost enligt American Diabetes Association (ADA), som har ett rekommenderat fettintag på ≤ 30 E% fett. Vid uppföljning efter 74 veckor var det självrapporterade intaget av fett 22 E% i vegankostgruppen och nästan 34 E% i ADA-kostgruppen. Motsvarande skattning av mättat fett var 5 respektive 10 E%.

I en studie av Metz och medarbetare från 2000 randomiserades 302 personer varav 119 hade typ 2-diabetes till att få tillagade mål med ett

fettintag motsvarande 22 E% eller till att själva få köpa in (ersättning för matkostnader ingick i studien) och laga mat med samma sammansättning på fördelningen av kolhydrater, fett och protein [17]. Hypotesen var att de som får hämta färdiglagad mat bättre kommer att kunna reducera sitt fettintag. Dessutom arbetade man i studien med två olika patientgrupper, förutom deltagare med typ 2-diabetes också deltagare med högt blodtryck och/eller blodfettstörning. Vi har i detta arbete endast granskat deltagarna med typ 2-diabetes. Vid uppföljning efter 12 månader hade deltagarna som fick hämta färdiglagad mat minskat sitt fettintag mest från 35,2 till 27,6 (-7,4) E% fett, medan de som fick köpa och tillaga sin mat själva hade minskat fettintaget från 35,4 till 32,3 (-2,8) E%. Motsvarande siffror för mättat fettintag var 9,0 E% (-2,6 E%) och 10,6 E% (-0,6 E%).

Studierna av Metz och medarbetare samt Barnard och medarbetare visar olika resultat vad gäller skillnader över tid mellan kostgrupperna i reduktion av HbA_{1c}. I studien av Metz minskade HbA_{1c} över tid (12 månader) mer i den mer strikta lågfettkostgruppen (de som fick färdiglagad mat). I studien av Barnard och medarbetare observerades dock ingen skillnad mellan grupperna över tid, men när justeringar gjordes för ändringar i läkemedelsanvändning under studieperioden framträdde en signifikant skillnad till förmån för den striktare lågfettkostgruppen (den med vegankost). I båda studierna observerades viktreduktion efter samtliga interventioner. Bara i den ena (Metz) var skillnaden signifikant till förmån för den striktare lågfettkostgruppen (färdiglagad mat). I studien av Barnard och medarbetare minskade total- och LDL-kolesterol i vegangruppen jämfört med den mindre strikta ADA-kostgruppen efter justering för ändrad medicinering. I studien av Metz och medarbetare fann man tvärtom att den striktare lågfettkostgruppen hade högre total- och LDL-kolesterolvärden än den mindre strikta gruppen. Ingen av studierna observerade någon skillnad i triglycerider eller HDL-kolesterol.

En viktig faktor som förtjänar att påpekas är det ambitiösa upplägget av interventionen i studien av Metz och medarbetare. Att ge färdigpreparerad mat innebär en stor förenkling för deltagarna i den kostgruppen vad gäller att följa kostbudskapet jämfört med den andra kostgruppen i studien där man själv skulle köpa och tillaga sin kost, även om man fick

ekonomisk ersättning för sina matinköp. Effekten av detta är att de små skillnader som uppmättes mellan kostgrupperna i studien av Metz och medarbetare mest sannolikt kan tillskrivas en ökad följsamhet till den föreskrivna kosten i gruppen som fick den färdigpreparerade maten. Överförbarheten av interventionen till kliniska förhållanden kan starkt ifrågasättas. Vad gäller studien av Barnard och medarbetare innebär intag av en vegankost givetvis också att man ändrar på fördelningen av de andra makronutrienterna och inte bara på intaget av fett. Det uppstår också skillnader mellan grupperna i intag av olika mikronutrientier (vitaminer och spårämnen). Även i denna studie kan man ifrågasätta överförbarheten till kliniska förhållanden. Man kan fundera på hur många personer med diabetes som kan tänka sig att äta en vegankost. När artikelförfattarna i en separat studie undersökte hur väl vegankosten tolererades av deltagarna så angav man i sin slutsats att det var i nivå med den jämförda diabeteskosten och att vegankost inte skulle ses som något hinder för användning vid kostbehandling av diabetes [18]. Sammantaget ger studierna vägledning för att en striktare lågfettkost jämfört med en mindre strikt gynnsamt kan påverka HbA_{1c} och kroppsvikt, även om storleken av effekterna är liten och av tveksam klinisk nytta. Samtidigt ser vi motstridiga effekter av studierna på total- och LDL-kolesterol.

Två studier har jämfört en lågfettkost med en måttlig lågkolhydratkost [19,20]. Dessa studier diskuteras i detalj i kapitlet om lågkolhydratkost (Kapitel 3.2). En studie jämförde en fettreducerad kost med en MUFA-anrikad kost [21]. Denna studie diskuteras i detalj i kapitlet om livsmedel och kostmönster (Kapitel 3.3). Studierna tabelleras av den anledningen inte i detta kapitel.

Diskussion

Observationsstudierna som inkluderade patienter med typ 2-diabetes har problem med representativitet och därmed relevans. Särskilt gäller detta publikationen från "Nurses Health Study", som endast omfattar kvinnor varav samtliga utgörs av sjukvårdspersonal som inte kan anses vara helt representativ för den allmänna befolkningen med diabetes [9]. I den grekiska grenen av EPIC-studien rekryterades deltagarna genom annonser, vilket också gör representativiteten svårbedömd [11]. Observations-

studierna brister också i studiekvalitet. Bland annat använder författarna mycket avancerade multivariata statistiska analyser, trots det relativt låga antalet utfall. En tumregel inom epidemiologin är att det krävs 10–12 utfall för varje samverkande faktor som införs i den multivariata analysen. Flera studier har gravt överskridit denna tumregel, vilket kan ha lett till överjustering och risk för falska fynd. Detta gäller bl a den grekiska EPIC-studien, vilken bedömdes ha så låg kvalitet att den uteläts ur underlaget för evidensgraderingen [11]. Samtidigt som flera författare har överjusterat saknar man i flera studier samverkande faktorer som borde ha varit med. Flertalet studier saknar således justering för socioekonomi, en variabel vi vet har betydelse för både fettintag [22] och sjuklighet [23]. Den enda av de inkluderade observationsstudierna som uttryckligen justerade för socioekonomiska skillnader var den grekiska EPIC-studien [11]. Om den socioekonomiska spridningen i studiepopulationen kan antas vara låg, som i ”Nurses Health Study”, har vi dock bedömt att justering för socioekonomi inte är nödvändig. Ytterligare en allvarlig brist i de inkluderade observationsstudierna är att man inte justerar för andra kostfaktorer än den under analys. Framför allt gäller detta fiberintaget och intag av subklasser av fett. Då många av kostvariablerna samvarierar gör denna brist på justering att tolkningen av eventuella samband försvåras.

I detta arbete har metoden för att mäta kostintaget varit en viktig faktor för att studien ska anses ha tillräckligt hög kvalitet (se avsnitt om ”Olika metoder för att mäta matvanor, Kapitel 1.6”). För att inkluderas som lågfettkost har vi krävt att artikelförfattarna tydligt har uppgett en intention att reducera fettintaget till ≤ 30 E% fett. I de bästa studierna har man, ibland flera gånger, under studiens gång fått deltagarna att rapportera sitt kostintag och utifrån denna rapportering beräknat energifördelning av de olika makronutrienterna (kolhydrater, fett och protein). Ofta finner man då att man i studien lyckats minska fettintaget men många gånger inte till den nivå som man angav vid studiens början. Man måste därför konstatera att följsamheten över tid i koststudier är ett generellt problem.

Även om några av de inkluderade randomiserade studierna uppfyller kraven på hög studiekvalitet lider också dessa studier, som grupp betraktat,

av en hel del metodologiska problem. Hög avhopsfrekvens och dålig följsamhet hör till de vanligaste, och precis som med observationsstudier är det vanligt att intaget av livsmedel och makronutrientier uppmäts med olika självrapporteringsmetoder. Självrapporterade värden har visat sig vara förknippade med stor osäkerhet (se Kapitel 9).

Tre randomiserade studier jämförde en lågintensiv intervention med syftet att reducera fettinnehållet i maten med vanligt omhändertagande [13–15]. De tre studierna är samstämmiga i att denna lågintensiva intervention inte leder till förbättring av HbA_{1c} i ett 6–12-månadersperspektiv. Man finner inte heller någon förbättring i kroppsvikt vid uppföljning efter 6–12 månader. Även för utfallet förändring av blodfetter visade de tre studierna att en lågintensiv intervention inte nämnvärt förändrar blodfetterna, förutom möjligen en marginell och kliniskt betydelselös effekt på total kolesterol. Den sammantagna slutsatsen blir att vi inte med säkerhet finner några skillnader i HbA_{1c}, kroppsvikt och blodfettbild hos personer med diabetes vid en jämförelse mellan en lågintensiv behandling med lågfettkost och vanligt omhändertagande.

En svårighet utifrån dessa studier är att avgöra om den uteblivna effekten på HbA_{1c} beror på att en lågfettkost i sig inte påverkar HbA_{1c} eller om den lågintensiva interventionen hade så litet inflytande på deltagarna så att dessa inte ändrade sin kost i önskad riktning (låg följsamhet). I samtliga tre studier kunde man uppmäta signifikanta minskningar i fettintag över tid efter den lågintensiva behandlingen, i en studie t o m en halvering av intaget [14]. Men för alla dessa koststudier gäller att den uppmätta förändringen i kostintaget baserar sig på självrapporterade värden. Samtliga tre studier studerade också i första hand förändringen i ätbeteende och i andra hand hur de biologiska riskmarkörerna påverkades. Detta får till följd att presentationen av resultaten för HbA_{1c}, kroppsvikt och blodfetter i flera fall är bristfälligt rapporterad.

Två studier jämförde en strikt intervention med en mindre strikt med syftet att reducera kostens fettinnehåll [16,17]. Studierna visar att en kost med en striktare reduktion av fettinnehållet har en mer gynnsam effekt på HbA_{1c} och kroppsvikt än en mindre strikt fettreduktion hos personer

med diabetes. Effekten var dock blygsam och den kliniska nyttan kan ifrågasättas. Den striktare kosten hade ingen effekt på blodfetter. Relevansen av de studerade strikta lågfettkosterna kan också ifrågasättas. I den ena studien fick deltagarna i interventionsgruppen färdiglagad mat [17] och i den andra fick deltagarna vegankost [16].

Övergripande reflektion

Dagens konventionella rekommendationer till personer med diabetes går bl a ut på att reducera fettintaget i kosten, särskilt intaget av mättat fett. Inga randomiserade interventionsstudier kunde identifieras som studerade effekten av lågfettkost på patientrelevanta utfallsmått som hjärt-kärlsjuklighet och mortalitet hos personer med diabetes. Enstaka observationsstudier behandlar frågan, men dessa bedömdes inte vara tillräckliga för att påvisa några gynnsamma effekter av lågfettkost på patientrelevanta mått vid diabetes. Lågfettkost som intervention, oavsett om den är lågintensiv eller mer strikt, resulterar i som bäst blygsamma förbättringar av riskmarkörer som långtidssocker (HbA_{1c}), viktnedgång eller blodfetsprofil vid diabetes. Samtidigt saknas stöd för att någon alternativ kost skulle vara överlägsen den konventionella diabeteskosten.

Table 3.1.6 Observational studies on low-fat diet in persons with impaired glucosetolerance or impaired fasting glucose.

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Lindström 2006 [5] Finland	Observational study within an interventional, Finnish Diabetes Prevention Study, Follow-up 4.1 years	IGT and BMI >25 n=522 350 women Age: 55.7 years BMI: 31.4 kg/m ²	Multivariate intervention; advice on lifestyle changes 22 subjects did not have baseline or any follow-up data on dietary intake Outcomes: 114 converted to type 2 diabetes 3rd year dietary data, n=424 LOCF was used for patients that converted to DM before 3rd annual visit, n=58	3-day food registration using picture booklet of portion sizes of typical food items. food registration checked by nutritionist at study visit Food registration repeated 3 times (annual). Data adjusted for group assignment, sex, age, physical activity (baseline and follow-up), nutrient intake and 2 hours OGTT glucose at baseline	Hazard ratio for diabetes incidence when comparing quartiles of increasing fibre Q4: 0.32 (95% CI 0.16–0.66), p=0.01, and total fat Q4: 2.18 (95% CI 1.17–4.04) p=0.004 Due to multicollinearity neither fibre nor fat intake could predict diabetes when adjusted for in the same model	Moderate No power analysis.

Table 3.1.7 Intervention studies on low-fat diet in patients with diabetes.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Glasgow 1997 [13] USA	RCT using a table of random numbers Large medical group treat- ing diabetes patients within the area of Oregon, USA 12 months follow-up	Having type 1 or type 2 diabetes, being 40 years of age or older (n=206) <u>I (brief intervention)</u> n=106–108 63% women/37% men 76% type 2 diabetes <u>C (usual care)</u> n=94–98 60% women/40% men 81% type 2 diabetes <u>Age (years)</u> I: 61.7±12.1 C: 63.1±10.5 <u>BMI (kg/m²) (n=164)</u> I: 30.4 C: 30.2 <u>HbA_{1c} (%) (n=161)</u> I: 7.9 C: 7.9	<u>I (brief intervention)</u> To lower fat intake by working with behavioural and psychosocial compo- nents. Goal setting and problem solving techniques. Telephone follow-up at 1 and 3 weeks and 6 months. Repeated intervention at 3 months <u>C (usual care)</u> Continued regular care with follow-up at 3 and 12 months. No behav- ioural or psychosocial components <u>At baseline</u> I: n=106–108 C: n=94–98 <u>Drop out rate</u> At 12-months follow-up 16% I: 16.7% C: 15.3%	4-day food record and Kristal Food Habits Questionnaire (FHQ), a 20-item instrument for measuring fat related dietary habits	HbA _{1c} decreased by 0.1% in both study groups (NS) BMI increased in the intervention group by 0.1 and in the control group by 0.2 kg/m ² (NS) Total cholesterol decreased more in the intervention group than in the control group (p=0.002) No adverse reactions reported in the study Adherence to the diets was assessed using a 4-day food record and the Kristal FHQ. Reduction in fat intake signifi- cantly bigger in intervention group but small in absolute numbers	High

The table continues on the next page

Table 3.1.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Glasgow 2000 [14] USA	RCT Procedure of randomisation not described 12 medical practices with 40 primary care physicians 3 and 6 months follow-up	Type 2 diabetes patients ≥40 years of age, living inde- pendently and having telephone (n=320) <u>Age (years)</u> 59.4±9.1 <u>HbA_{1c} (%)</u> Range of 7.3 to 7.6 as mean baseline values between groups	Factorial design of brief intervention (basic condi- tion; BC) with or without telephone follow-up (TF) and community resources (CR) I1 (BC): Goal setting and problem solving techniques (1 to -2 hours), repeated after 3 months (n=80) I2 (TF): As in BC and 3-4 follow-up calls within 6 months (n=80) I3 (CR): As in BC and information of community resources (n=80) I4 (TF+CR): As in BC + TF and CR (n=80) <u>Drop out rate:</u> At 6-month follow-up 13%	Kristal Fat and Fibre Behavior Scale and Block Fat Screener	HbA _{1c} decreased by 0.1-0.2% in each treatment group (NS) Weight loss of about 1 kg in all groups (NS) Plasma lipid ratio of total choles- terol/HDL-cholesterol decreased slightly in all groups (NS) No adverse reactions recorded Adherence assessed using the Kristal Fat and Fibre Behavior Scale and the Block Fat Screener. A 50% decrease in fat intake in all groups was shown	High

The table continues on the next page

Table 3.1.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Clark 2004 [15] United Kingdom	RCT using computer- generated table Diabetes center with- in the UK National Health Service 3, 6 and 12 months	Type 2 diabetes patients with a BMI >25. Of 573 invited patients, 357 replied. Of these, 206 patients were interested in participation. 40 subjects were too ill and 66 subjects declined to participate. This re- sulted in 100 patients that were randomised 42 women/58 men Age: 59.5 (40–70) years BMI: 31 kg/m ² (SD=3.99) HbA _{1c} : 8.4% (SD=1.64)	A brief lifestyle interven- tion, focusing on behavi- oural change (reduction of fat intake and increased physical activity) Using goal-setting, persona- lized strategies, motivatio- nal interviewing, a tailored intervention was formed at one session. Follow-up calls after 1, 3 and 7 weeks C: Usual care consisting of information at one session At baseline: n=100 12-month follow-up: n=94 <u>Drop out rate:</u> At 12-month follow-up 6% (n=6)	Using the Kristal Food Habits Questionnaire (FHQ) and the Block Fat Screener to assess the intake of fat Repeated measures are used in the evaluation of dietary habits and physical activity	Dietary behaviour was the primary outcome measure and showed that the intervention group used low-fat foods signifi- cantly more than control group at 3 and 12 months follow-up, but no difference in physical activity No significant differences be- tween groups in BMI or waist circumference, nor in HbA _{1c} or plasma lipids. There was a signi- ficant reduction in waist circum- ference over time within the intervention group (-2 cm), and an increase over time in BMI in the control group No adverse reactions reported in the study Adherence to the intervention was followed for fat intake (FHQ) and physical activity	Moderate

The table continues on the next page

Table 3.1.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Barnard 2009 [16] USA	RCT using a randomisation list Area of Washington DC, USA Follow-up after 74 weeks	Individuals with type 2 diabetes recruited through newspaper advertisements. Of 1 049 subjects screened by telephone, 99 met participation criteria. Mean duration diabetes 8 years I: 27 women/22 men C: 33 women/17 men Size of study population motivated by power analysis <u>Age (years)</u> I: 56.7 (35–82) C: 54.6 (27–80) <u>BMI (kg/m²)</u> I: 33.9±7.8 C: 35.9±7.0 <u>HbA_{1c} (%)</u> I: 8.05±0.16 C: 7.93±0.14	I: Low-fat vegan diet (about 10 E% fat, 15 E% protein, and 75 E% CHO). Unrestricted energy intake C: Conventional diet (15–20 E% protein, less than 7 E% saturated fat and 60–70 E% CHO and MUFA). Prescribed energy intake deficit of 500–1 000 kcal For all, 1 hour to establish a diet plan. Thereafter weekly 1-hour sessions for 22 weeks, followed by optional biweekly sessions for 52 weeks <u>At baseline</u> I: n=49 C: n=50 <u>Drop out rate at 74 weeks</u> 12% (n=12) for labora- tory assessments and 16% (n=16) for dietary records. No reason given	Food record for 3-days at weeks 0, 11, 22 and 74 (on two weekdays and 1 weekend day) Repeated measurements were used in the analyses	HbA _{1c} was reduced in both groups (–0.34 for the vegan and –0.14 for conventional group; NS). If controlling for medication signi- ficantly greater reduction in the vegan group (–0.40 vs 0.01; p=0.03) Both diets associated with sustained weight reduction (–4.4 kg in the vegan and –3.0 kg in the conventional group; NS) No between-group differences in plasma lipids Dietary intake: At 74 weeks, fat intake (E%) in the vegan group 22.3 and in the conventional group 33.7 and CHO intake (E%) 66.3 vs 46.5, respectively. Total fibre intake (g/1 000 kcal) 21.7 in the vegan and 13.4 in the con- ventional group. All of these diff- erences were highly significant No serious adverse effects At 74 weeks, all dietary adherence criteria were met by 51% of the vegan and 48% of the conventional diet group	High

The table continues on the next page

Table 3.1.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Metz 2000 [17] USA	RCT using a computer generated randomisation 5 university- based medical centers in the USA Follow-up after 1 year	This RCT was conducted in 2 separate cohorts and only the subgroup with type 2 diabetes will be presented here 69 women/50 men <u>Age (years)</u> I: 54.6±9.0 C: 54.0±9.9 <u>BMI (kg/m²)</u> I: 33.0±4.4 C: 34.5±4.5 <u>FPG (mmol/L)</u> I: 10.5±2.8 C: 11.1±2.6 <u>HbA_{1c} (%)</u> I: 8.76±1.43 C: 8.82±1.24	I: Prepared meal plan group (n=56) had a low-fat dietary composition with macro- nutrients of carbohydrates/ fat/protein of 58/22/20 E%. The participants could choose from 40 prepared meals. The foods were delivered to their homes for free C: Usual care diet group (n=63) was prescribed a diet with the same macro- nutrient composition. The participants received mone- tary compensation for food purchases <u>Drop out rate at 1-year</u> I: 27% (15/56) C: 19% (12/63). Reasons were given	A 4-day food record at 0, 12, 26 and 52 weeks A repeated measures analysis of variance model was used	At 52-week follow-up, the intervention group had lost significantly more body weight -3.0±5.4 kg compared with the control group -1.0±3.8 kg (p<0.001). A weight loss of 5% or more was achieved by 29% of the intervention group and 10% of the control group (p<0.03). The intervention group also had a significantly greater reduction in HbA _{1c} (I: -0.24±1.52% and C: -0.20±1.30%; p<0.02) Some minor adverse reactions were reported (gastrointestinal complaints) in the study Adherence to the dietary inter- vention was reported at weeks 12, 26 and 52. The intervention group was more compliant and reduced the intake of fat (E%) and increased the intake of carbohydrates (E%) significantly more than the control group	High The relevance is questioned because the subjects did not have to pay for the food during the study period

The table continues on the next page

Table 3.1.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Franz 1995 [24] USA	RCT Procedure of randomisation not described Outpatient diabetes centers in 3 states Follow-up at 3 and 6 months	Type 2 diabetes patients, free of complications, referred by physicians or self-referred, and also recruited by local announcements (n=247). This paper reports results from 179 subjects 100 women/79 men Age: 56.4 (38–76) years BMI: 33 kg/m ² (SD=6.6) HbA _{1c} : 8.3% (SD=1.9)	The intervention is built on nutrition recommendations from the American Dia- betes Association (ADA) but diet is not described in the report. The difference between treatment groups is the intensity in nutrition therapy I1: Practice guidelines nutri- tion care (PCG) includes an initial session of 1 hour and 2 follow-up sessions I1: Basic nutrition care (BC) consisted of one visit At baseline (randomised): n=247 and at 6-month follow-up n=179 <u>Drop out rate:</u> At 6-month follow-up 28% (n=68)	No method described	Between baseline and 6-month follow-up, HbA _{1c} improved in the PCG group (mean difference –0.9%) as well as in the BC group (mean difference –0.7%). No difference between groups Significant weight loss in both groups (PCG –1.5 kg and BC –1.7 kg), but no difference between groups Total cholesterol dropped in the PCG group but not in the BC group No adverse reactions reported in the study Adherence to the intervention was not followed	Low Neither the randomisation nor the diet composition was described in detail. Adhe- rence was not followed and the attrition rate was high

The table continues on the next page

Table 3.1.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Mayer-Davis 2004 [25] USA	RCT. Procedure of randomisation not described Two primary health care centers 3, 6, 12 months follow-up	Clinically verified type 2 diabetes (n=187), of whom 152 fulfilled the whole study 150 women/37 men Age: 60 years BMI: 36.7 kg/m ² HbA _{1c} : 9.8%	Three diet intervention arms using the same mes- sage with a goal of 25 E% fat. Three levels of resour- ces were tested I1: Intensive-lifestyle using individual counselling and a 16-session core curriculum I2: Reimbursable-lifestyle consisting of four 1-hour sessions C: Usual care consisting of one 1-hour session At baseline: n=187 and at 12-month follow-up n=152 <u>Drop out rate:</u> At 12-month follow-up 19% (n=35)	Not reported	Change in body weight (BW) was the primary outcome. At 6 but not 12 months BW signi- ficantly lower in I1 than C, but I2 not different from C In all groups lower HbA _{1c} at 6 months, but no difference between groups. No difference between groups in plasma lipids No adverse reactions reported in the study Adherence to the intervention was followed as proportion of attendees at sessions, but not as adherence to the food regimens	Low No description of randomisa- tion or method of dietary measurement. Adherence to diet not reported

The table continues on the next page

Table 3.1.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Anderson- Loftin 2005 [26] USA	RCT using computer- generated table Diabetes education center in South Carolina 6 months	Afro-american type 2 diabetes patients, ≥18 years, with a BMI >25 and/or A _{1c} ≥8%, increased plasma lipids, high-fat dietary patterns (n=97 in total; to be sufficient based on power calculation) 73 women/24 men Age: 57.3 (32–86) years BMI: 34.7 kg/m ² (18–57) A _{1c} : 7.9% (4.9–17.9)	Intervention focusing on lowering fat intake I: Using educational classes (4 weeks, 1.5 hours), there- after peer-professional discussion group (1 session monthly for 4 months) and weekly telephone follow-ups C: Traditional diabetes class (in total 8 hours) At baseline: n=97 and at 6-month follow-up n=65 Drop out rate: At 6-month follow-up 33% (n=32)	Using the Kristal Food Habits Questionnaire (FHQ) to assess the intake of fat	A _{1c} or cholesterol showed no significant differences between groups. BMI decreased by 0.8 in intervention group and increased by 0.6 in control group (p=0.009). Dietary behaviour assessed by the FHQ showed a significant lowering in behaviour of fat intake in the intervention group compared with the control group (p=0.005) No adverse reactions reported in the study Adherence to the intervention was followed for fat intake behaviour (FHQ)	Low The study was conduc- ted only on afro-american rural people. The study had a high attrition rate (33% at 6 months) and only fat intake in dietary evaluation

The table continues on the next page

Table 3.1.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Haimoto 2008 [27] Japan	Controlled but not randomised All type 2 diabetes outpatients, in Haimoto Clinic, Japan Follow-up after 2 years (last)	Individuals with type 2 diabetes. Excluded if having diabetes com- plications 70 women (53%)/ 63 men (47%) Age: CD (conventional diet) 69±11 years and CARD (carbohydrate- restricted diet) 64±8 years <u>BMI (kg/m²):</u> CD 24.2±2.9 kg/m ² CARD 25.1±3.4 <u>HbA_{1c} (%)</u> CD 7.1±1.0 CARD 7.4±1.1	Two dietary arms with composition of carbo- hydrate/fat/protein (%) I1: CD 57/26/16%, current recommendation for diabetes patients (n=57) I2: CARD 45/33/18%, elimination of carbo- hydrates (n=76) Drop out rate at 2 years: CD 0% and CARD 41% (n=6 in the first year and n=25 in the second year)	Food record for 3-days within 3 months from the end of the study. Carbohydrate intake lower and fat intake higher in the CARD than in the CD group	HbA _{1c} rose in the CD group from 7.1 to 7.5% and was reduced in the CARD group from 7.4 to 6.7% at 2 years of follow-up (p<0.001). Greater reduction in BMI in the CARD group. Mean total cholesterol and LDL cholesterol decreased in the CARD group but increased in the CD group Adherence to the diet was followed by the use of a 3-day food record. All CD but only 59% of the CARD participants followed their diets during the 2-year period	Low A controlled but not rando- mised study

BMI = Body mass index; C = Control group; CHO = Carbohydrates; FPG = Fasting plasma glucos; HDL = High density lipoprotein; I = Intervention group; kcal = Kilocalorie; MUFA = Monounsaturated fatty acid; n = Number; NS = Not significant; RCT = Rando- mised controlled trial; SD = Standard deviation

Table 3.1.8 Observational studies on low-fat diet in patients with diabetes.

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Delahanty 2009 [12] USA	Cohort from DCCT, Observational study within a RCT	Type 1 diabetes 5 years follow-up n=532 52% women/48% men Age: 27.3+7 years BMI: 23.2+2.7 years kg/m ² HbA _{1c} : 9.12+1.57%	All patients from the RCT that were followed for 5 years were at study end were included	Interview (Burke-type diet history) by dietician + food preparation questionnaires at entry, 2 and 5 years. Validation at average total calories at 2 and 5 years were used to calculate dietary composition. Data adjusted for potential confounders	HbA _{1c} inversely associated with carbohydrate intake (p=0.01) NS (p=0.2) if baseline HbA _{1c} and concurrent insulin dose was corrected for Intake of saturated, monounsaturated, total fat directly associated with HbA _{1c} (p=0.002, 0.02, 0.004)	Moderate Not adjusted for socioeconomic factors
Trichopoulos 2006 [11] Greece	Prospective cohort (from EPIC). Follow-up 2–114 months (mean 4.5 years)	From the Greek EPIC cohort of 28 572 volunteers. n=1 013 Self reported diabetes treated with oral glucose lowering medication and/or insulin, no comorbidity. Duration of diabetes: 8.8 years 58% women/42% men Age <55 years: 15% <u>BMI</u> >30: 48%, <25: 13% HbA _{1c} : na	Drop outs not reported. Mortality = outcome measure. 5 deaths occurred during 1st year of follow-up	FFQ (150 items). Total kcal/day and nutrients in gram/day (adjusted for Greek food items) Singel measurement Adjustment for gender, educational level, smoking, waist-height, METscore, insulin-, hypertension-, lipid-lowering treatment, baseline dietary riskfactors	80 deaths, 46 cardiovascular Of all food items only egg consumption was positively correlated to all cause mortality: increase daily consumption by 10 gram (HR 1.54, 95% CI 1.2–1.97) Saturated fat (increment 10 gram) correlated with HR 1.82, 95% CI 1.14–2.9, p<0.01 and for cardiovascular mortality HR 1.93, 95% CI 1.08–3.42	Low Result for saturated fat not corrected for fibre intake. Few outcome events. Volunteers. No power analysis

The table continues on the next page

Table 3.1.8 continued

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Tanasescu 2004 [9] USA	Type 2 diabetes Cohort from Nurses Health Study (NHS). Followed 1980–1998 (57 195 person years)	Type 2 diabetes n= 5 674, all women Type 2 diabetes self reported and subsequently confirmed in a validated questionnaire sent out every 2 years 1980–1996. Exclusion criteria: Baseline history of MI, angina, coronary revascularization revasc, stroke, or cancer. Age, BMI, HbA _{1c} or FPG not reported for the group as a whole	Reports of cardiovascular disease (CVD) was collected every 2 year and accrual of person months continued until 1998 or until the report of a CVD endpoint or death. 57 195 person years of follow-up. CVD events: 619 Non-fatal MI: 268 Fatal MI: 183 Strokes: 168	FFQ (61 food items in 1980 and thereafter 116 food items, validated with 1 week dietary records), repeated every 4 year. A cumulative average of nutrients and foods was made of all FFQ available at every 2 years follow-up. Confounders adjusted for: alcohol, smoking, family history of MI, vitamin supplements, dietary fibres, physical activity, diabetes medication, BMI, menopausal status	Total fat and subtypes of fat intake was presented in quintiles. After multivariate analyses with adjustment for fat subclasses and fibre intake, only cholesterol intake was significantly associated with CVD risk. Analyses of fat intakes as continuous variables showed also saturated fat to be significantly associated with CVD risk. P/S ratio and Keys score were significantly associated with fatal CVD events, but not with non-fatal events	Moderate FFQ few items. No adjustment for socioeconomic
Soinio 2003 [10] Finland	Prospective cohort. 7 years follow-up of type 2 diabetes patients from Turku and Kuopio	Type 2 diabetes n=661 45% women/55% men. Exclusion criteria: Previous history of MI or angina, type 1 diabetes. Age: 45–64 years BMI: (30 women/27 men 27). FPG see results. HbA _{1c} : Not reported	Coronary heart disease (CHD) morbidity and mortality in relation to diet. n=661 at baseline. Drop out: 1 male refused to fill in FFQ. Outcome events = 117 deaths or non-fatal MI. Health questionnaire at end of study, review of medical record and death certificates	FFQ, report from the last month, 53 items. FFQ validated in subgroup of 34 (diet history and food record)	In women with compared to without CHD death a lower intake of total fat (39.3+5.7 vs 36.3+5.9 E%, p=0.016) and a higher intake of carbohydrates (43.2+5.9 vs 45.8+5.4 E%, p=0.033) was reported. NS for men. For men a weak association between low P/S ratio (<0.28) and CHD death rate was found. HR 2.45, 95% CI 1.01–5.93, p=0.048 (adjusted for age, diabetes-duration, total cholesterol, HDL-C, triglycerides, smoking, hypertension, BMI, FPG, area of residence, diabetes therapy)	Low Not adjusted for socioeconomic factors or fat subclasses

BMI = Body mass index; CI = Confidence interval; CVD = Cardiovascular disease; DCCT = Diabetes Control and Complications Trial; DM = Diabetes Mellitus; EPIC = European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; FFQ = Food Frequency Questionnaire; FPG = Fasting blood glucose; HR = Hazard ratio; HDL-C = High den-

sity lipoprotein cholesterol; IGT = Impaired glucoxtolerance; LOCF = Last observation carried forward; MI = Myocardial infarction; na = Not applicable; NS = Not significant; OGGT = Oral glucosetolerance test; Q4 = Fourth quartile; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och behandling av diabetes mellitus. Version för beslutsfattare; 1999.
2. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-94.
3. Berg CM, Lappas G, Strandhagen E, Wolk A, Toren K, Rosengren A, et al. Food patterns and cardiovascular disease risk factors: the Swedish INTERGENE research program. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:289-97.
4. Fats and fatty acids in human nutrition. Proceedings of the Joint FAO/WHO Expert Consultation. November 10–14, 2008. Geneva, Switzerland. *Ann Nutr Metab* 2009;55:5-300.
5. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M, et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006;49:912-20.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
7. Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL, Manson JE, Howard BV, Larson J, et al. Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. *Arch Intern Med* 2008; 168:1500-11.
8. Women's Health Initiative Study Group. Dietary adherence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *J Am Diet Assoc* 2004;104:654-8.
9. Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004;79:999-1005.
10. Soinio M, Laakso M, Lehto S, Hakala P, Ronnema T. Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:619-24.
11. Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulos D. Diet and physical activity in relation to overall mortality amongst adult diabetics in a general population cohort. *J Intern Med* 2006;259:583-91.
12. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, Hu FB, Cleary PA, Ziegler GK, et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:518-24.
13. Glasgow RE, La CPA, Toobert DJ, Brown J, Hampson SE, Riddle MC. Long-term effects and costs of brief

behavioural dietary intervention for patients with diabetes delivered from the medical office. *Patient Educ Couns* 1997;32:175-84.

14. Glasgow RE, Toobert DJ. Brief, computer-assisted diabetes dietary self-management counseling: effects on behavior, physiologic outcomes, and quality of life. *Med Care* 2000; 38:1062-73.

15. Clark M, Hampson SE, Avery L, Simpson R. Effects of a tailored life-style self-management intervention in patients with type 2 diabetes. *Br J Health Psychol* 2004;9:365-79.

16. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Green A, et al. A low-fat vegan diet and a conventional diabetes diet in the treatment of type 2 diabetes: a randomized, controlled, 74-wk clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1588S-96S.

17. Metz JA, Stern JS, Kris-Etherton P, Reusser ME, Morris CD, Hatton DC, et al. A randomized trial of improved weight loss with a prepared meal plan in overweight and obese patients: impact on cardiovascular risk reduction. *Arch Intern Med* 2000;160:2150-8.

18. Barnard ND, Gloede L, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Green AA, et al. A low-fat vegan diet elicits greater macronutrient changes, but is comparable in adherence and acceptability, compared with a more conventional diabetes diet among individuals with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2009;109:263-72.

19. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008;87:114-25.

20. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1147-52.

21. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:215-20.

22. Mattisson I, Wirfalt E, Wallstrom P, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. High fat and alcohol intakes are risk factors of postmenopausal breast cancer: a prospective study from the Malmo diet and cancer cohort. *Int J Cancer* 2004; 110:589-97.

23. Everson SA, Maty SC, Lynch JW, Kaplan GA. Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *J Psychosom Res* 2002;53:891-5.

24. Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent

diabetes mellitus: A randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1009-17.

25. Mayer-Davis EJ, D'Antonio AM, Smith SM, Kirkner G, Martin SL, Parra-Medina D, Schultz R. Pounds off with empowerment (POWER): A clinical trial of weight management strategies for black and white adults with diabetes who live in medically underserved rural communities. *Am J Public Health* 2004;94:1736-42.

26. Anderson-Loftin W, Barnett S, Bunn P, Sullivan P, Hussey J, Tavakoli A. Soul food light: culturally competent diabetes education. *Diabetes Educ* 2005;31:555-63.

27. Haimoto H, Iwata M, Wakai K, Umegaki H. Long-term effects of a diet loosely restricting carbohydrates on HbA1c levels, BMI and tapering of sulfonylureas in type 2 diabetes: a 2-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:350-6.

3.2 Lågkolhydratkost

Bakgrund

Kost med lågt kolhydratinnehåll var, innan insulin börjat användas efter Bantings och Bests nobelprisbelönade upptäckt 1922, det enda möjliga sättet att överleva begränsad tid efter debut av typ 1-diabetes. Med insulinbehandling kom kostråden, särskilt vid typ 1-diabetes, att bli friare fram till dess att högkolhydratkost med högt kostfiberinnehåll (50–60 enegeriprocent (E%) kolhydrat motsvarande 250–300 gram kolhydrater vid 2 000 kcal intag och kostfiberinnehåll över 40 gram per dag eller över 20 gram per 1 000 kcal) lanserades i början av 1970-talet. Vid denna tid beskrev den amerikanske kardiologen Robert Atkins en lågkolhydratkost som innebar att kolhydratinnehållet minskades kraftigt (<20 gram per dag), vilket komparerades med en ökning av energiprocenten av protein och fett, inklusive animaliskt fett.

Med varierande grad av intensitet har olika varianter på lågkolhydratkost lanserats i västvärlden, vilket särskilt under 2000-talet också har återspeglats i den vetenskapliga litteraturen. Det saknas en enhetlig definition av lågkolhydratkost. Den inkluderar dels kosten med extremt lågt kolhydratinnehåll (10–20 E% kolhydrat), kallade ”ketogena” kosten eftersom fettförbränning leder till förhöjda nivåer av ketoner i blod och urin. En mer måttlig linje är att reducera intaget av kolhydrat från idag rådande rekommendationer (50–60 E%) till nivån 30–40 E% (cirka 150–200 gram kolhydrat vid 2 000 kcal).

De kostprinciper som följer Atkins modell tillämpar initialt en extrem kolhydratrestriktion (<20 gram per dygn) följt av en gradvis ökning av kolhydratinnehållet. Atkins förordar högt intag av protein och fett som kompensation för det reducerade kolhydratintaget. Ytterligare en variant förordar ökat intag av fett men inte i lika hög grad av protein. Den brukar förkortas LCHF-kost (”low carbohydrate high fat”) och är mindre väl studerad. Studier av kostinterventioner vid fetma som rapporterat extrem kolhydratrestriktion (10–20 E%) har ofta kort uppföljningstid och/eller höga avhopp [1,2]. Flera moderna studier av kostbehandling vid fetma rapporterar också måttlig kolhydratreduktion, även om målsättningen ibland varit ett lägre intag [3–5]. I många studier

har fettandelen då anrikats med fleromättat (PUFA) och enkelomättat fett (MUFA), kostprinciper som också behandlas på annat ställe i denna rapport (Kapitel 3.3).

Från att, sedan den övergavs på 1920-talet, ha varit mer eller mindre bortglömd som en kost vid diabetes har alltså olika varianter av lågkolhydratkost åter börjat bli föremål för vetenskaplig analys. Fokus har vanligen varit viktreduktion vid fetma eller övervikt, behandlingsindikationer som varit föremål för ett flertal studier och även sammanställts i tre metaanalyser baserade på systematiska översikter [6–8]. Lågkolhydratkost har också föreslagits som en kostprincip för hela befolkningen, men som stöd för detta saknas idag vetenskapligt underlag.

Definition av lågkolhydratkost

I denna SBU-rapport definieras lågkolhydratkost som en kost med totalt kolhydratinnehåll motsvarande högst 40 E%. Koster med ett kolhydratinnehåll på 30–40 E% benämns måttlig lågkolhydratkost, medan koster med ett kolhydratinnehåll understigande 30 E% benämns extrem lågkolhydratkost.

3.2.1 Lågkolhydratkost vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos

Evidensgraderade resultat

- Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra om lågkolhydratkost påverkar risk för insjuknande i diabetes hos patienter med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos.

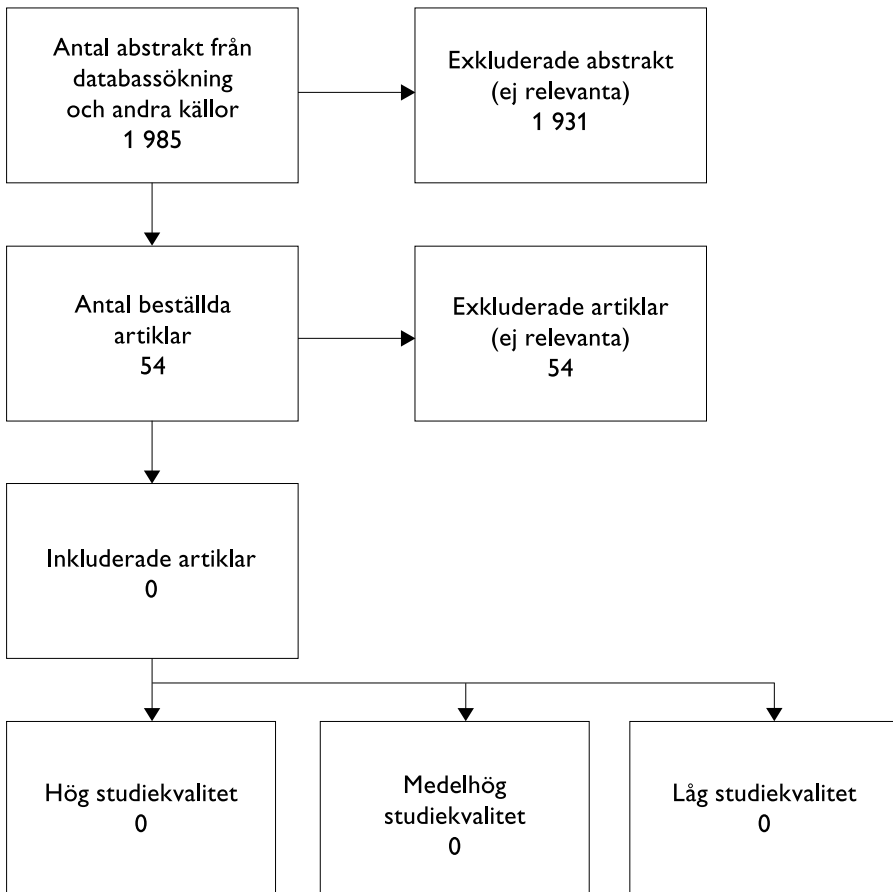
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställning

- Vilken effekt har lågkolhydratkost på risk för diabetesinsjuknande hos personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos?

Resultat av litteratursökning och urval av studier

Resultatet av den systematiska litteraturgenomgången redovisas i Figur 3.2.1 nedan. Ingen studie som uppfyller inklusionskriterierna kunde identifieras.



Figur 3.2.1 Flödesschema över urvalet av studier av lågkolhydratkost vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos.

Diskussion

Bristen på studier som belyser sambandet mellan lågkolhydratkost och risk att insjukna i diabetes för personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos gör att man för närvarande inte kan dra några slutsatser om eventuell förebyggande effekt.

3.2.2 Lågkolhydratkost vid diabetes

Evidensgraderade resultat

- ❑ Måttlig lågkolhydratkost (30–40 E% från kolhydrater) har jämfört med lågfettkost med högt kolhydratinnehåll har likartade effekter på kroppsvikt, HbA_{1c}, triglycerider, totalkolesterol och LDL-kolesterol hos personer med diabetes på 12 månaders sikt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- ❑ Måttlig lågkolhydratkost (30–40 E% från kolhydrater) har jämfört med lågfettkost med högt kolhydratinnehåll marginellt bättre effekt på HDL-kolesterol hos personer med diabetes på 12 månaders sikt (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- ❑ Underlag saknas för att bedöma effekter av extrem lågkolhydratkost (<30 E% från kolhydrater) på kroppsvikt och metabola faktorer hos personer med diabetes.
- ❑ Underlag saknas för att bedöma långsiktiga effekter av lågkolhydratkost på patientrelevanta effektmått som hjärt-kärlsjuklighet, mikrovaskulära komplikationer och mortalitet hos personer med diabetes.
- ❑ Underlag saknas för att bedöma effekter av lågkolhydratkost på kroppsvikt och metabola faktorer hos patienter med typ 1-diabetes.
- ❑ Underlag saknas för att bedöma långsiktig säkerhet (>1 år) för måttlig såväl som extrem lågkolhydratkost hos personer med diabetes.

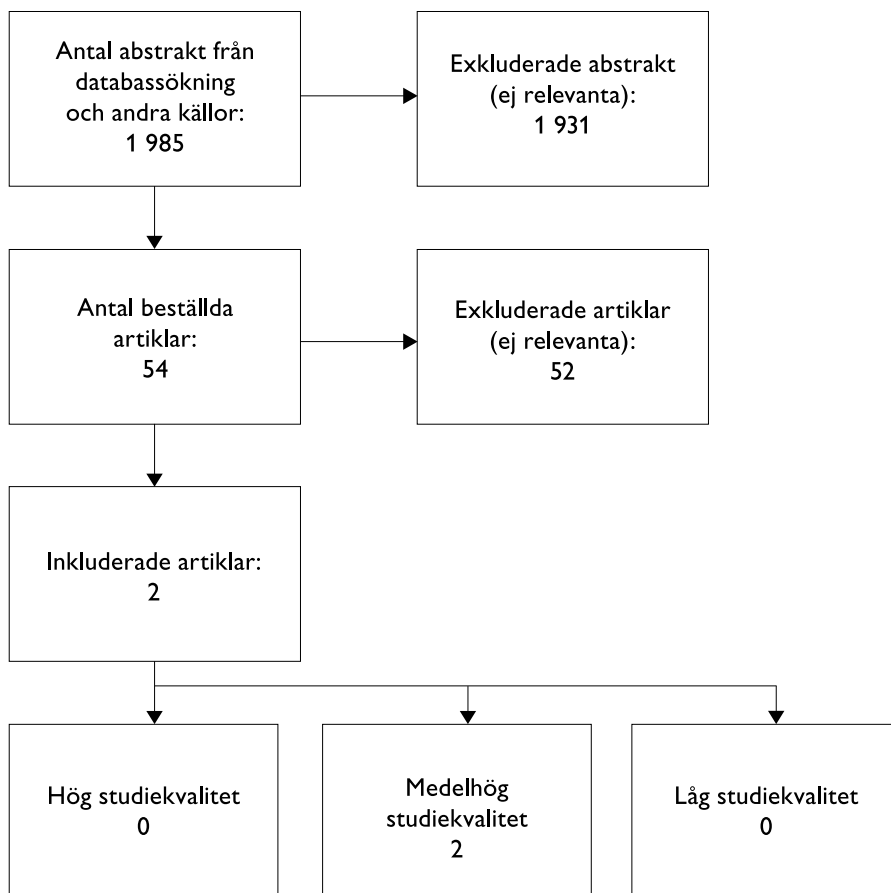
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställningar

- Vilken effekt har lågkolhydratkost på mortalitet, livskvalitet och komplikationer vid diabetes mellitus hos vuxna?
- Vilken effekt har lågkolhydratkost på kroppsvikt, glukoskontroll och andra kända riskfaktorer för diabeteskomplikationer och mortalitet vid diabetes mellitus hos vuxna?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Figur 3.2.2 nedan visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen.



Figur 3.2.2 Flödesschema över urvalet av studier av lågkolhydratkost vid diabetes.

Två randomiserade studier uppfyllde inklusionskriterierna och tabellerades [9,10]. Båda hade medelhög kvalitet och relevans.

Ingen randomiserad studie har långsiktigt studerat effekter på mikro- eller makrovaskulära komplikationer, ej heller på överlevnad. Studier specifikt på personer med typ 1-diabetes saknas också. Observationsstudier som hos personer med diabetes specifikt analyserat betydelsen

av energiprocenten kolhydrat i kosten, separat från inverkan av andra mått på kolhydratmängd eller kvalitet som glykemiskt index eller glykemisk belastning (se Kapitel 3.4), har inte heller återfunnits i sökningarna för utfallen glukoskontroll, blodfetter, blodtryck, överlevnad eller diabeteskomplikationer. De vanligaste skälen till att studier exkluderats från genomgången har varit kort duration och liten studiepopulation.

Beskrivning av studier och resultat

Tabell 3.2.1 Effekt av måttlig lågkolhydratkost (30–40 E%) jämfört med lågfettkost hos personer med typ 2-diabetes.

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
HbA _{1c} 12 månader	215 (2 RCT ¹)	Ingen skillnad mellan grupperna	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)
Viktnedgång 12 månader	215 (2 RCT ¹)	Ingen skillnad mellan grupperna	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)
HDL-kolesterol 12 månader	215 (2 RCT ¹)	Höjning av HDL-kolesterol med 0,0–0,1 mmol/L	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)
Triglycerider, totalkolesterol, LDL-kolesterol 12 månader	215 (2 RCT ¹)	Ingen skillnad mellan grupperna	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Studiekvalitet (-1)

¹ Davis 2009, Wolever 2008 [9,10].

HDL = High density lipoprotein; LDL = Low density lipoprotein; RCT = Randomised controlled trial

Två randomiserade studier uppfyllde inklusionskriterierna [9,10]. Davis och medarbetare inkluderade 105 personer med typ 2-diabetes

och övervikt eller fetma som randomiserades till en lågkolhydratkost av Atkinstyp, som börjar med mycket lågt kolhydratintag under två månader för att sedan successivt trappa upp intaget [9]. Kontrollkosten var lågfettkost (HCLF, "high carbohydrate low fat diet") av samma slag som i "Diabetes Prevention Program" (DPP) (se Kapitel 3.1). Efter 12 månader skilde sig inte HbA_{1c} mellan deltagare som randomiserats till lågkolhydratkost respektive lågfettkost. Viktminskningen gick fortare med lågkolhydratkosten, men efter 12 månader hade båda grupperna förlorat lika mycket vikt, i medeltal 3,1 kg, vilket motsvarar 3,4 procent viktreduktion. Gruppen som åt lågkolhydratkost hade en marginellt ökad nivå av HDL-kolesterol (0,1 mmol/L), men i övrigt fanns inga skillnader i blodlipidnivåer eller blodtryck mellan grupperna. Energiintaget i lågkolhydratgruppen var för kolhydrater, fett och protein 33, 44 respektive 23 E% och i HCLF-gruppen var fördelningen 50, 31 respektive 19 E%. Sammanfattningsvis, skilde sig inte 12 månaders behandling med lågkolhydratkost (33 E% kolhydrat) jämfört med lågfettkost (50 E% kolhydrat) på effektmått som HbA_{1c}, vikt och blodlipider utom för HDL-kolesterol där lågkolhydratkost gav en marginell men signifikant ökning. Några patientrelevanta effektmått hade inte studerats.

I "Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes" (CCD) jämfördes två GI-koster (lågt och högt GI) hos 162 kostbehandlade personer med typ 2-diabetes med en lågkolhydratkost med viss anrikning av omättade fetter (MUFA) under 12 månader i en randomiserad kontrollerad studie [10]. Kolhydratintaget för lågkolhydratgruppen och hög respektive låg GI-grupp var 39, 46 respektive 52 E%. Fettintaget för de tre grupperna var 40, 31 respektive 27 E%. Efter 12 månader skilde sig inte HbA_{1c}, kroppsvikt eller totalkolesterol mellan grupperna, medan plasma-CRP och postprandiellt glukos var lägre i gruppen med lågt GI. HDL-kolesterol var signifikant men marginellt högre i lågkolhydratgruppen jämfört med gruppen med lågt GI (0,05 mmol/L). Denna studie behandlas också i Kapitel 3.3.

Studier som inte ingår i evidensgraderingen

Med anledning av det stora intresset för frågan om lågkolhydratkostens roll vid diabetesbehandling har vi valt att utöver de två studier som upp-

fyllde inklusionskriterierna, kortfattat beskriva ytterligare fem studier som följt patienterna sex månader eller längre. Det bör understrykas att flera av dessa studier, utöver att de inte fyllt inklusionskriterierna, lider av ett antal metodologiska brister och att de inte utgör underlag för några evidensgraderade resultat.

Studier på måttlig lågkolhydratkost (30–40 E%)

I en studie av de Bont och medarbetare från 1981 randomiserades 170 kvinnor med typ 2-diabetes till lågfettkost (31 E% fett) eller lågkolhydratkost (38 E% kolhydrat) [11]. En tredjedel av deltagarna hade kostbehandling och två tredjedelar peroral diabetesbehandling och några få patienter behandlades med insulin. Studien pågick i sex månader. Kroppsvikten minskade signifikant mer med lågfettkost jämfört med lågkolhydratkost (–2,7 kg respektive –0,9 kg). HbA_{1c}, plasmaglukos och triglycerider var oförändrade, medan plasmakolesterol sjönk signifikant mer i gruppen med lågfettkost. Studien är väl genomförd, men ägde rum vid en tid då den vetenskapliga aktiviteten för att utvärdera lågfettkost var hög varför lågkolhydratkost i det läget betraktades som kontrollgrupp. Studien inkluderades inte vid den systematiska litteraturgenomgången eftersom lågkolhydratgruppen egentligen inte utsattes för aktiv intervention. De uppmanades att äta som vanligt och ändrade inte heller sina matvanor under studiens gång, varför man inte kan utesluta att effekten i interventionsgruppen beror på andra faktorer än kosten.

I en studie av Samaha och medarbetare från 2003 som inkluderade personer med fetma och metabolt syndrom randomiserades deltagarna till lågkolhydratkost (30 gram per dag) eller en lågfettkost med <30 E% fett och kalori restriktion med 500 kcal per dag [4]. Kostregistrering visade att lågkolhydratgruppen efter sex månader åt cirka 37 E% kolhydrat och 41 E% fett medan motsvarande energiintag i gruppen med lågfettkost var 51 E% kolhydrat respektive 33 E% fett. Av försökspersonerna hade 39 procent typ 2-diabetes, med cirka 40 deltagare i respektive grupp. De flesta variablerna rapporterades för hela studiepopulationen och enbart HbA_{1c} och plasmainsulin rapporterades separat för subgruppen med diabetes. HbA_{1c} sjönk mer i gruppen med lågkolhydratkost jämfört med gruppen med lågfettkost, men effekten var inte statistiskt signifikant. Plasmainsulin visade inte heller någon signifi-

kant skillnad mellan grupperna. I en senare publikation av Stern och medarbetare redovisas en uppföljning av denna studie [12]. De totalt 132 deltagare som fullbordade studien följdes upp efter ett år. Av dessa ingick 27 personer med diabetes i respektive grupp. Efter justering för en lång rad samverkande faktorer fann man hos subgruppen med diabetes signifikant lägre HbA_{1c} med lågkolhydratkost (0,7 procent) jämfört med lågfettkost. Fastande plasmainsulin och plasmaglukos skilde sig inte mellan grupperna vare sig med eller utan justering. Viktreduktionen är inte separat rapporterad för personerna med diabetes men skilde sig inte signifikant mellan kosterna på studiepopulationen som helhet. Studien är exkluderad från den systematiska genomgången eftersom subgruppen med diabetes var för liten. Dessutom led studien av höga avhopp. Efter ett år hade 37 procent av deltagarna avbrutit sitt deltagande i studien.

I en randomiserad studie från Israel med över två års uppföljning randomiserades 322 personer med fetma till tre olika koster: lågkolhydratkost utan energirestriktion, lågfettkost och medelhavskost med energirestriktion [5]. Endast 36 personer hade diabetes. Lågkolhydratkosten var av Atkins-modell med en induktionsperiod på 2 månader med 20 gram kolhydrat per dag följd av gradvis ökning till 120 gram per dag. Följsamheten var mycket hög (85 procent) pga att färdiglagad kost tillhandahölls i personalmatsal. Lågkolhydratgruppens energifördelning av kolhydrat, protein och fett var vid 24 månader 40, 22 respektive 39 E% medan lågfettgruppens energiintag var 51, 19 respektive 30 E%. I studien var viktreduktionen i lågkolhydratgruppen 4,7 kg och 2,9 kg i gruppen med lågfettkost. Den relativa minskningen av total/HDL-kolesterolkvoten var signifikant större i lågkolhydratgruppen. Det fanns en icke-signifikant tendens till större minskning av HbA_{1c} i lågkolhydratgruppen. Bedömningen är dock att den statistiska styrkan är för svag för att värdera effekten av lågkolhydratkost hos personer med diabetes i den längsta av de randomiserade studier som gjorts på lågkolhydratkost. Studien är exkluderad från den systematiska genomgången eftersom subgruppen med diabetes var för liten.

Studier på extrem lågkolhydratkost (<30 E% kolhydrat)

Westman och medarbetare randomiserade 84 personer med fetma och typ 2-diabetes till en ketogen lågkolhydratkost (<20 gram kolhydrater

per dag) eller en kost med lågt GI och energirestriktion med 500 kcal per dag i 24 veckor [2]. Primärt effektmått var HbA_{1c}. Följsamheten till kostregimerna mättes med egna rapporter och urinketoner. Lågkolhydratkosten hade följande fördelning av kolhydrat, protein och fett, 13, 28 och 59 E% medan GI-gruppens energiintag var 44, 20 och 36 E%. Lågkolhydratkosten hade signifikant större förbättring i HbA_{1c} (−1 procent), HDL-kolesterol (+0,14 mmol/L) och viktreduktion (−4,2 kg) jämfört med GI-gruppen. Studien exkluderades från den systematiska genomgången eftersom studiepopulationen var för liten. I övrigt begränsades studiens värde av den höga avhopsfrekvensen. Endast 58 procent av deltagarna fullföljde studien.

I en studie av Vesti-Nielsen och medarbetare från 2005 jämfördes utfallen glukoskontroll och vikt i en observationsstudie av två grupper överviktiga patienter med typ 2-diabetes [13]. Sexton patienter kontaktade kliniken för att prova lågkolhydratkost efter ett informationsmöte. De jämfördes med en grupp på 15 patienter som ingick i ett konventionellt behandlingsspar vid kliniken och som hade gett informerat samtycke till att vara kontrollgrupp. Den rekommenderade energifördelningen i de två grupperna av kolhydrat, protein och fett var 20, 30 respektive 50 E% för lågkolhydratgruppen och 60, 15 och 25 E% för lågfettgruppen. Båda grupperna fick råd om energirestriktion. Kostinterventionen pågick i 24 veckor, och lågkolhydratgruppen hade minskat HbA_{1c} (−0,8 procent), kroppsvikt (−9,6 kg) och BMI (−3,4 kg/m²) jämfört med lågfettgruppen. Uppföljning av lågkolhydratgruppen efter ytterligare sex månader visade viktstabilitet, medan HbA_{1c} hade ökat från 6,6 procent till 7,0 procent. Uppföljning efter 22 [14] respektive 44 månader [15] visade på fortsatt stabilitet. Vid senare uppföljning hade merparten av lågfettgruppen konverterat till lågkolhydratkost, och av de fem som inte konverterat hade fyra drabbats av hjärtinfarkt och två hade avlidit [15]. Studien har exkluderats vid den systematiska litteraturgenomgången eftersom studiepopulationen var för liten. Men den lider också av andra brister. De båda interventionsgrupperna har rekryterats på olika sätt, och att interventionsgruppen aktivt sökt sig till låghydratkosten är skäl nog att misstänka att deltagarna skiljer sig från kontrollgruppen avseende på t ex motivationsgrad. Inga åtgärder har vidtagits för att justera resultaten för förväxlingsfaktorer. En annan brist

är avsaknaden av redovisning av studiedeltagarnas följsamhet till kosten. Slutligen är förekomsten av hjärtinfarkt i lågfettgruppen så hög att dess representerbarhet kan ifrågasättas. Studien beskrivs av författarna som en pilotstudie, men har trots det inte följts upp med en större studie.

Diskussion

Två studier av medelhög kvalitet visade att lågkolhydratkost i ett 12-månadersperspektiv gav väsentligen samma effekter på viktiga riskfaktorer för diabeteskomplikationer som lågfettkost. Det saknas långsiktiga studier av effekten av lågkolhydratkost vid diabetes på patientrelevanta utfall som hjärt-kärlsjuklighet, mikrovaskulära komplikationer och dödlighet. Långsiktiga säkerhetsdata saknas.

Jämförelser av lågkolhydratkost med andra koster på andra studiepopulationer än personer med diabetes finns sammanfattade i tre metaanalyser [6–8]. I de flesta fall har syftet med dessa studier varit viktreduktion, och resultaten överensstämmer väl med de båda studier som uppfyllde våra inklusionskriterier. De metabola effekterna och viktreduktionen är likartad, fastän viktreduktionen initialt kan vara något större med lågkolhydratkosten. I en studie noterades att en del försökspersoner har uppvisat en markant ökning av LDL-kolesterol [16], men detta fenomen återspeglas i mycket liten utsträckning i längre studier och i metaanalyser. Mot denna bakgrund kan det finnas anledning att vara särskilt observant på blodfetsprofilen vid viktstabilitet eller om vikten efter en initial nedgång börjar stiga igen.

Ännu är antalet tillgängliga studier av lågkolhydratkost vid diabetes som framgått begränsat, särskilt när kravet är längre tids studier med ett acceptabelt antal personer i försöksgrupperna. Huvuddelen av de studier som sammanfattas i de systematiska översikter som gjorts 2008 och 2009 utgör ”proof-of-concept”-studier som är små och alltför korta, vilket inte minst gör att förändringar i HbA_{1c}, den viktigaste surrogatmarkören för glukoskontroll (Kapitel 1, Faktaruta 1.2), inte blir tillförlitlig och inte hinner reagera på förändringar i glukoskontroll.

Spännvidden när det gäller energiprocenten kolhydrat är mycket stor från extrem lågkolhydratkost med målet mindre än 30 gram per dygn till måttlig lågkolhydratkost med ett kolhydratintag motsvarande 30–40 E%. Både vid diabetes och vid behandling av personer med fetma och övervikt har de studier som sträckt sig över sex månader vanligen jämfört måttlig lågkolhydratkost med en lågfettkost med ett kolhydratintag på 50–60 E%, vilket motsvarar aktuella rekommendationer.

Långsiktiga randomiserade kontrollerade koststudier om 1–2 års duration uppvisar med enstaka undantag en betydande brist på följsamhet till den ordinerade kosten över tid, med 20–50 procent avbruten kostbehandling, vilket försvårar värderingen av de långsiktiga effekterna av kostbehandlingen på viktiga effektmått.

Baserat på de studier som uppfyller inklusionskriterierna är en måttlig reduktion av kolhydrater till nivån 30–40 E% jämförbar med konventionell lågfettkost med högt kolhydratinnehåll med avseende på vikt-reduktion, effekter på HbA_{1c} och blodfetter. Det saknas data för långsiktiga effekter på diabeteskomplikationer och hjärt-kärlsjuklighet och dödlighet av denna typ av kost, liksom för säkerhet över ett år. För mer extrem kolhydratreduktion (10–20 procent) saknas studier av högre kvalitet. I litteraturen har rapporterats om att några försökspersoner har uppvisat kraftiga stegringar av LDL-kolesterol i samband med extrem lågkolhydratkost [16], en observation som motiverar särskild uppföljning.

Table 3.2.2 Low carbohydrate diets.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Davis 2009 [9] USA	RCT. Not blinded. Primary care, private practice and hospital- based clinics Follow-up 12 months	105 overweight patients with type 2 diabetes. Control group (low fat, LF): n=55 (45 women/10 men). Low carb (LC) group: n=50 (37 women/13 men). Age: 54 years (SD±7 years) BMI 35 (C): 35±6kg/m ² BMI 37 (LC): 35±6kg/m ² <u>Baseline data</u> HbA _{1c} : 7,5/7,4% Total cholesterol: 4.4/4.3 mmol/L LDL-cholesterole: 2.5/2.4 mmol/L HDL-cholesterole: 1.3/1.2 mmol/L Triglycerides: 1.4/1.4 mmol/L. SBP/DBP: 125/73 vs 130/77 mm Hg. Metformin: 78/86% Sulfonylurea: 44/52% Insulin: 35/24% Statins: 62/56%	Low carb diet modified after Atkins' model. Control low fat diet according to Diabetes Prevention Programme (DPP) All patients received recommendations to achieve 150 min and physical activity per week 81% of the partici- pants completed the study. No difference in drop out rate between the 2 arms	24 hours recall at 6 and 12 months Patients kept daily food diaries, only used for assessment at 3 months	At 12 months there were no significant differences in caloric intake, percentage of saturated, polyunsaturated, mono- unsaturated fats or fibre. The energy intake (% of total energy) for carbo- hydrate/fat/protein was 33.4/43.9/22.7% for the LC-group and 50.1/30.8/18.9% for the LF-group. These differences between the groups were significant (p<0.001 for CHO and fat, p<0.02 for protein) Weight loss significantly faster with LC, but change from baseline was the same at 12 months (-3.1 kg; 3.4% weight reduction). HbA _{1c} LC -0.02±0.89% vs LF +0.24±1.4% (non significant). For the blood lipid variables HDL-cholesterol was 0.1 mmol/L higher in the LC-group (p=0.002), and no significant difference for the others. SBP/DBP did not differ significantly between the groups. Throughout the study there was an increase in caloric intake and macro- nutrients in both groups suggesting decreased adherence to the diets	Moderate

The table continues on the next page

Table 3.2.2 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Wolever 2008 Canada [10]	Multicenter RCT Not blinded to dietitians. Other blinding not stated Outpatients visiting 6 centra every 4 week Primary effect: HbA _{1c} Secondary effects: Blood glucose, lipids, CRP	Type 2 diabetes managed on diet alone With: HbA _{1c} ≤130% of "upper limit of normal" and BMI 24–40 kg/m ² Without : Stroke, myocardial infarction, major surgery last 6 months, major disability, oral steroids, substance or alcohol abuse Age: 35–75 years 54% women/46% men	Exchange of diet items for choices of listed key foods High-GI diet: n=52 Drop outs: 21–31% Energy intake: 1 890±48 (SEM) kcal/day CHO: 46.5±0.9 E% GI: 63.2±0.4% HbA _{1c} at BL: 6.2±1.0% Low-GI diet: n=56 Drop outs: 20–32% Energy intake: 1 800±50 kcal/day CHO: 51.9±0.9 E% GI: 55.1±0.4% HbA _{1c} at BL: 6.2±0.8% Low-CHO diet: n=54 Drop outs: 19–24% Energy intake: 2 020±57 kcal/day CHO: 39.3±0.7 E% GI: 59.4±0.4% HbA _{1c} at BL: 6.1±0.9%	Daily key food records reviewed every 4 week by dietitian 3-days food records at 1, 3, 6, 9, and 12 months Compositions assessed by in-house program and nutrient database	Primary end point: No effect of diet on HbA _{1c} Secondary end points: Plasma glucose 2-h post-OGTT (75 g) differed significantly between diets and interacted significantly with follow-up time. Lowest 12-month values in low-GI group At 12 months, fasting plasma glucose lowest in high-GI group Significant difference between diets (no time interaction) for HDL-cholesterol (low-GI lowest), triglycerides (low-carbohydrate lowest), apolipoprotein A ₁ (low-GI lowest) CRP significantly lower after low-GI than after high-GI diet	Moderate study quality for primary end point Low study quality for secondary end points CRP unbalanced at baseline

BL = Baseline; BMI = Body mass index; CHO = Carbohydrate; CRP = C-reactive protein;
DBP = Diastolic blood pressure; FPG = Fasting plasma glucose; GI = Glycemic index;
HDL = High density lipoprotein; OGTT = Oral glucose tolerance test; RCT = Randomi-
sed controlled trial; SBP = Systolic blood pressure; SEM = Standard error of mean

Referenser

1. Meckling KA, O'Sullivan C, Saari D. Comparison of a low-fat diet to a low-carbohydrate diet on weight loss, body composition, and risk factors for diabetes and cardiovascular disease in free-living, overweight men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2717-23.
2. Westman EC, Yancy WS, Jr, Mavropoulos JC, Marquart M, McDuffie JR. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)* 2008;5:36.
3. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1617-23.
4. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074-81.
5. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
6. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003;289:1837-50.
7. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93.
8. Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev* 2009;10:36-50.
9. Davis NJ, Tomuta N, Schechter C, Isasi CR, Segal-Isaacson CJ, Stein D, et al. Comparative study of the effects of a 1-year dietary intervention of a low-carbohydrate diet versus a low-fat diet on weight and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1147-52.
10. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008;87:114-25.
11. de Bont AJ, Baker IA, St Leger AS, Sweetnam PM, Wragg KG, Stephens SM, et al. A randomised controlled trial of the effect of low fat diet advice on dietary response in insulin independent diabetic women. *Diabetologia* 1981;21:529-33.
12. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. The ef-

fects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778-85.

13. Vesti-Nielsen J, Jonsson E, Nilsson AK. Lasting improvement of hyperglycaemia and bodyweight: low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. A brief report. *Ups J Med Sci* 2005;110:179-83.

14. Vesti-Nielsen J, Joensson E. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes. Stable improvement of bodyweight and glycemic

control during 22 months follow-up. *Nutr Metab (Lond)* 2006;3:22.

15. Nielsen JV, Joensson EA. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 months follow-up. *Nutr Metab (Lond)* 2008;5:14.

16. Yancy WS, Jr., Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140:769-77.

3.3 Livsmedel och kostmönster

Bakgrund

Samtal och upplysning om livsmedel har ofta en central plats i patientrådgivningen. Detta fyller två syften, dels att översätta kunskaperna om en lämplig sammansättning av energigivande näringsämnen (så kallade makronutrientier) och energi till konkreta livsmedelsråd, dels att upplysa om den kunskap som finns om enskilda livsmedelsgrupper. Emellertid är ett livsmedel sällan oavhängigt av de andra. Ökat intag av en viss livsmedelsgrupp leder i allmänhet till att även intaget av andra livsmedelsgrupper ändras. För att ta hänsyn till hur livsmedel är beroende av varandra forskas det därför även på kostmönster.

Begreppet medelhavskost ("Mediterranean diet") förekommer ofta både i det offentliga samtalet och i den vetenskapliga litteraturen utan att vara skarpt avgränsat. Det som främst utmärker medelhavskost är ett jämförelsevis rikt intag av fisk, olivolja och nötter, livsmedel som alla är rika på omättade fetter. Förutom dessa livsmedel har medelhavskosten även ett påtagligt innehåll av grönsaker och baljväxter, vilket tillför både kostfiber (varav en stor andel lösliga) och så kallade bioaktiva växtsubstanter (t ex antioxidanter och växtöstroger) samtidigt som det ger sparsamt med energi i förhållande till sin volym. Medelhavskosten karakteriseras också av en regelbunden konsumtion av måttliga mängder alkohol, samtidigt med ett begränsat inslag av rött kött och feta mejeriprodukter.

Även begreppen lågt glykemiskt index (GI) och låg glykemisk belastning ("glycemic load", GL) har en framträdande plats i det offentliga samtalet och i den vetenskapliga litteraturen om kostmönster. GI är ett mått på kolhydratrika livsmedels blodsockerhöjande effekt vid en given kolhydratmängd (50 gram) under 2 timmar efter intaget. Exempel på utbyten för att sänka kostens GI är torkade baljväxter och linser istället för andra kolhydratrika livsmedel. GL är per definition ($GI \times \text{mängd kolhydrater i gram}/100$). Exempel på utbyten för att sänka kostens glykemiska belastning är ökad konsumtion av fett (t ex olja eller nötter) eller protein (t ex fisk, kött eller baljväxter) på bekostnad av kolhydratrika

livsmedel. Olika sötsaker och sackaroshaltiga livsmedel har varierande GI, inte alltid högt. Dock utgör sötsaker och socker koncentrerade källor för kolhydrater och energi, och är av relevans bl a för kostens glykemiska belastning.

3.3.1 Livsmedel och kostmönster vid nedsatt glukostolerans

Evidensgraderade resultat

- Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra om särskilda livsmedel eller kostmönster påverkar utvecklingen av manifest diabetes från ett tillstånd av nedsatt glukostolerans (studier saknas).

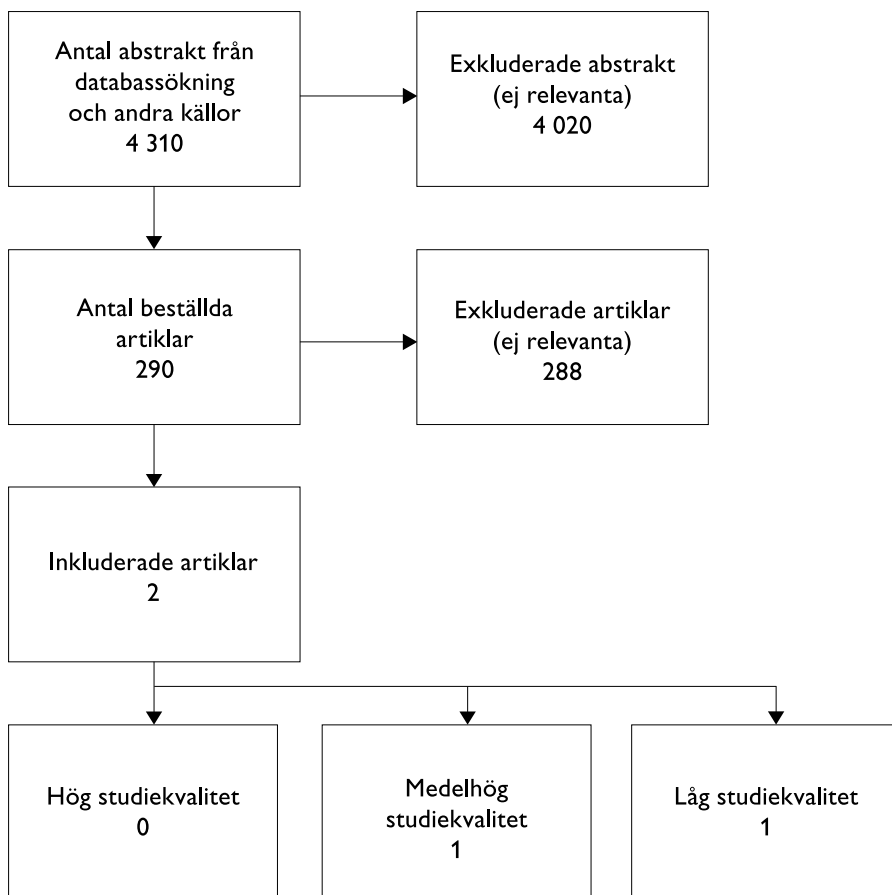
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställning

- Vilken effekt har enskilda livsmedel (omättat fett, fisk, frukt, grönsaker, baljväxter, fullkorn, nötter, jordnötter) och kostmönster (medelhavskost, lågt glykemiskt index, låg glykemisk belastning) på risk för diabetesinsjuknande hos personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fastglukos?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av den systematiska litteraturgenomgången redovisas i Figur 3.3.1. Endast en randomiserad studie [1] och en observationsstudie [2] kunde identifieras som uppfyllde inklusionskriterierna. Den randomiserade studien har tillmätts låg och observationsstudien medelhög studiekvalitet.



Figur 3.3.1 Flödesschema över urvalet av studier av livsmedel och kostmönster vid nedsatt glukostolerans.

Grönsaker, socker

I en kinesisk randomiserad studie följdes 530 män och kvinnor som screenats positivt för nedsatt glukostolerans (75 gram oral glukosbelastning) under sex år [1]. Undersökningen var randomiserad med avseende på kliniker men inte primärt på patientnivå (så kallad klusterrandomisering). Resultaten tyder på att utvecklingen från nedsatt glukostolerans till manifest diabetes kan bromsas av intervention med

diet och motion. Patienterna uppmuntrades att äta ”mer” grönsaker och ”minska” konsumtionen av enkla sockerarter. Studien tillåter dock ingen slutsats om verksamma komponenter, då interventionerna är alltför ofullständigt beskrivna. Den ingår därför inte i underlaget för evidensgraderingen.

Fisk, sötsaker

Tabell 3.3.1 Effekten av konsumtion av fisk och sötsaker hos personer med nedsatt glukostolerans.

Effekt-mått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Manifest diabetes inom 5 år	743 män (1 OBS ¹)	Fisk (<2 gånger/vecka): ingen påvisbar effekt	Otillräckligt vetenskapligt underlag	Studiekvalitet (-1)
		Söta desserter (>4 gånger/vecka): ingen påvisbar effekt	⊕○○○	Sammanstämmighet (-1)
		Socketbitar (>4 stycken/dag): ingen påvisbar effekt		
		Söta drycker (>0,5 liter/dag): ingen påvisbar effekt		

¹ Lecomte 2007 [2].

OBS = Observationsstudie

I en observationsstudie av 743 män med initialt förhöjda plasmaglukosvärden efter fasta (6,1–6,9 mmol/L) utvecklade 127 (17 procent) diabetes inom fem år [2]. De starkaste prediktorerna för utvecklingen av diabetes var förekomsten av diabetes i släkten, fasteblodsockrets nivå och BMI. Konsumtion av mejeriprodukter och alkohol rapporterades också ha betydelse, men med lägre oddskvoter. Ingen effekt av konsumtionen av kött, fisk, söta desserter, söta drycker eller socketbitar kunde påvisas. På grund av frånvaron av en power-analys och dos-responsdata är dessa negativa resultat en otillräcklig vetenskaplig grund för säkra slutsatser.

Diskussion

Det finns ett visst, om än mestadels begränsat, vetenskapligt underlag för slutsatsen att vissa livsmedel minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och död vid diabetes (se Avsnitt 3.3.2 nedan). Det skulle därför inte vara överraskande om samma livsmedel också tycktes ha viss förmåga att motverka att diabetes utvecklas från ett tillstånd av nedsatt glukos-tolerans. Den stora bristen på studier av god kvalitet gör emellertid att man för närvarande inte kan dra några slutsatser beträffande värdet av enskilda livsmedel eller kostmönster som medel att förebygga diabetes. Det finns därför ett klart behov av att nya, genomarbetade studier genomförs med denna frågeställning.

3.3.2 Livsmedel och kostmönster vid diabetes

Evidensgraderade resultat

Grönsaker, frukt och baljväxter

- Hos personer med icke insulinbehandlad diabetes kan ett högt intag av grönsaker och baljväxter minska risken att dö i hjärt-kärlsjukdom (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av grönsaker, baljväxter och frukt hos personer med insulinbehandlad diabetes (⊕○○○).

Fullkornsprodukter

- Underlag saknas för att bedöma effekten av fullkornsprodukter hos personer med diabetes (studier saknas).

Nötter och jordnötter

- Det går inte att avgöra om konsumtion av nötter och jordnötter minskar förekomsten av hjärt-kärlsjukdom vid diabetes. För kvinnor med typ 2-diabetes är det vetenskapliga underlaget otillräckligt (⊕○○○). För kvinnor med typ 1-diabetes och för män saknas studier.

Fisk

- ❑ Hos kvinnor med typ 2-diabetes kan en högre konsumtion av fisk innebära lägre dödlighet och mindre risk för hjärt-kärlsjukdom (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- ❑ Det saknas underlag för att dra slutsatser om effekten av fisk-intag samt personer med typ 1-diabetes respektive män med typ 2-diabetes.

Omättade fetter

- ❑ Hos kvinnor med typ 2-diabetes kan en högre konsumtion av n-3-fettsyror från fisk innebära en lägre dödlighet oavsett orsak (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- ❑ Det saknas underlag för att dra slutsatser om effekten av intag av n-3-fettsyror samt personer med typ 1-diabetes respektive män med typ 2-diabetes.

Glykemiskt index (GI)

- ❑ Personer med tablettbehandlad typ 2-diabetes som sänker GI med storleksordningen 14 enheter, förefaller uppnå förbättrad glykemisk kontroll och högre HDL-kolesterol (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- ❑ Underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten av en sänkning av GI med storleksordningen 8 enheter på glykemisk kontroll eller serumlipider hos personer med kostbehandlad typ 2-diabetes (⊕○○○).
- ❑ Det saknas underlag för att dra slutsatser om effekten av ett sänkt GI hos personer med typ 1-diabetes.

Glykemisk belastning

- ❑ Underlaget är otillräckligt för att avgöra om personer med typ 2-diabetes som minskar kolhydratinnehållet med cirka 10 energi-procent (E%) till fördel för fett (främst enkelomättat) uppnår bättre glykemisk kontroll än personer som äter en kost med ”hög” kolhydratinnehåll (50–60 E%) (⊕○○○).

- ❑ Det saknas vetenskapligt underlag för att dra slutsatser om effekten av minskad glykemisk belastning hos personer med typ 1-diabetes (studier saknas).

Medelhavskost

- ❑ Personer med nydebuterad typ 2-diabetes som får råd om medelhavskost förefaller ha mindre behov av oral antidiabetesbehandling, bättre glykemisk kontroll, högre HDL-kolesterol och lägre triglycerider, än personer som får råd om fiberrik och fettreducerad kost (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- ❑ Det saknas underlag för att dra slutsatser om effekten av medelhavskost hos personer med diabetes med samtidig tablett- eller insulinbehandling (studier saknas).

Andra livsmedel

Vin avhandlas i ett annat avsnitt av denna rapport (se Kapitel 3.4).

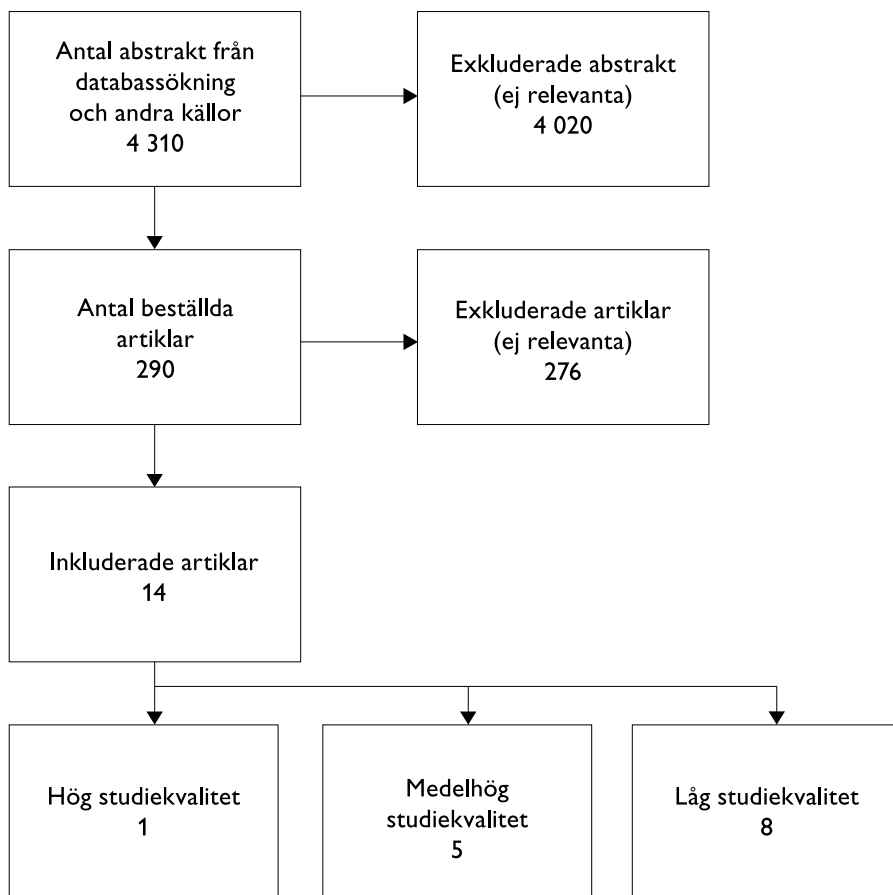
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställningar

- Vilken effekt har enskilda livsmedel (omättat fett, fisk, frukt, grönsaker, baljväxter, fullkorn, nötter, jordnötter) och kostmönster (medelhavskost, lågt glykemiskt index, låg glykemisk belastning) på mortalitet, livskvalitet och komplikationer vid diabetes mellitus hos vuxna?
- Vilken effekt har enskilda livsmedel (omättat fett, fisk, frukt, grönsaker, baljväxter, fullkorn, nötter, jordnötter) och kostmönster (medelhavskost, lågt glykemiskt index, låg glykemisk belastning) på kroppsvikt, glukoskontroll och andra kända riskfaktorer för diabeteskomplikationer och mortalitet vid diabetes mellitus hos vuxna?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Figur 3.3.2 visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen. Fjorton studier uppfyllde inklusionskriterierna.



Figur 3.3.2 Flödesschema över urvalet av studier av livsmedel och kostmönster vid diabetes.

Beskrivning av studier och resultat

Övergripande kvalitets synpunkter

Det finns få bra undersökningar med relevans för att belysa värdet av olika livsmedel och kostmönster vid manifest diabetes. Sju randomiserade studier med tillhörande åtta publikationer har registrerats. Ingen studie bedöms ha hög kvalitet avseende de koste eller utfall som här studeras, tre bedöms ha medelhög kvalitet [3–5] och fyra låg kvalitet [6–9].

Av sju icke randomiserade observationsstudier har en hög kvalitet [10], medan två har medelhög [11,12] och fyra låg [13–16]. Till sådant som sänker kvaliteten hör att beskrivningen av koster, patienter och randomiseringsprocedur är otillräcklig, att olika dietgrupper är obalanserade i viktiga variabler vid studiens början, att den statistiska korrigeringen inte utesluter snedvridning av resultaten pga förväxlingsfaktorer samt att studiedesignen ibland avsett andra frågeställningar än dem som rapporterats. Endast studier av minst medelhög vetenskaplig kvalitet ingår som underlag för evidensgraderade resultat.

Grönsaker, frukt och baljväxter

Tabell 3.3.2 Effekten av konsumtion av grönsaker, frukt och baljväxter hos personer med diabetes.

Effekt-mått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Död, alla orsaker	10 449 kvinnor och män (1 OBS ¹)	Ökat intag av grönsaker med 80 g/dag RR=0,94 (95% KI 0,90–0,98). Trend över kvartiler: p=0,03	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Dos-respons (+1) Samstämmighet (-1)
		Ökat intag av baljväxter med 20 g/dag RR=0,93 (95% KI 0,86–1,01). Trend över kvartiler: p=0,02		
		Ökat intag av frukt med 80 g/dag RR=0,95 (95% KI 0,90–1,01). Trend över kvartiler: p=0,42		

¹ Nöthlings 2008 [11].

KI = Konfidensintervall; OBS = Observationsstudie; RR = Relativ risk

En måttlig men signifikant effekt av grönsaker rapporterades av Nöthlings [11] i en stor subkohort om 10 449 diabetespatienter (typ 1 och typ 2) ur den omfattande paneuropeiska, ursprungligen cancer-epidemiologiska EPIC-studien. I den aktuella undergruppen registrerades totalt 1 346 dödsfall under en genomsnittlig observationstid av nio år. Risken för död oavsett orsak visade sig vara omvänt relaterad till kombinationen av grönsaker, baljväxter och frukt, till grönsaker enbart, till baljväxter enbart, men inte till frukt enbart. För kombinationen grönsaker, baljväxter och frukt erhöles väsentligen samma resultat när analysen begränsades till patienter som var 40 år och äldre, huvudsakligen typ 2-patienter. Sambandet mellan dödsrisk och konsumtion av grönsaker, baljväxter och frukt var dessutom signifikant för icke insulinbehandlade men inte för insulinbehandlade patienter. Den relativa dödsrisken beräknades till mindre än 1 för alla undersökta grönsakstyper i sig (utom svamp), men bara för rotfrukter var skillnaden signifikant. Det statistiska sambandet med kombinationen av grönsaker, baljväxter och frukt var signifikant för död i hjärt-kärlsjukdom men inte för död i cancer. I en regressionsmodell beräknades den relativa mortalitetsrisken minska från 1 till 0,94 (95 procent KI 0,90–0,98) när intaget av grönsaker ökade med 80 gram per dag, och till 0,93 (95 procent KI 0,86–1,01) när intaget av baljväxter ökade med 20 gram per dag. Resultaten har emellertid inte justerats för intag av andra livsmedel än alkohol. De observerade effekterna kan därför inte säkert tillskrivas grönsaker och baljväxter i sig utan skulle kunna återspegla att vegetabilerna tränger undan andra komponenter ur kosten.

Ytterligare två studier inkluderades som relaterade till frågeställningen, men dessa tillskrevs låg studiekvalitet och utgör därför ej grund för evidensgraderingen. Trichopoulou och medarbetare fann inget samband mellan mortalitet och konsumtionen av någon av livsmedelsgrupperna grönsaker, baljväxter och potatis, eller ”frukt och nötter” [16]. I studien registrerades totalt 80 dödsfall bland 1 013 patienter. Power-analys avseende möjligheten att upptäcka effekter av olika livsmedel saknas. Giacco och medarbetare randomiserade personer med typ 1-diabetes till två olika dieter under 24 veckor i det uttalade syftet att studera effekten av kostfibrer på patienternas blodsockerkontroll [9]. Då skillnaden

i fiberhalt åstadkoms via skillnader i kostens innehåll av grönsaker, baljväxter och frukt, kan andra faktorer än fibrerna ha haft betydelse. Studien redovisar en power-analys och har därför kvalitetsgranskats trots att antalet patienter var färre än 50 per studiearm. I jämförelse med ”lågfiber”-dieten hade den på baljväxter innehållsrika ”högfiber”-dieten en gynnsam effekt på plasmaglukos och antalet hypoglykemiska incidenter. Studien evidensgraderas dock inte då den bedöms ha låg kvalitet pga bristande redovisning av randomiseringsproceduren och fördelningen av olika baslinjevariabler, särskilt användningen av glykosidshämmaren akarbos.

Kostens innehåll av grönsaker och baljväxter är också en variabel i de nedan nämnda randomiserade kliniska prövningar av Wolever och medarbetare [5] samt Jenkins och medarbetare [17] utan att dess effekter tydligt kan särskiljas från betydelsen av andra aspekter såsom fullkornsprodukter, nötter och glykemiskt index.

Fullkorn

Vi har inte funnit någon studie som fullgott möter inklusionskriterierna för denna litteraturgenomgång. Utan att göra en evidensgradering vill vi dock nämna att vi registrerat ett arbete av god kvalitet som är ett mellanting mellan en tvärsnittsstudie och en prospektiv studie. Qi och medarbetare (2006) studerade en kohort om 902 amerikanska kvinnliga sjuksköterskor med typ 2-diabetes med avseende på systemiska inflammationsmarkörer [18]. Analyser av blodprov tagna 1989–1990 relaterades till konsumtionen av fullkorn, kli och fiber, mätt som medelvärdet av enkätdata för åren 1986 och 1990. C-reaktivt protein (CRP) och ”tumor necrosis factor- α receptor 2” (TNF-R2) var lägre hos kvinnor med högt intag av fullkorn och kli. Samma samband observerades för kvinnor med lågt GI. Sambanden förelåg efter korrektion för ett flertal potentiella förväxlingsfaktorer. Efter offentliggörandet av denna rapport har samma forskargrupp publicerat en subgruppsanalys av Nurses Health Study där intag av fullkornsprodukter var relaterad till minskad total- och hjärt-kärl dödlighet hos kvinnor med typ 2-diabetes [37].

Tabell 3.3.3 Effekt av konsumtion av nötter och jordnötter hos personer med diabetes.

Effektmått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
All hjärt-kärlsjukdom (dödlig eller icke dödlig infarkt, stroke, koronarkärlskirurgi och -plastik)	6 309 kvinnor (1 OBS ¹)	Vid ≥ 5 portioner av nötter, jordnötter eller jordnötssmör per vecka (jämfört med nästan aldrig nötter, jordnötter eller jordnötssmör): RR=0,56 (0,36–0,89) Ej signifikant trend över kvartiler av ökande konsumtion	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (–1) Samstämmighet (–1)
Hjärtinfarkt	6 309 kvinnor (1 OBS ¹)	Vid ≥ 5 portioner av nötter, jordnötter eller jordnötssmör per vecka, (jämfört med nästan aldrig nötter, jordnötter eller jordnötssmör): RR=0,56 (0,33–0,97) Ej signifikant trend över kvartiler av ökande konsumtion	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (–1) Samstämmighet (–1)

¹ Li 2009 [12].

OBS = Observationsstudie; RR = Relativ risk

I en prospektiv kohort av 6 309 amerikanska sjuksköterskor med typ 2-diabetes, som följdes i upp till 22 år, undersöktes om risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdom var relaterad till konsumtion av nötter, jordnötter eller jordnötssmör [12]. Studien skilde inte på egentliga nötter och jordnötter (en baljväxt). Risken för hjärt-kärlsjuklighet var signifikant mindre hos dem som åt minst fem portioner av nötter, jordnötter eller jordnötssmör per vecka, jämfört med dem som nästan aldrig åt nötter, jordnötter eller jordnötssmör. Sambandet förelåg efter korrektion för ett stort antal potentiella förväxlingsfaktorer, dock då utan något signifikant dos-responsförhållande. Studien har tillskrivits medelhög studiekvalitet.

Fisk

Tabell 3.3.4 Effekten av konsumtion av fisk hos personer med diabetes.

Effekt-mått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Död, alla orsaker	5 103 kvinnor (1 OBS ¹)	<p><i>RR (95% KI) jämfört med fisk <1 gång/vecka</i></p> <p>Fisk 1–3 gånger/månad RR=0,75 (0,53–1,07)</p> <p>Fisk 1 gång/vecka RR=0,66 (0,48–0,92)</p> <p>Fisk 2–4 gånger/vecka RR=0,67 (0,45–1,01)</p> <p>Fisk >5 gånger/vecka RR=0,48 (0,29–0,80)</p> <p>p=0,005 för trend</p>	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Dos-respons (+1) Samstämmighet (-1)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.3.4 fortsättning

Effekt-mått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Insjuknande i kranskärlsjukdom	5 103 kvinnor (1 OBS ¹)	<i>RR (95% KI) jämfört med fisk <1 gång/vecka</i>	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Dos-respons (+1) Samstämmighet (-1)
		Fisk 1–3 gånger/månad RR=0,70 (0,48–1,03)		
		Fisk 1 gång/vecka RR=0,60 (0,42–0,85)		
		Fisk 2–4 gånger/vecka RR=0,64 (0,42–0,99)		
		Fisk >5 gånger/vecka RR=0,36 (0,20–0,66)		
		p=0,002 för trend		

¹ Hu 2003 [10].

KI = Konfidensintervall; OBS = Observationsstudie; RR = Relativ risk

Av 5 103 amerikanska kvinnliga sjuksköterskor med typ 2-diabetes, som följdes i upp till 16 år, dog 468 under uppföljningstiden och 362 insjuknade i kranskärlssjukdom. Både risken att dö och att insjukna i kranskärlssjukdom var lägre hos kvinnor med högt intag av fisk. Kvinnor med ett intag av fisk i den högsta kvintilen hade en relativ risk på 0,48 att dö, och en relativ risk på 0,36 för att insjukna i kranskärlssjukdom [10]. Sambanden förelåg efter korrektion för ett flertal potentiella förväxlingsfaktorer. Författarna vill dock inte helt utesluta möjligheten av viss kvarstående ”confounding”. Studien har ändå tillmätts hög studie kvalitet.

Ytterligare en studie berörde frågeställningen, men bedömdes ha låg studiekvalitet och ingår ej som underlag för evidensgraderingen. I studien av Trichopoulou och medarbetare, som observerade en grupp män och kvinnor med typ 1- eller typ 2-diabetes under i genomsnitt 4,5 år (2–114 månader), kunde man inte påvisa något samband mellan mortalitet och konsumtionen av fisk [16]. I studien registrerades totalt

80 dödsfall bland 1 013 patienter. Power-analys avseende möjligheten att upptäcka effekter av olika livsmedel saknas. Inga resultat för insjuknande i kranskärslsjukdom redovisades.

Omättat fett

Tabell 3.3.5 Effekten av omättat fett från fisk hos personer med diabetes.

Effektmått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Död, alla orsaker	5 103 kvinnor (1 OBS ¹)	<i>RR (95% KI) jämfört med n-3, 0,04 g/dag</i>	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Dos-respons (+1) Samstämmighet (-1)
		n-3, 0,06 g/dag RR=0,77 (0,58–1,00)		
		n-3, 0,09 g/dag RR=0,76 (0,56–1,02)		
		n-3, 0,15 g/dag RR=0,77 (0,57–1,05)		
		n-3, 0,25 g/dag RR=0,63 (0,45–0,88)		
		p=0,02 för trend		
Insjuknande i kranskärslsjukdom	5 103 kvinnor (1 OBS ¹)	<i>RR (95% KI) jämfört med n-3, 0,04 g/dag</i>	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (-1)
		n-3, 0,06 g/dag RR=0,96 (0,71–1,31)		
		n-3, 0,09 g/dag RR=0,85 (0,60–1,20)		
		n-3, 0,15 g/dag RR=0,92 (0,66–1,30)		
		n-3, 0,25 g/dag RR=0,69 (0,47–1,03)		
		p=0,10 för trend		

¹ Hu 2003 [10].

OBS = Observationsstudie; RR = Relativ risk

Av 5 103 amerikanska kvinnliga sjuksköterskor med typ 2-diabetes, som följdes i upp till 16 år, dog 468 under uppföljningstiden och 362 insjuknade i kranskärslsjukdom. Risken att dö var trendmässigt lägre med ökande intag av n-3-fettsyror, beräknat utifrån patienternas rapporterade konsumtion av fisk [10]. I den högsta kvintilen var den relativa risken att dö 0,63. Sambandet förelåg efter korrektion för ett flertal potentiella förväxlingsfaktorer. Författarna vill dock inte helt utesluta möjligheten av viss kvarstående ”confounding”. På en statistiskt ej signifikant nivå fanns en tendens till lägre insjuknande i kranskärslsjukdom med ökande intag av n-3-fettsyror.

Samma forskargrupp rapporterade för en liknande, sannolikt överlappande, kohort av 5 672 kvinnliga sjuksköterskor med diabetes hur intaget av olika typer av fett korrelerade till insjuknande i hjärt-kärlsjukdom (hjärtinfarkt och stroke) [15]. I två olika statistiska modeller där fettintaget representerades som medianvärdet i kvintiler respektive som kontinuerliga variabler, iaktogs efter justeringar för förväxlingsfaktorer inga signifikanta samband mellan intag av enkelomättat fett, fleromättat fett eller förhållandet mellan fleromättat och mättat fett (P/S-kvot) och hjärt-kärlsjuklighet. På låg statistisk signifikansnivå tycktes dock risken för hjärt-kärlsjukdom ha samband med dels P/S-kvoten i båda statistiska modellerna, dels intaget av enkelomättat fett som kontinuerlig variabel. Författarna beräknade dessutom att risken för hjärt-kärlsjukdom minskade med 37 procent om 5 energiprocent (E%) mättat fett byttes ut mot motsvarande energimängd enkelomättat fett. Resultaten talar alltså inte starkt vare sig för eller emot ett verkligt samband mellan hjärt-kärlsjuklighet och intag av omättade fetter. På grund av studiens låga evidensvärde utgör den inte underlag för evidensgraderade resultat.

Ett till synes motsägelsefullt resultat erhöles för en grupp män och kvinnor med typ 1- eller typ 2-diabetes, för vilka död av alla orsaker registrerades under i genomsnitt 4,5 år (2–114 månader) [16]. Studien redovisade att fleromättade fettsyror (inte specifikt n-3-fettsyror) ökade risken att dö. Inget samband påvisades mellan enkelomättade fetter och död. Antalet dödsfall var lågt (80 personer, varav drygt hälften i hjärt-kärlsjukdom) och studien saknar power-analys. På grund av dessa dess låga studiekvalitet har studien inte utgjort underlag för evidensgraderade resultat. Insjuknandet i kranskärslsjukdom undersöktes ej i denna studie.

Tabell 3.3.6 Effekt av lågt glykemiskt index hos personer med tablett-behandlad diabetes.

Effektmått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
HbA _{1c}	210 kvinnor och män (1 RCT ¹)	Lägre HbA _{1c} efter låg-GI-diet jämfört med hög-GI-diet (-0,3%; 95% KI -0,5 till -0,2%)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
Fasteblodglukos	210 kvinnor och män (1 RCT ¹)	Lägre fasteblodglukos efter låg-GI-diet jämfört med hög-GI-diet (-0,4 mmol/L; 95% KI -0,7 till -0,03 mmol/L)*	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-2)
Serumlipider	210 kvinnor och män (1 RCT ¹)	HDL-kolesterol ökade efter låg-GI-diet (0,04 mmol/L) och minskade efter hög-GI-diet (-0,01 mmol/L)**. Ingen skillnad i total eller LDL-kolesterol, men viss förbättring i kvot mellan LDL: HDL-kolesterol till fördel för låg-GI-kost	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
C-reaktivt protein (CRP)	210 kvinnor och män (1 RCT ¹)	Ungefär lika stor sänkning av CRP efter låg-GI- och hög-GI-dieterna (-1,6 respektive 1,8 mg/L), men signifikant endast för låg-GI-dieten (p=0,02)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-2)

¹ Jenkins 2008 [4].

* Data har konverterats från mg/dl till mmol/L, genom att dividera med 18

** Data har konverterats från mg/dl till mmol/L, genom att dividera med 39.

GI = Glykemiskt index; HDL = High density lipoprotein; KI = Konfidensintervall; LDL = Low density lipoprotein; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

I en randomiserad studie lottades 210 patienter med typ 2-diabetes till kost med lågt glykemiskt index (GI \approx 70) eller kost med högt innehåll av spannmålsfibrer (GI \approx 84) [4]. Behandlingen baserades på rådgivning samt en utdelad lista med tillåtna livsmedel. Båda grupperna ombads att eliminera en rad livsmedel med högt glykemiskt index ur sin diet (t ex pannkakor, muffins, pommes frites, potatischips). I låg-GI-gruppen var den dominerande kostfibertypen lösliga fiber, från bl a baljväxter, medan den i hög-GI-gruppen bestod av olösliga kostfiber från främst vete. Mängden frukt var densamma, men typen av frukt var olika i grupperna, och intaget av nötter var högre i låg-GI gruppen. Efter sex månader hade de personer som var randomiserade till låg-GI-kosten lägre HbA_{1c}, fasteblodglukos och kvot mellan LDL- och HDL-kolesterol än personer som var randomiserade till kosten med högre GI. Låg-GI-kosten innehöll omkring 3 E% mindre kolhydrat och motsvarande mer fett samt ledde till ett något högre fiberintag än hög-GI-kosten. Effekten av låg GI-kost på HbA_{1c} och HDL-kolesterol kvarstod efter justering för kroppsvikt, kolhydrat- eller fiberintag och bedöms därför ha ett begränsat vetenskapligt underlag, trots tveksamhet gällande överförbarhet samt att bortfallet var relativt stort. Övriga parametrar bedöms ha otillräckligt vetenskapligt underlag. Här bör dock nämnas att Qi och medarbetare (2006) i en designmässigt oren studie (mellan-ting mellan tvärsnitt och prospektiv observation) rapporterat ett positivt samband mellan glykemiskt index och C-reaktivt protein (CRP) [18].

Tabell 3.3.7 Effekt av lågt glykemiskt index hos personer med kostbehandlad diabetes.

Effekt-mått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
HbA _{1c}	108 (1 RCT ¹)	Ingen effekt	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
Fasteblood-glukos	108 (1 RCT ¹)	Ökning med ca 5% efter låg-GI-diet jämfört med hög-GI-diet. Oklar signifikans	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
Serum-lipider	108 (1 RCT ¹)	Oförändrat HDL-kolesterol och oförändrad kvot av Apo B/Apo A efter både låg-GI-diet och hög-GI-diet	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
C-reaktivt protein (CRP)	108 (1 RCT ¹)	Minskning med ca 30% efter låg-GI-diet, medan en tendens till ökning efter hög-GI-diet	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)

¹ Wolever 2008 [5].

GI = Glykemiskt index; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

I en randomiserad studie jämfördes tre olika kosten för personer med kostbehandlad typ 2-diabetes [5]. Två av kosterna skilde sig med avseende på glykemiskt index (högt respektive lågt), och till dessa två behandlingsgrupper randomiserades 108 personer. Behandlingen genomfördes genom att dela ut kolhydratrika livsmedel med högt respektive lågt GI, att konsumeras i tillägg till den vanliga dieten. Vilka livsmedel det gällde är ofullständigt beskrivet, annat än att samtliga hade väldokumenterade GI-värden. De livsmedel som delades ut motsvarade 20–25 procent av det dagliga energiintaget. Dock innebar låg-GI-dieten cirka 5 E% mer

kolhydrater, och nära dubbelt så mycket fiber, som hög-GI-dieten. Efter 1 år sågs ingen skillnad i HbA_{1c} och en ökning i fastebloodglukos med cirka 5 procent efter låg-GI-diet jämfört med hög-GI-diet. Där-
emot observerades lägre plasmaglukoshalt efter måltid och lägre halt CRP i gruppen med lågt GI.

Låg glykemisk belastning

Tabell 3.3.8 Effekt av låg glykemisk belastning hos personer med kostbehandlad diabetes.

Effekt-mått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Veten-skapligt underlag	Kommentarer
HbA _{1c} (%)	162 (1 RCT ¹)	Ingen effekt	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
Fastebloodglukos	162 (1 RCT ¹)	Lägre efter låg glykemisk belastning jämfört med låg-GI-diet (ca 2%), men högre jämfört med hög-GI-diet (cirka 4%)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
Serum-lipider	162 (1 RCT ¹)	Något högre HDL-kolesterol än efter låg-GI-dieten (p<0,05)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
C-reaktivt protein	162 (1 RCT ¹)	20% högre efter låg glykemisk belastning jämfört med låg-GI diet, men 15% lägre jämfört hög-GI-diet	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Överförbarhet (-1) Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)

¹ Wolever 2008 [5].

GI = Glykemiskt index; HDL = High density lipoprotein; RCT = Ranomiserad kontrollerad undersökning

I tidigare omnämnda undersökning jämfördes tre olika kosten för personer med kostbehandlad typ 2-diabetes [5]. Två av kosterna skilde sig avseende på glykemiskt index (högt respektive lågt). En av kosterna hade istället sänkt kolhydratmängd. Syftet med den senare var att studera betydelsen av kostens glykemiska belastning, GL. Sammantaget randomiserades 162 personer till de tre dieterna. Behandlingen genomfördes genom att dela ut livsmedel med högt eller lågt GI, respektive lågt GL, att konsumeras i tillägg till den vanliga dieten. De livsmedel som delades ut i låg-GL-gruppen var oliv- och rapsbaserad olja och margarin, nötter samt ytterligare livsmedel med högt innehåll av enkelomättat fett. Fettintaget ökade med cirka 10 E%, på bekostnad av kolhydrater, jämfört med hög- och låg-GI-gruppen. Den glykemiska belastningen i de tre dieterna var 135 (hög GI), 133 (låg GI) och 110 (låg GL). Efter 1 år sågs ingen skillnad i HbA_{1c} mellan lågt GL och de två andra dieterna. HDL-kolesterol syntes öka något jämfört med låg GI-kosten. Effekten på fasteblodglukos och CRP skilde sig också från hög-GI- och låg-GI-kosternas, men inte på ett likformigt sätt trots att dessa hade likvärdigt GL. Detta talar för att effekten inte kan tillskrivas lågt GL i sig. Ingen justering för förväxlingsfaktorer i kosten, såsom skillnaden i fiberinnehåll, utfördes. Dessutom redovisas inte de statistiskt säkerställda parvisa skillnaderna mellan dieterna annat än undantagsvis.

Ytterligare en randomiserad klinisk prövning av en kost man kan kalla "lågt GL" identifierades. I studien ingick 124 patienter med typ 2-diabetes [6]. Studien jämförde en diet med 60 E% kolhydrater och 25 E% fett ("hög-GL-diet"), med en diet med 45 E% kolhydrater och 40 E% fett ("låg-GL-diet"). Båda dieterna eftersträvade energirestriktion (200–300 kcal per dag). Skillnaden i fett utgjordes av främst enkelomättat fett från olja, nötter, frön och oliver. Båda dieterna var fiberfattiga (20 gram per dag). Torkade baljväxter var exkluderade i dieten med det höga kolhydratinnehållet, vilken därmed har gemensamma drag med hög-GI-dieten i tidigare tabellerade studie av Wolever [5]. Man observerade efter 1 år likartade effekter på viktminskning (cirka 4 kg), HbA_{1c}, fasteblodglukos och HDL-kolesterol. Studien har två avgörande brister. För det första är GI inte redovisat, och exakt GL kan därför inte kalkyleras. För det andra uppgick avhoppet i låg-GL-gruppen till hela 31 procent av deltagarna, vilket var dubbelt så många som

i hög-GL-gruppen. På grund av att studien har så stora brister redan i utgångsläget gällande de aspekter som är viktiga att bedöma för låg-GL-kost, har den bedömts ha låg kvalitet och ingår därför inte i underlaget för evidensgraderade resultat.

Medelhavskost

Tabell 3.3.9 Effekt av råd om medelhavskost (jämfört med lågfettkost enligt riktlinjer från American Heart Associations) till personer med nydebuterad diabetes.

Effekt-mått	Antal personer (antal och typ av studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Glykemisk kontroll	215 (1 RCT ¹)	HbA _{1c} : -0,4% (-0,9 till -0,1) Plasmaglukos: -0,9 mmol/L (-1,6 till -0,2)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
Lipider	215 (1 RCT ¹)	HDL kolesterol: 0,02 till 0,14 mmol/L TG: -0,36 till -0,02 mmol/L	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)
Behov av oralt antidiabetikum	215 (1 RCT ¹)	HR, ojusterad: 0,63 (0,51 till 0,86) HR, justerad för vikt: 0,70 (0,59 till 0,90)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Samstämmighet (-1) Studiekvalitet (-1)

¹ Esposito 2009 [3].

HDL = High density lipoprotein; HR = Hazard ratio; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning; TG = Triglycerider

En randomiserad klinisk prövning har undersökt långtidseffekten av medelhavskost hos patienter med nydebuterad diabetes [3]. Studien bedöms ha medelhög kvalitet. Sammanlagt 215 överviktiga patienter med nydiagnostiserad typ 2-diabetes randomiserades till medelhavskost eller kontrollkost. Medelhavskosten innebar rikligt med grönsaker,

fullkornsprodukter istället för fiberfattiga alternativ, fågel och fisk istället för rött kött, samt ökad andel fett (i främsta hand enkelomättat) istället för kolhydrater. Patienterna rekommenderades 30–50 gram olivolja per dag. Medelhavskosten jämfördes med ”American Heart Association” (AHA) riktlinjer [19], alltså råd om att begränsa fettintaget (<30 E%), om att välja fullkornsprodukter istället för fiberfattiga alternativ och om att undvika sötsaker och snacks. Båda kosterna var energireducerade och grupperna uppmuntrades i samma grad till ökad fysisk aktivitet. Patienterna erbjöds råd om sin kost av dietist/nutritionist en gång per månad första året, och varannan månad påföljande år. Råden individanpassades för att uppnå målen i respektive diet baserat på kostdagböcker, som nedtecknats av deltagarna. Patienterna följdes under fyra år. Om en patient överskred en på förhand definierad gräns för blodsockerkontroll ($HbA_{1c} >7,0$ procent) sattes oral antidiabetesbehandling in. Under uppföljningstiden fick 44 procent av patienterna i medelhavskostgruppen tillägg av oral antidiabetesbehandling, jämfört med 70 procent av patienterna i AHA-gruppen. Medelhavskostgruppen erhöll också en bättre glykemisk kontroll, och något högre HDL-kolesterol och lägre triglycerider än jämförelsegruppen. Energiintag, kroppsvikt och BMI sjönk oavsett kosttyp och det var ingen signifikant skillnad mellan grupperna i dessa avseenden efter fyra år. Dock hade medelvärdet för energiintaget sjunkit 10 procent mer i medelhavskostgruppen än i jämförelsegruppen. Man justerade inte för energiintaget i den statistiska analysen, varför det inte går att avgöra vilken roll energiintaget, snarare än kosternas specifika sammansättning, spelade för skillnaderna i glykemisk kontroll, HDL-kolesterol och triglycerider. Skillnaden i behovet av oral antidiabetesbehandling var dock statistiskt säkerställd efter justering för kroppsvikt. Det finns flera metodologiska begränsningar i studien. Vi vet inte exakt vad patienterna egentligen åt eftersom råden är grovt utmejslade i metodbeskrivningen. Vi vet heller inte hur råden gavs, individuellt, i grupp, med matlagningskurs etc. Vidare var personen som tog beslut om orala antidiabetikum inte blindad mot vilken typ av kost patienten var randomiserad till. Det kan således inte helt uteslutas att man var snabbare att tillgripa läkemedelsbehandling på jämförelsegruppen.

Diskussion

Grönsaker, baljväxter och frukt

Studier talar för en primärpreventiv effekt på hjärtinfarkt vid ett högt intag av frukt och grönsaker hos personer utan diabetes [20]. I den litteratur som här identifierats fanns stöd för att personer med typ 2-diabetes med högt intag av grönsaker och baljväxter, har minskad risk att dö [11]. För varje ökning med 1 portion grönsaker om 80 gram per dag minskade risken att dö med 6 procent, och för varje ökning med 1 portion baljväxter med 20 gram per dag minskade risken att dö med 7 procent. Intaget av grönsaker varierade från cirka 250 gram till, som mest, 630 gram från lägsta till högsta kvartilen. De som åt mest hade 22 procent minskad risk att dö. Intaget av baljväxter varierade från 0 gram till cirka 30 gram från lägsta till högsta kvartilen. De i den högsta kvartilen hade 28 procent minskad risk att dö. Gruppen grönsaker inkluderade även rotfrukter.

Sannolikt förklaras sambandet mellan ökat intag av grönsaker och baljväxter och minskad dödlighet av minskad hjärt-kärl dödlighet. Mekanismen bakom nyttoeffekten av grönsaker och baljväxter vid diabetes är dock ofullständigt känd. Resultaten i den nämnda kohortstudien har inte justerats för konsumtionen av andra livsmedel än alkohol, varför det inte är säkert att de kan tillskrivas grönsaker och baljväxter i sig. Vi fann en randomiserad långtidsstudie som påvisade en ökad halt HDL-kolesterol vid ökat intag av baljväxter i kontexten låg-GI-kost [4], och en som påvisade en ökad halt HDL-kolesterol vid ökat intag av grönsaker i kontexten medelhavskost [3]. I den senare studien ökade även andelen enkelomättat fett, vilket tidigare setts öka halten HDL-kolesterol [21]. Även sänkt C-reaktivt protein har diskuterats i samband med låg-GI-kost, men det vetenskapliga underlaget är ännu för svagt för att dra några definitiva slutsatser. Glykemisk kontroll är också av betydelse för risken att insjukna i kranskärlsjukdom. Båda de randomiserade långtidsstudierna fann en gynnsam effekt på glykemisk kontroll vid diabetes, vilket dels är viktigt i sig, och dels skulle kunna bidra till den minskade hjärt-kärl dödligheten [3,4]. Ytterligare andra potentiella kardiovaskulära skyddsfaktorer som diskuterats inkluderar polyfenoler, vitaminer och mineraler. Oaktat mekanismen tycks det som om patienter med högt intag av grönsaker och baljväxter har mer

gynnsamma utfall än personer med lågt intag. Då kostvariablerna i nämnda kohortstudie justerades statistiskt för energi, är det fullt möjligt att grönsaker och baljväxter även kan ha en utspädningseffekt på energiinnehållet i kosten och således bidra till viktminskning.

Pragmatiskt betraktat torde dessa resultat utgöra en av hörnstenarna i kostråden för personer med typ 2-diabetes, exempelvis 5 portioner grönsaker per dag, och 2–3 portioner baljväxter per vecka.

Fullkorn

Fullkorn definieras normalt som en produkt för vilken ≥ 51 procent av torrvikten består av hela sädeskärnan, och för vilken vikten utgör minst 16 gram per portion. Till fullkorn räknas vanligen vete, havre, råg, majs, råg, fullkornsris, bulgur, bovete och linfrö. Popcorn kan också ingå [18].

I föreliggande litteraturgenomgång identifierades endast en studie, som dock inte fullt möter de i förväg uppsatta inklusionskriterierna [18]. Qi och medarbetare observerade att högt intag av fullkornsprodukter och kli var relaterat till minskade nivåer av systemiska inflammationsmarkörer, däribland CRP, hos kvinnor med diabetes. CRP är idag en relativt väletablerad riskfaktor för utveckling av hjärt-kärlsjukdom. Studien har emellertid en rad tillkortakommanden, såsom den korta observations-tiden med en medianobservationslängd om cirka två år. Observationsstudien är således av hypotesgenererande natur.

Nötter

Nötter har sedan länge uppmärksamats för sin potentiellt gynnsamma effekt på blodfetter, inklusive en sänkt LDL-kolesterolhalt [22,23]. På senare år har man även demonstrerat en minskad blodglukosrespons när nötter intagits tillsammans med snabbt blodsockerhöjande mat, trots att nöterna lades till testmåltiden utan att kolhydratmängden reducerades [24]. Nötter har en hög halt omättade fettsyror och låg halt mättade fettsyror. Trots att andra livsmedel som är rika på enkelomättade fettsyror, t ex olivolja, sedan länge lyfts fram i kostråd till personer med diabetes, har nötter haft en undanskymd plats. Det beror sannolikt på nöternas höga energiinnehåll. En liten portion om 30 gram (vad som

får plats i en kupad hand) motsvarar 170 kcal, alltså lika mycket energi som 3 skivor bröd (80 gram) eller 3 apelsiner (330 gram).

I litteraturgenomgången identifierades en observationsstudie som studerade effekten av att äta nötter och jordnötter hos kvinnor med typ 2-diabetes på blodfetter och kardiovaskulär risk [12]. Enligt författarna har nötter och jordnötter (en baljväxt) tillräckligt lika näringsinnehåll för att motivera att de studerades tillsammans. De patienter som åt minst fem portioner per vecka, antingen i form av nötter eller jordnötter, hade lägre kolesterolnivåer och löpte minskad risk att insjukna i allvarliga hjärthändelser, jämfört med dem som åt nötter sällan eller aldrig. En portion motsvarade 28 gram nötter, eller 16 gram (1 msk) jordnötssmör.

Resultaten är i linje med observationsstudier, som funnit minskad risk för hjärt-kärlsjukdom hos friska kvinnor [25]. Vidare är fynden i linje med medelhavskost, i vilken en positiv effekt observerats med en liten ökning i andelen enkelomättade fettsyror hos patienter med typ 2-diabetes [3]. Emellertid utgör studien ett otillräckligt vetenskapligt underlag för slutsatser om vilken nytta konsumtion av nötter och jordnötter kan ha vid diabetes. Dels är det fråga om en enstaka studie av endast medelhög vetenskaplig kvalitet, dels påvisades inget dos-responsförhållande, när resultaten korrigerades för relevanta förväxlingsfaktorer.

Fisk

Tidigare studier har påvisat en primärpreventiv effekt på hjärtinfarkter vid intag av fisk hos personer utan diabetes [26]. I den litteratur som identifierades fanns stöd för att kvinnor med typ 2-diabetes med högt intag av fisk har minskad risk för hjärt-kärlsjukdom och död oavsett orsak [10]. Risken att dö för dem som åt fisk, jämfört med dem som åt fisk sällan eller aldrig (<1 gång per vecka), minskade mer ju fler gånger per vecka man åt fisk upp till 5 gånger per vecka eller mer. De som åt mest fisk, 5 gånger per vecka eller mer, hade halverad risk att dö. Dessa kvinnor hade även 70 procent lägre risk för insjuknande i kranskärlsjukdom. En skyddande effekt sågs dock redan för de som åt fisk cirka 1 gång per vecka (cirka halverad effekt jämfört med 5 gånger per vecka).

Mekanismen för den skyddande effekten av fisk är ofullständigt känd. Innehållet av långkedjiga n-3-fettsyror kan ha en gynnsam effekt vid långvarigt intag (se nedan), även om mängderna är små. En portion lax ger cirka 5 gram fleromättade fettsyror, varav drygt 80 procent långkedjiga n-3-fettsyror. En portion torsk ger cirka 0,4 gram fleromättade fettsyror. Intaget av n-3-fettsyror kan således bli lågt för dem som enbart konsumerar fisk 1 gång per vecka. Å andra sidan kan exempelvis fiskprotein i sig ha positiva effekter på metabola riskfaktorer. Man kan heller inte helt utesluta att personer som äter fisk även kan tänkas ha en hälsosammare livsstil på andra sätt, även om man i analysen sökt justera för detta.

Resultatet att fisk tycks påverka viktiga utfall som hjärt-kärlsjuklighet och total mortalitet är viktigt att ta fasta på. Det finns inga identifierade biverkningar med att äta fisk, givet att man följer riktlinjer kring vilka typer av fisk som kan innehålla tungmetaller samt rådande information om utrotningshotade arter. Snarare finns en svensk fall-kontrollstudie som talar för att fiskprotein även kan bidra till minskad risk för mikroalbuminuri hos personer med typ 1-diabetes [27].

Att äta fisk behöver inte betyda att den bara ingår i varmrätten. I Sverige, i synnerhet, finns många möjligheter att använda fisk som pålägg, och patienter kan uppmuntras till kalla pålägg i form av variationer på exempelvis makrill, sill och lax.

Omättat fett

Till omättade fettsyror räknas enkelomättade och fleromättade. De fleromättade i sin tur delas in i n-6- och n-3-fettsyror. Källor till enkelomättade fettsyror är många (exempelvis fläsk och kyckling), men i medelhavsländerna är den dominerande källan oliver och olivolja. De långkedjiga n-6-fettsyrorna finns främst i vegetabiliska oljor, medan n-3-fettsyrorna främst finns i marina produkter, som fisk, samt i en mer kortkedjig variant i bl a rapsolja och linfrö.

Vi identifierade endast en studie av godtagbar kvalitet som hade studerat långtidseffekterna av omättade fettsyror hos personer med diabetes [10]. Studien hade omräknat fiskintag till intag av långkedjiga n-3-fettsyror,

och fann ett dos-responssamband mellan intaget av n-3-fettsyror från fisk och totalmortalitet. Det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att bedöma om den minskade mortaliteten var kopplad till en minskad kranskärslsjuklighet. Tidigare studier har påvisat att n-3-fettsyror kan sänka koncentrationen av serumtriglycerider, samt har en antikoagulatorisk och antitrombotisk effekt. Vidare har n-3-fettsyror visats minska arytmier [28] och förbättra graden av endotelfunktion [29]. De doser som uppvisade en skyddande effekt mot totalmortalitet i studien var låga, upp till 0,25 gram per dag. I huvudsak stödjer resultaten ovanstående slutsatser angående fiskintag, och ger inte anledning att specifikt rekommendera n-3-fettsyror i sig.

Glykemiskt index

Glykemiskt index, GI, har blivit relativt vedertaget i behandlingen av diabetes. Å den ena sidan har livsmedel med lågt GI en gynnsam effekt på blodglukos i direkt anslutning till måltiden (2 timmar) per definition [17]. Å andra sidan är det tveksamt om GI korrelerar med storleken på blodglukosresponsen om måltiden även ändras med avseende på andra kostfaktorer (t ex mängden energi, fett, protein, syror eller mjölkprotein) [30]. Således är det viktigt att det vetenskapliga underlaget baseras på hela kosten, under verklighetsanpassande förhållanden, och att observationerna sker över längre tid.

Två randomiserade kliniska prövningar av kost med lågt glykemiskt index identifierades [4,5]. De två studierna fick tillsynes motsägelsefulla resultat på HbA_{1c}. Den ena, en 6 månader lång studie av tablettbehandlade patienter, observerade en sänkning av HbA_{1c} [4]. Den andra, en ettårsstudie av kostbehandlade patienter, observerade ingen förbättring i HbA_{1c} [5]. Vidare påvisade den första studien en positiv effekt på HDL-kolesterol, något som inte observerades i den senare studien. Både dosen och behandlingsdurationen varierade i de studier som identifierats. De tablettbehandlade personerna fick mer omfattande kostråd, 40 procent av det de ått kontrollerades mot 20–25 procent i den andra studien, vilket även ledde till att den förra studien lyckades sänka GI i högre grad (14 enheter) än den senare (8 enheter). Båda studierna observerade, tillsynes, en sänkning i HbA_{1c} vid 6 månader,

men effekten försvann i slutet av året i den studie som hade uppföljning i 1 år.

Ett antal förväxlingsfaktorer kan ha inverkat på resultaten. I den ena studien hade man minskat intaget av kolhydrater i låg-GI-gruppen och observerade i samband med detta sänkt HbA_{1c} och ökat HDL-kolesterol [4]. I den andra studien ökade istället kolhydratintaget i låg-GI-gruppen och man fann ett oförändrat HbA_{1c} och HDL-kolesterol [5]. I den senare studien gjordes inga justeringar för förändringar i kolhydratintag. Den studie som observerade sänkt HbA_{1c} och ökat HDL-kolesterol använde sig dessutom av nötter i låg-GI-kosten. Nötter i samband med en måltid har, som tidigare nämnts, visats ge ett lägre postprandiellt blodsocker [22–24]. Detta kan således ha haft en betydelse utöver effekten av GI i sig. Båda studierna använde torkade baljväxter som ett av redskapen för att sänka GI.

Vi kan således inte ge stöd till den Cochranerapport som rapporterade positiva effekter av lågt GI hos personer med diabetes [31]. Orsaken till denna diskrepans är bl a att Cochranerapporten inkluderade både kort- och långtidsstudier, vilket även belyses som en brist i nämnda rapport. Området lider även av en påtaglig brist på väldefinierade låg-GI-program. Eftersom det finns en påtaglig heterogenitet vad gäller långtidseffekter på glykemisk kontroll, som det inte står att finna någon god förklaring till, anser vi inte att underlaget håller för någon säker slutsats avseende glykemisk kontroll. Samtidigt finns det heller inga indikationer på att baljväxter, som är en av de aktiva komponenterna i låg-GI-kost, skulle vara ogynnsamma vid diabetes. Snarare finns epidemiologiskt stöd för att gruppen baljväxter kan vara gynnsam för att förebygga kärlsjukdom vid typ 2-diabetes (se Avsnittet ”grönsaker, baljväxter och frukt”).

Glykemisk belastning

Begreppet sänkt glykemisk belastning (”glycemic load”, GL) fokuserar huvudsakligen på sammansättningen av makronutrientier (kolhydrater, fett och protein), och används ofta synonymt med sänkt kolhydratintag (ofta <50 E% kolhydrater). Dock kan även ett lågt GI vara en del av låg-GL-konceptet. En måttlig restriktion av kolhydrater har föreslagits förbättra glykemisk kontroll och mönstret av serumlipider. En

måttlig restriktion av kolhydrater var även en av nyckelkomponenterna i den tidigare beskrivna studien av medelhavskost (se avsnittet om medelhavskost).

I den identifierade litteraturen kunde vi inte finna stöd för en positiv effekt av låg glykemisk belastning i sig [5,6]. De kostförändringar som är representerade i de två senare studierna innebär det för medelhavskosten typiska utbytet av kolhydrater mot enkelomättade fetter, vilket är relativt välstuderat i korttidsstudier [21]. Kostförändringen skedde genom ökat intag av olivolja, rapsbaserade margariner och nötter och frön. Dock hade den ena studien för stort frånfall i gruppen med låg glykemisk belastning för att kunna dra några slutsatser om kostens effekt [6]. Den andra studien innehöll oklara resultsredovisningar och justerade inte för viktiga förväxlingsfaktorer [5]. Några slutsatser om effekten av låg glykemisk belastning kan därför inte dras.

Medelhavskost

Ett stort antal studier har undersökt sambandet mellan medelhavskost och hjärt-kärlsjukdom primär- och sekundärpreventivt [32]. Dock har få långtidsstudier fokuserat på effekten av hela kosten av medelhavstyp specifikt hos personer med diabetes. Vi fann en randomiserad studie, med en duration på fyra år [3]. Studien är genomförd på personer med nydebuterad typ 2-diabetes. Studien rapporterar att råd om medelhavskost gav ett minskat behov av oral antidiabetesbehandling och att patienterna, trots sin lägre grad av medicinering, hade bättre glykemisk kontroll än vid fiberrik och fettfattig kost. Studien fann också en liten men statistiskt säkerställd ökning i HDL-kolesterol och en minskning i serumtriglycerider.

Resultaten förespråkar en ökad konsumtion av fisk, fågel, grönsaker, baljväxter och fullkornsprodukter, samt tillsats av 30–50 gram olivolja per dag. Att reproducera de positiva effekterna kräver dock viss eftertanke. Framför allt är ett ökat intag av enkelomättade fetter (8–10 E%) på bekostnad av kolhydrater inte helt okontroversiellt. Två frågor är viktiga att lyfta:

1. Vad händer med kroppsvikten vid ett ökat fettintag?
2. Vilka kolhydratrika livsmedel är det som byts ut mot enkelomättat fett?

1) Resultaten talar för att medelhavskosten ger samma viktreduktion som lågfettkost. En korttidsstudie, som inte ingår i detta underlag, fann tvärtom ett ökat energiintag vid obegränsat intag av en fetare kost [33]. I samband med detta uteblev effekterna på blodlipider och glykemisk kontroll. Det är tänkbart, således, att kontroll av energiintaget är av kritisk betydelse i detta sammanhang. En hög halt grönsaker är förenat med lägre energiintag och lägre vikt [34,35]. Pragmatiskt betraktat kan därför en hög konsumtion av grönsaker vara av avgörande betydelse för möjligheten att erhålla en positiv effekt på metabol kontroll.

2) I den aktuella studien [3], såväl som i tidigare korttidsstudier [21], finns oklarheter kring vilken typ av kolhydrater som byts ut mot enkelomättat fett, snabba eller långsamma. Valet av kolhydratrika livsmedel kan antas ha stora effekter för de slutsatser som dras. Vidare var det oklart beskrivet om medelhavskosten innehöll mer baljväxter än kontrollkosten. En korttidsstudie fann att en kost rik på livsmedel med lågt glykemiskt index, inklusive baljväxter, medförde lägre glukos- och insulinivåer och lägre triglycerider efter måltid, jämfört med en kost rik på enkelomättat fett [36]. Långtidsstudier av baljväxter jämfört med olivolja kan således komma att addera ny, viktig kunskap om den optimala sammansättningen på medelhavskosten.

Sammanfattningsvis finns det stöd för att ökad konsumtion av fisk, fågel, grönsaker, baljväxter och fullkornsprodukter tillsammans med ökad andel av energiintaget från olivolja medför förbättrad glykemisk kontroll hos personer med nydebuterad typ 2-diabetes, detta under förutsättning att man uppnår samma viktreduktion som med fiberrik och fettsnål mat. Resultaten av den randomiserade studien är dock av ringa relevans för den breda diabetespopulationen, då inga personer med oral antidiabetesbehandling eller insulinbehandling ingick [3]. En mer konkret beskrivning av exakt vilka komponenter som bör ingå för optimal effekt på kardiometabol risk hos svenska patienter, är ytter-

ligare ett viktigt forskningsområde. Vidare är effekten av medelhavskost ofullständigt belyst hos personer med typ 1-diabetes.

Övergripande reflektion

Vad har vi lärt oss om livsmedel och kostmönster hos patienter med diabetes? Vi fann underlag för att grönsaker, baljväxter och fisk har gynnsamma effekter hos personer med diabetes. Rikliga mängder av dessa livsmedel tycks medföra en minskad risk att dö. Nyttan av fisk är dock enbart studerad hos kvinnor. Medelhavskost, inklusive ökad andel av energiintaget från enkelomättade fettsyror, tycks även medföra förbättrad glykemisk kontroll. Detta dock under förutsättning att man uppnår samma viktkontroll som med fiberrik och fettsnål mat. Fullkornsprodukter angavs vara en del i denna medelhavskost, men vi fann ingen rent prospektiv studie av fullkornsprodukter i sig. Ett mellanting mellan tvärsnittsstudie och prospektiv observationsstudie handlade enbart om effekter på surrogatfaktorer i form av inflammatoriska markörer [18]. Vi kan således inte uttala oss om den övergripande nyttan av detta specifika råd.

Det krävs bekräftande studier för att styrka de fynd vi fann avseende effekterna av enskilda livsmedel på mortalitet och morbiditet. Framför allt saknas det i vissa fall helt studier på män. Det behövs jämförande studier av enkelomättade fettsyror och baljväxter, samt baljväxter jämfört med fullkornsprodukter, eftersom den optimala fördelningen mellan dessa inte har framkommit i litteraturen.

Trots ovan nämnda tillkortakommanden, tycks det ändå lämpligt att omsätta dessa kunskaper i den praktiska kostrådgivningen. Dels har det inte identifierats några uppenbara risker eller biverkningar med medelhavskost, och dels är kosten i stort förenlig med rekommendationerna om diabeteskost från 2004 ”Diabetes and Nutrition Study Group” (DNSG). Det är dock viktigt att beakta att man rör sig i en relativt odefinierad zon vad gäller de exakta mängderna av respektive livsmedel, samt att vissa subgrupper med diabetes (särskilt typ 1-diabetes) helt saknas i underlaget. Mer forskning är uppenbarligen motiverad.

Table 3.3.10 Food and food patterns in persons with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Pan 1997 [1] China	RCT 110 660 inhabitants in the city of Da Qing screened for IGT and type 2 diabetes. Among those meeting WHO criteria for IGT, 577 patients agreed to diet intervention for 6 years	<u>Baseline characteristics (mean ± SD, n=530)</u> Age: 45.0±9.1 years 53% women/47% men BMI: 25.8±3.8 kg/m ² FPG: 5.59±0.81 mmol/L	33 clinics randomized to intervention on their patients according to 4 protocols: 1) Diet (n=130): 55–65% CHO, 25–30% fat, 10–15% protein. Advice for caloric consumption and daily quantities of cereals, vegetables, meat, milk and oils 2) Exercise (n=141): Advice for increasing leisure physical exercise 3) Diet-plus-exercise (n=126): Counseling as in both groups 1) and 2) 4) Control (n=133): No individual group counseling. General information about diabetes, IGT, diet, and physical activity Of the initial 577 patients, 7 refused follow-up, 29 left Da Qing, 11 died	FFQ and interviews at baseline and thrice thereafter at 2-years intervals Compliance with the intervention regimen was discussed with nurses and clinical staff every 3 months	Cumulative incidence (%) of diabetes at 6 years in the 4 groups were: 43.8 (diet), 41.1 (exercise), 46.0 (diet-plus-exercise), and 67.7 (control) In a proportional hazards analysis adjusted for differences in baseline BMI and FPG, the interventions were associated with the following reductions in the risk of developing diabetes: 31% (diet; p<0.03), 46% (exercise, p<0.0005), and 42% (diet-plus-exercise, p<0.005) No demonstrable difference between control and intervention diets with regard to their % contents of CHO, fat, and protein, neither at baseline nor after 6 years	Low Because diets were poorly defined, no conclusion is warranted concerning specific components

The table continues on the next page

Table 3.3.10 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Lecomte 2007 [2] France	Prospective cohort study Patients discovered to have IFG (FPG 6.1–6.9 mmol/L) during health screening were followed up after 5 years	100% men <i>Mean values at baseline:</i> Age: 44.5 years BMI: 26.4 kg/m ² FPG: 6.36 mmol/L	No intervention stated Among 4 532 men found to have IFG, 743 were re-examined 5 years later Drop outs were 2.7 years older than men followed up, but not different with regard to FPG, BMI, lipids or blood pressure at baseline	FFQ at baseline Models adjusted for age, BMI, TG, glucose	At follow-up, 17% of the men were diabetic, 39% had IFG, and 44% had normal FPG The strongest predictors for becoming diabetic were: family history (OR 4.2), FPG ≥6.7 mmol/L (OR 3.8), and BMI ≥25 kg/m ² (OR 3.4) Among dietary factors, only no daily dairy products (OR 1.86) and low or moderate alcohol intake (OR 0.66) were significantly associated with diabetes after adjustment for family history, BMI, TG, and glucose at baseline High alcohol intake was significantly associated with diabetes after adjustment for BMI, TG, and glucose at baseline	Moderate Crude measure of alcohol intake (≤0.5 litre wine or beer per day and <4 cocktails/spirits per week) No analysis of any correlation between dairy products and alcohol. No correction for socioeconomic status. No power analysis

BMI = Body mass index; CHO = Carbohydrate; FFQ = Food Frequency Questionnaire; FPG = Fasting plasma glucose; IFG = Impaired fasting glucose; IGT = Impaired glucose tolerance; n = number; OR = Odds ratio; RCT = Randomised controlled trial; SD = Standard deviation; TG = Triglycerides

Table 3.3.11 Food and food patterns in persons with diabetes
(Intervention studies).

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Brehm 2009 [6] USA	RCT. ITT. Outpatients in research center. 1 year	Type 2 diabetes 78 women/46 men Not on insulin, lipid lowering drugs (other than statins), corticos- teroids or weight loss drugs BMI: 35.9±0.3 kg/m ² Age: 56.5±0.8 years (range 38–78) HbA _{1c} : 7.3±0.1%	Two parallel groups with individual meal plans based on 200–300 kcal/day less than calculated daily caloric requirement <i>I (high-MUFA group)</i> Less starchy food, fruit and meat/meat substitutes, more fat (canola, olive, avocado), more beans, legumes and nuts <i>C (high-CHO group)</i> More starchy food, fruit and meat/meat substitutes, less fat, no beans or legumes or nuts n at baseline=124 Drop out: 26% (I: 31%, C: 16%)	3-day food record at baseline, 4, 8 and 12 months <i>Differences according to 3-day food records</i> I: More oil, nuts, seeds and olives. 38 E% fat (MUFA 14 E%), 46 E% CHO C: More low-fat products. 28 E% fat (MUFA 8 E%), 54 E% CHO PUFA higher in I than C. No difference for protein, saturated fat, or cholesterol (data not published). GI not calculated	<i>No difference between groups for any of the following parameters</i> Body weight HbA _{1c} HDL-C Blood pressure Fasting glucose Fasting insulin ANOVA (time×treatment interaction) – data for differences not available No reported side-effects Adherence ratings reported to be similar for I and C	Low Randomisation technique and change in medications not described Larger drop out rate in high-MUFA group

The table continues on the next page

Table 3.3.11 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Esposito 2009 [3] Italy	RCT. Single center, teaching hospital, out patients 4 years	Newly diagnosed type 2 diabetes 50% women/50% men Age: 52±11 years BW: 86±10 kg BMI: 30±3.5 kg/m ² HbA _{1c} : 7.7±0.9% FPG: 8.9±1.9 mmol/L	<u>1) Mediterranean-style diet (MED)</u> Vegetables, whole grain, poultry, fish. Low in red meat. CHO: ≤50 E% Fat: ≥30 E%, 30–50 g olive oil. Energy intake: ≤1 800 kcal for men, ≤1 500 kcal for women. n=108 at baseline. 10 drop outs in 4 years <u>2) Low-fat diet (LF), based on American Heart Association guidelines</u> Whole grain. Restricted additional fat, sweets, high-fat snacks. Fat: ≤30 E%, SF ≤10 E%, Energy intake: ≤1 800 kcal for men, ≤1 500 kcal for women. n=107 at baseline. 10 drop outs in 4 years	Diet diaries after instruction. Reviewed by nutritionist/dietician monthly (first year) or bimonthly	<u>Primary trial outcome</u> = number of patients on anti-hyperglycemic drug therapy (HbA _{1c} >7%) after 4 years: MED: 44%, LF: 70% (p<0.001) <u>Secondary trial outcomes</u> Change after 4 years, difference MED–LF, 95% CI HbA _{1c} : –0.9 to –0.1% PG: –1.6 to –0.2 mmol/L HDL cholesterol: 0.02 to 0.14 mmol/L TG: –0.36 to –0.02 mmol/L Total cholesterol, systolic and diastolic blood pressure not significantly different between MED and LF diets Total energy intake, kcal/day: –109 to 35	Moderate Intense and frequent diet information Compliance with diet not reported. Results adjusted for BW but not for energy intake

The table continues on the next page

Table 3.3.11 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Giacco 2000 [9] Italy	RCT. ITT. Outpatients in research center 24 weeks (6 months), including 4-week run- in on baseline diet	Type 1 diabetes 21 women/33 men BMI: 23.9±0.6 kg/m ² Age: 28.2±9.5 years On insulin, ≥2 injections/day. No renal failure, liver disease or symptomatic CHD. Mean diabetes duration 10.3±6.3 years HbA _{1c} : 8.8±1.4%	Two parallel groups with differing meal prescriptions <u>I (high-fibre group)</u> Fibre 50 g, GI 70. Food advice: 1 serving legu- mes/day, 3 servings high-fibre fruit/day, 2 servings high-fibre vegetables/day <u>C (low-fibre group)</u> Fibre 15 g, GI 90. Food advice: Limit consump- tion of food groups above (I). Choose fibre depleted fruits and vegetables, including fruit juice Diets designed to be weight- maintaining and identical in macronutrients 63 patients at baseline 9 drop outs (I: 9%, C: 19%) Non-compliant: n=8 Efficacy study: n=46	7-day food record at baseline and each month prior to visit with study dietitian <u>Criteria for poor compliance</u> <u>High-fibre group</u> Fibre: <30 g/day CHO: <45 E% <u>Low-fibre group</u> Fibre: >20 g/day CHO: <45 E%	<u>1) ITT analysis</u> Significant less hypoglycemic events (per patient per month) in I (0.73±0.7) than in C (1.5±1.2) No difference for HbA _{1c} (8.8±1.0 vs 9.1±1.3%) BW, total-C, HDL-C, TG, insulin dose <u>2) Efficacy analysis based on 75 and 71% of the patients in I vs C, respectively</u> Significant less hypoglycemic events in I (0.8±0.7) than in C (1.7±1.2) Significant lower HbA _{1c} in I (8.6±0.9%) than in C (9.1±1.4%). No difference for BW, total-C, HDL-C, TG, insulin dose Both ITT and efficacy analysis showed significant reductions in 8 hours glucose (day profile), supporting improved control of glycemia	Low Small trial with power to detect difference in HbA _{1c} of 0.5 units (%) Randomisation, medica- tion (acarbose), and compliance not well described

The table continues on the next page

Table 3.3.11 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Houtsmuller 1980 [7] The Netherlands	RCT Outpatients followed for 5 years	Newly diagnosed type 2 diabetes At baseline: n=102; after 5 years n=96 46% women/54% men At baseline, mild retinopathy in 25% of patients Age, BMI, HbA _{1c} , FPG not stated	102 patients matched in pairs for age, sex, BW, retino- pathy, GTT, serum insulin, lipids, heredity, smoking, and therapy, and randomised into two diet treatment groups (E%) 1) 50 CHO, 35 SF, 15 protein 2) 45 CHO, 40 fat (1/3 linoleic acid), 15 protein 4 times more linoleic acid in diet 2 than in diet 1 50 "normal subjects" as controls 2 men + 1 female on diet 1 died; 3 other drop outs not specified	S-cholesteryl linoleate measured every 3 month	<u>Microangiopathy</u> Significantly (p<0.001) less retinopathy on diet 2 (32% of women; 27% of men) than on diet 1 (55% of women, 62% of men) Strong inverse correlation between progression of retinopathy and S-chole- steryl linoleate <u>Macroangiopathy</u> Significantly (p<0.025) less cardiac ischemia on diet 2 (2 women, 3 men) than on diet 1 (7 women, 11 men) <u>GTT and S-insulin</u> No difference between diets in men. Improved GTT and S-insulin on diet 2 in women	Low Recruitment and basal characteristics of patients poorly described. Diets poorly described

The table continues on the next page

Table 3.3.11 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Howard-Williams 1985 [8] United Kingdom	RCT Outpatients at Radcliffe Infirmary Diabetic Clinic 6–8 years follow-up	1973–1976: 250 patients at baseline 1982: 149 patients reviewed for retinopathy, 1 not reviewable because of cataract, 100 not attending <u>Baseline characteristics of 149 reviewed patients</u> Age: 57.8±0.8 years 55% men BMI: 27.7± 0.5 FPG: 11.8±0.33 mmol/L Without retinopathy at diagnosis: n=136 Baseline data not stated for diet treatment groups separately	Patients randomised to two groups <u>Low-CHO</u> 1 500 kcal/day, 40% CHO, 20% protein, 28% SF + MUFA, 12% PUFA, P/S fat ratio: 0.5 <u>Modified-fat</u> 1 500 kcal/day, 54% CHO, 20% protein, 10% SF + MUFA, 16% PUFA, P/S fat ratio: 1.7 After 6–8 years there were 79 pat on low-CHO and 70 on modified-fat. Drop out rate approximately 40%. Compared with reviewed patients, non-attenders were younger with higher BMI and longer symptom history	Interview by dietician Measurement of fatty acid composition in blood	Patients divided into compliers and non-compliers depending on dietician's judgement upon interview. Modified-fat compliers tended to have retinopathy less often than low-CHO compliers or non-compliers (not significant) Poorly controlled patients (HbA _{1c} >8%) with cholesterol ester linoleate <50% had a greater frequency of retinopathy than other patients. In better controlled patients (HbA _{1c} <8%), linoleic acid did not to influence the frequency of retinopathy	Low Randomisation procedure poorly described. High drop out rate. Food registration by interview only

The table continues on the next page

Table 3.3.11 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Jenkins 2008 [4] Canada	RCT ITT Patients and intervening dieticians not blinded. Technical analytical staff blinded. Outpatients, observed 7 times at specialist center during follow-up for 6 months	Type 2 diabetes with 6.5–8.0% HbA _{1c} at baseline; not on acar- bose; free from clinically significant cardiovascular, renal, or liver disease; not on treatment for cancer 39% women/41% men in both treatment groups (high-cereal fibre and low-GI) Age and BMI (mean ± SD) in the two groups: 61±9 and 60±10 years; 31.2±5.8 and 30.6±6.0kg/m ²	Parallel groups with specified meal schemes <u>High-cereal fibre diet</u> Emphasizing whole grain, brown rice, potatoes with skins, tropical fruits. n=104 at baseline, 28% total drop out after randomisa- tion, 23% after commencing treatment <u>Low-GI</u> Emphasizing low-GI bread and cereals, pasta, parboiled rice, beans, lentils, nuts, temperate fruits. n=106 at baseline, 25% total drop out after randomisa- tion, 19% after commencing treatment	7-days diet records completed by patients Records repeated before each of 7 center visits Diets assessed for macro- nutrients, fatty acids, chole- sterol, fibre, and GI by com- puter program based on US Dept of Agriculture data and international GI tables 11% in the low-GI group and 14% in the high-cereal fibre group estimated as poor adherents to diets	<u>HbA_{1c}</u> (p<0.001) and <u>fasting glucose</u> (p<0.02) decreased more in low-GI (–0.50% absolute. units; –11.1 mg/dL) than in high-cereal fibre (–0.18%; –4.4 mg/dL) group. The HbA _{1c} decrease in low-GI remained after controlling for BW (p=0.002), fibre (p<0.001), or CHO (p<0.001) <u>HDL-C</u> increased 1.7 mg/dl in low-GI and decreased –0.2 mg/dl in high-cereal fibre group (p=0.005 for difference between groups) <u>C-reactive protein</u> decreased –1.6 mg/L (p=0.02) in low- GI group, not significantly different from that in high- cereal fibre group No treatment difference between groups for total cholesterol, LDL-C, TG, blood pressure, BW. No serious adverse effects. Hypoglycemia in 6 low-GI patients	Moderate Randomisation technique not well described

The table continues on the next page

Table 3.3.11 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Wolever 2008 [5] Canada	Multicenter RCT Not blinded to dietitians. Other blinding not stated. Outpatients visiting 6 centers every 4 week Primary effect: HbA _{1c} Secondary effects: blood glucose, lipids, CRP	Type 2 diabetes managed on diet alone With: HbA _{1c} ≤130% of "upper limit of normal" and BMI 24–40 kg/m ² Without : stroke, myocardial infarc- tion, major surgery last 6 months, major disability, oral steroids, substance or alcohol abuse Age: 35–75 years 54% women/46% men	Exchange of diet items for choices of listed key foods <u>High-GI diet (n=52)</u> Drop outs: 21–31% Energy intake: 1 890±48 (SEM) kcal/day CHO: 46.5±0.9 E% GI: 63.2±0.4% HbA _{1c} at baseline: 6.2±1.0% <u>Low-GI diet (n=56)</u> Drop outs: 20–32% Energy intake: (SEM) 1 800±50 kcal/day CHO: 51.9±0.9 E% GI: 55.1±0.4% HbA _{1c} at baseline: 6.2±0.8% <u>Low-CHO diet (n=54)</u> Drop outs: 19–24% Energy intake: (SEM) 2 020±57 kcal/day CHO: 39.3±0.7 E% GI: 59.4±0.4% HbA _{1c} at baseline: 6.1±0.9%	Daily key food records reviewed every 4 week by dietician 3-day food records at 1, 3, 6, 9, and 12 months Compositions assessed by in-house program and nutrient database	<u>Primary effect</u> No effect of diet on HbA _{1c} <u>Secondary effects</u> Plasma glucose 2-hour post-OGTT (75 g) differed significantly between diets and interacted significantly with follow-up time. Lowest 12-month values in low-GI group At 12 months, FPG lowest in high-GI group Significant difference between diets (no time interaction) for HDL-C (low-GI lowest), TG (low-CHO lowest), apolipoprotein A1 (low-GI lowest) CRP significantly lower after low-GI than after high-GI diet	Moderate study quality for primary end point Low study quality for secondary end points Moderate HbA _{1c} values already at baseline CRP unbalanced at baseline

ANOVA = Analysis of variance; BMI = Body mass index; BW = Body weight; C = Control; CHD = Coronary heart disease; CHO = Carbohydrate; CI = Confidence interval; CRP = C-reactive protein; tFPG = Fasting plasma glucose; GI = Glycemic index; GTT = Glucose tolerance test; HDL-C = High density lipoprotein; I = Intervention; IFG = Impaired fasting glucose; ITT = Intention-to-treat; LDL-C = Low density lipoprotein; LF = Low fat; MED = Mediterranean diet; MUFA = Monounsaturated fatty acids; OGTT = Oral glucose tolerance test; PG = Plasma glucose; PUFA = Polyunsaturated fatty acids; RCT = Randomised controlled trial; SEM = Standard of mean; SF = Saturated fatty acids; TG = Triglycerids

Table 3.3.12 Food and food patterns in persons with diabetes (observation studies).

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/ other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Hu 2003 [10] USA	Prospective cohort study <i>End points</i> CHD incidence and all-cause mortality 1980–1996 Subcohort of Nurses' Health Study; recruited during 1976–1994 16 years follow-up	Type 2 diabetes; only women Age, BMI, HbA _{1c} , FPG not stated for complete cohort <i>For 1 097 patients recruited in 1980</i> Mean age: 48 years Mean BMI: 28,1 kg/m ²	Food ad libitum. Cohort (5 103 women at baseline) divided in 5 groups reflecting intake of fish or ω-3 FA. Group sizes given in person-years (py), not number of patients. Drop out rate not stated <i>Fish <1/month</i> 41 CHD/3 170 py 48 deaths/3 209 py <i>Fish 1–3/months</i> 92 CHD/11 685 py 114 deaths/11 784 py <i>Fish 1/week</i> 161 CHD/21 705 py 219 deaths/21 837 py <i>Fish 2–4/week</i> 52 CHD/6 495 py 60 deaths/6 554 py <i>Fish >5/week</i> 16 CHD/2 790 py 27 deaths/2 808 py	Repeated food questionnaires 1980, 1984, 1986, 1990, 1994. Daily intake of nutrients calculated from frequency and content of each item, and totaling over items Intake of long-chain ω-3 FA computed with a view to fish species differences Computed ω-3 intake correlated with EPA in adipose tissue Adjustments for several life style, dietary and clinical variables	<u>RR (95% CI) of CHD or death compared with:</u> "Fish <1/week" or "ω-3, 0.04 g/day", and adjusted for age, smoking, life-style and dietary risk factors <u>Fish 1–3/months</u> CHD: 0.70 (0.48–1.03) Death: 0.75 (0.53–1.07) <u>Fish 1/week</u> CHD: 0.60 (0.42–0.85) Death: 0.66 (0.48–0.92) <u>Fish 2–4/week</u> CHD: 0.64 (0.42–0.99) Death: 0.67 (0.45–1.01) <u>Fish >5/week</u> CHD: 0.36 (0.20–0.66) Death: 0.48 (0.29–0.80) Trend in fish intake data: p=0.002 (CHD) or 0.005 (death)	High Fish and ω-3 intake groups unbalanced in many variables. Residual confounding not excluded ω-3 data reported in a separate table below

The table continues on the next page

Table 3.3.12 continued

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/ other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Hu 2003 [10] USA (Continued)	Prospective cohort study <i>End points</i> CHD incidence and all-cause mortality 1980–1996 Subcohort of Nurses' Health Study; recruited during 1976–1994 16 years follow-up	Type 2 diabetes; only women Age, BMI, HbA _{1c} , FPG not stated for complete cohort <i>For 1 097 patients recruited in 1980</i> Mean age: 48 years Mean BMI: 28.1 kg/m ²	Food ad libitum. Cohort (5 103 women at baseline) divided in 5 groups reflecting intake of fish or ω-3 FA. Group sizes given in person-years (py), not number of patients. Drop out rate not stated <i>ω-3, 0.04 (median) g/day</i> 56 CHD/7 421 py 77 deaths/7 475 py <i>ω-3, 0.06 g/day</i> 113 CHD/11 822 py 131 deaths/11 924 py <i>ω-3, 0.09 g/day</i> 77 CHD/10 334 py 101 deaths/10 420 py <i>ω-3, 0.15 g/day</i> 67 CHD/8 462 py 87 deaths/8 515 py <i>ω-3, 0.25 g/day</i> 49 CHD/7 806 py 72 deaths/7 857 py	Repeated food questionnaires 1980, 1984, 1986, 1990, 1994. Daily intake of nutrients calculated from frequency and content of each item, and totaling over items Intake of long-chain ω-3 FA computed with a view to fish species differences Computed ω-3 intake correlated with EPA in adipose tissue Adjustments for several life style, dietary and clinical variables	<u>RR (95 % CI) of CHD or death compared with: "Fish <1/week" or "ω-3, 0.04 g/day", and adjusted for age, smoking, life-style and dietary risk factors</u> <i>ω-3, 0.06 g/day</i> CHD: 0.96 (0.71–1.31) Death: 0.77 (0.58–1.00) <i>ω-3, 0.09 g/day</i> CHD: 0.85 (0.60–1.20) Death: 0.76 (0.56–1.02) <i>ω-3, 0.15 g/day</i> CHD: 0.92 (0.66–1.30) Death: 0.77 (0.57–1.05) <i>ω-3, 0.25 g/day</i> CHD: 0.69 (0.47–1.03) Death: 0.63 (0.45–0.88) Trend in ω-3 intake data: p=0.10 (CHD) or 0.02 (death)	High Fish and ω-3 intake groups unbalanced in many variables. Residual confounding not excluded Fish data reported in a separate table above

The table continues on the next page

Table 3.3.12 continued

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/ other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Kalkwarf 2001 [13] USA	Prospective cohort study The Diabetes in Pregnancy Program	Pregnant women with type 1 diabetes. Age: 26±5 years Pre-pregnancy BMI: 23±4kg/m ² HbA _{1c} : 8.6% FPG: 6.8 mmol/L Mean gestation length at enrollment: 9.1±5.3 weeks At time of diagnosis 49% had hypertension, 21% renal disease, 13% eye disease, and 9% were on thyroid medication	No intervention. Self-selected exposure to total, water soluble and insoluble fibre n=97–141, depending on variables studied No drop outs No outcome events Outcome measures: Insulin dose, pre-meal glucose, HbA _{1c}	3-day food record 69 women provided one food record each trimester (in total 3). 72 women provided at least 1 food record during pregnancy Adjustments for total energy and CHO intake, BVV, renal and thyroid disease, disease duration, renal disease, type of insulin, year of study	Negative correlation between insulin dose and water soluble fibre in <u>1) Unadjusted statistical model</u> r= -0.22 (p=0.02) in 2nd trimester r= -0.21 (p=0.07) in 3rd trimester <u>2) Model adjusted for confounders</u> r= -0.21 (p=0.03) in 2nd trimester; r= -0.08 (p=0.48) in 3rd trimester In 2nd and 3rd trimesters, insulin requirements associated with a high total fibre intake (20.5 g/day) were 16–18% lower than for a low fibre intake (8.1 g/day). Pre-meal blood glucose and HbA _{1c} were not associated with fibre intake	Low Potential confounders such as smoking and physical activity not considered Suboptimal precision in estimation and timing of correlated data

The table continues on the next page

Table 3.3.12 continued

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/ other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Li 2009 [12] USA	Prospective cohort study <i>End points</i> Total CVD and MI alone Subcohort of Nurses' Health Study; recruited during 1980–2002	Type 2 diabetic women without CVD or cancer at entry Mean age: 57 years Mean BMI: 29.8 kg/m ²	Food ad libitum. Cohort of 6 309 patients divided in 4 groups reflecting frequency of servings of nuts or peanut butter (1 serving=16 g of nuts or 28 g of peanut butter): <i>Almost never</i> 613 <i>1–3 servings/month to 1 serving/week</i> 2 275 <i>2–4 servings/week</i> 2 725 <i>≥5 servings/week</i> 696	Repeated food questionnaires 1980, 1984, 1986, 1990, 1994, 1998 Adjustments for several life style, dietary and clinical variables	634 cases of CVD <i>RR (95% CI) of total CVD or MI alone compared with: "Almost never" and adjusted for age, BMI, physical activity, alcohol consumption, family history of MI, hormone use and menopausal status, smoking, aspirin intake, duration of diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, total energy intake, cereal fibre, glycemic load, saturated fat, and trans fat</i> <i>1–3 servings/month to 1 serving/week</i> CVD: 0.72 (0.50, –1.02) MI: 0.63 (0.41, –0.96) <i>2–4 servings/week</i> CVD: 0.80 (0.48, –0.95) MI: 0.74 (0.49, –1.13) <i>≥5 servings/week</i> CVD: 0.56 (0.36, –0.89) MI: 0.56 (0.33, –0.97) In a subgroup of 1 171 patients nut and peanut butter intake correlated with several blood lipid variables, but not with inflammatory markers	Moderate Mortality and stroke data not explicitly reported. Groups unbalanced in many variables at baseline. No significant trend across groups after multivariate adjustment

The table continues on the next page

Table 3.3.12 continued

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/ other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Nöthlings 2008 [11] 10 European countries	Prospective cohort study EPIC Mean 9 years follow-up (range <1 to >14 years)	Mixed type 1 diabetes and type 2 diabetes subcohort (n=10 449) of EPIC 54% women/46% men Mean age at baseline: 58 years Mean BMI at baseline: 28.8	Food intake ad libitum. Cohort divided in quartiles of self-reported consumption of vegetables, legumes and fruit Total n=10 449 at baseline. Number of drop outs not stated <u>Deaths</u> 1 346 all causes 517 circulatory disease 319 cancer 323 other specific causes 187 unknown cause Total number at baseline used for RR of all-causes deaths. n=10 262 for RR of deaths from specific causes	Dietary intake during 12 months before baseline by questionnaire, in part combined with food records 24-hour dietary recall for 8% of cohort, used for calibrating questionnaire data No other repeated measurement	<u>All-cause mortality</u> 1) Inversely related to intake of total vegetables, legumes and fruit. An intake increment by 80 g/day yielded RR=0.95 in men (95% CI 0.89–1.00), 0.93 in women (95% CI 0.85–1.03), 0.94 in all patients (0.90–0.98), and 0.95 (95% CI 0.90–1.00) in 8 408 patients diagnosed as diabetics at 40 years or older (type 2 diabetes subcohort) 2) Inversely related to vegetables (p<0.03) or legumes (p<0.02) alone 3) Not significantly related to fruit alone <u>CVD mortality, non-CVD/ non-cancer mortality</u> , but not cancer mortality, significantly inversely related to intake of total vegetables, legumes and fruit Adherence to baseline dietary pattern not ascertained	Moderate Diet groups unbalanced in many variables at baseline (e.g. insulin treatment, heart attacks, hypertension, hyperlipidemia)

The table continues on the next page

Table 3.3.12 continued

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/ other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Soinio 2003 [14] Finland	Prospective cohort study Type 2 diabetes 7 year follow-up of patients from Turku and Kuopio	n=661 295 women/366 men Without history of MI or angina Age: 45–64 years <i>Mean BMI:</i> Women: 31 kg/m ² Men: 28 kg/m ²	Dietary habits assessed by FFQ and related to coronary heart disease and mortality 117 deaths or non-fatal MI	FFQ, validated against diet history and food record	For men, but not women, the lipid P/S-ratio was associated with CHD death and all CHD events	Low Food intake only registered at baseline. Study not designed with respect to MUFA. Statistical correction for combining data from regions with different pattern of confounders
Tanasescu 2004 [15] USA	Prospective cohort study End points: Total CVD, fatal CHD, nonfatal MI, stroke Subcohort of Nurses' Health Study; recruited during 1980–1996 16 years follow-up	Type 2 diabetes; only women Age, BMI, HbA _{1c} , FPG not stated for complete cohort <i>For 1 692 patients in 1980</i> Mean age: Approximately 48 years Mean BMI: Approximately 28 kg/m ²	Food ad libitum. The association of end points with intake of various fat types in 5 672 women studied in statistical models representing intakes as quintiles or as continuous variables Drop out rate not stated In total 619 CVD events including 268 nonfatal MI, 183 fatal MI, 168 strokes	Intake of total and specific types of fat calculated from repeated food questionnaires in 1980, 1984, 1986, 1990, and 1994 Adjustments for many life style, dietary and clinical variables	<u>CVD risk</u> 1) Not associated with total fat intake or intake of polyunsaturated fat in continuous variable or quintile models 2) Not associated with intake of MUFA in quintiles model 3) Almost significantly associated with intake of MUFA in continuous variable model (p=0.10) 4) Almost significantly associated with P/S-ratio in both continuous variable (p=0.10) and quintiles (p=0.11) model Replacing 5% energy from SF with MUFA calculated to be associated with 22% reduction of CVD risk (p=0.048)	Low Diet groups unbalanced at baseline. Complex models, weak statistical significance

The table continues on the next page

Table 3.3.12 continued

First author Year Reference Country	Study design Name of study Duration of follow-up	Population/Patient characteristics at baseline Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Intervention/exposure Number at baseline Drop outs due to death/ other reasons Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurement Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Trichopoulou 2006 [16] Greece	Prospective cohort study EPIC Mean follow-up: 4.5 years (range 2–114 months); 4 579 person-years	Mixed type 1 diabetes and type 2 diabetes subcohort of EPIC, identified by use of drugs (815 oral, 198 insulin), free of cancer and CVD at baseline 589 women/424 men <u>Age</u> <55 years: 155 55–64 years: 326 65–74 years: 475 ≥75 years: 57 <u>BMI</u> <25: 128 25 to 30: 402 ≥30: 483	No intervention 1 013 patients at baseline <u>Deaths during follow-up</u> 46 CVD 19 cancer 15 other causes 80 all causes	FFQ at baseline Multivariate models adjusted for many life-style, anthropometric, medical, and dietary variables	Among 16 different dietary variables, intake of saturated fat or eggs was significantly associated with all-causes death and, more strongly, cardiovascular death Depending on the details of statistical modelling, inconsistent results were reported for intake of cereals (possibly decreased mortality) and PUFA (possibly increased mortality)	Low Dietary measurement only at baseline and by FFQ only Relatively few deaths, no power analysis

BMI = Body mass index; BW: Body weight; CI = Confidence interval; CHD = Coronary heart disease; CHO = Carbohydrate; CVD = Cardiovascular disease; EPA = Eicosapentaenoic acid; FA = Fatty acids; FFQ = Food Frequency Questionnaire; FPG = Fasting blood glucose; EPIC = European prospective investigation into cancer and nutrition; MI = Myocardial infarction; MUFA = Monounsaturated fatty acids; n = number; py = Person-years; r = correlation coefficient; RR = Relative risk; SF = Saturated fat; ω-3 FA = Omega-3-fatty acids

Referenser

1. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
2. Lecomte P, Vol S, Caces E, Born C, Chabrolle C, Lasfargues G, et al. Five-year predictive factors of type 2 diabetes in men with impaired fasting glucose. *Diabetes Metab* 2007;33:140-7.
3. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, Di Palo C, Scognamiglio P, Gicchino M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:306-14.
4. Jenkins DJ, Kendall CW, McKeown-Eyssen G, Josse RG, Silverberg J, Booth GL, et al. Effect of a low-glycemic index or a high-cereal fiber diet on type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2742-53.
5. Wolever TM, Gibbs AL, Mehling C, Chiasson JL, Connelly PW, Josse RG, et al. The Canadian Trial of Carbohydrates in Diabetes (CCD), a 1-y controlled trial of low-glycemic-index dietary carbohydrate in type 2 diabetes: no effect on glycated hemoglobin but reduction in C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2008;87:114-25.
6. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, Boback JA, Gilchrist GM, Jandacek RJ, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:215-20.
7. Houtsmuller AJ, Van Hal-Ferwerda J, Zahn KJ, Henkes HE. Favourable influences of linoleic acid on the progression of diabetic micro-and macroangiopathy. *Nutr Metab* 1980;24:105-18.
8. Howard-Williams J, Patel P, Jelfs R, Carter RD, Awdry P, Bron A, et al. Polyunsaturated fatty acids and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1985;69:15-8.
9. Giacco R, Parillo M, Rivelles AA, Lasorella G, Giacco A, D'Episcopo L, et al. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23:1461-6.
10. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, Albert CM, Manson JE. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. *Circulation* 2003;107:1852-7.
11. Nothlings U, Schulze MB, Weikert C, Boeing H, van der Schouw YT, Bamia C, et al. Intake of vegetables, legumes, and fruit, and risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population. *J Nutr* 2008;138:775-81.
12. Li TY, Brennan AM, Wedick NM, Mantzoros C, Rifai N, Hu FB. Regular consumption of nuts is associated with a lower risk of cardiovascular disease in women with type 2 diabetes. *J Nutr* 2009;139:1333-8.
13. Kalkwarf HJ, Bell RC, Khoury JC, Gouge AL, Miodovnik M. Dietary fiber intakes and insulin requirements in preg-

- nant women with type 1 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2001;101:305-10.
14. Soinio M, Laakso M, Lehto S, Hakala P, Ronnema T. Dietary fat predicts coronary heart disease events in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:619-24.
15. Tanasescu M, Cho E, Manson JE, Hu FB. Dietary fat and cholesterol and the risk of cardiovascular disease among women with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004;79:999-1005.
16. Trichopoulou A, Psaltopoulou T, Orfanos P, Trichopoulos D. Diet and physical activity in relation to overall mortality amongst adult diabetics in a general population cohort. *J Intern Med* 2006;259:583-91.
17. Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362-6.
18. Qi L, van Dam RM, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu FB. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care* 2006;29:207-11.
19. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Stroke* 2000;31:2751-66.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
21. Garg A. High-monounsaturated-fat diets for patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:577S-582S.
22. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Parker TL, Connelly PW, Qian W, et al. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation* 2002;106:1327-32.
23. Tapsell LC, Gillen LJ, Patch CS, Batterham M, Owen A, Bare M, et al. Including walnuts in a low-fat/modified-fat diet improves HDL cholesterol-to-total cholesterol ratios in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2777-83.
24. Josse AR, Kendall CW, Augustin LS, Ellis PR, Jenkins DJ. Almonds and postprandial glycemia – a dose-response study. *Metabolism* 2007;56:400-4.
25. Hu FB, Stamper MJ, Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Rosner BA, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 1998;317:1341-5.
26. He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-11.

27. Mollsten AV, Dahlquist GG, Startin EL, Rudberg S. Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:805-10.
28. Leaf A, Albert CM, Josephson M, Steinhaus D, Kluger J, Kang JX, et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005;112:2762-8.
29. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:265-70.
30. Flint A, Moller BK, Raben A, Pedersen D, Tetens I, Holst JJ, et al. The use of glycaemic index tables to predict glycaemic index of composite breakfast meals. *Br J Nutr* 2004;91:979-89.
31. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006296. DOI: 10.1002/146518. CD006296.pub2.
32. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169:659-69.
33. Gerhard GT, Ahmann A, Meeuws K, McMurry MP, Duell PB, Connor WE. Effects of a low-fat diet compared with those of a high-monounsaturated fat diet on body weight, plasma lipids and lipoproteins, and glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:668-73.
34. Ello-Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH, Beach AM, Rolls BJ. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year-long trial comparing 2 weight-loss diets. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1465-77.
35. Ledikwe JH, Rolls BJ, Smiciklas-Wright H, Mitchell DC, Ard JD, Champagne C, et al. Reductions in dietary energy density are associated with weight loss in overweight and obese participants in the PREMIER trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1212-21.
36. De Natale C, Annuzzi G, Bozzetto L, Mazzarella R, Costabile G, Ciano O, et al. Effects of a plant-based high-carbohydrate/high-fiber diet versus high-monounsaturated fat/low-carbohydrate diet on postprandial lipids in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32: 2168-73.
37. He M, van Dem RM, Rimm E, Hu FB, Qi L. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2010;121:2162-8.

3.4 Dryck

Bakgrund

Det finns en omfattande vetenskaplig litteratur om sambanden mellan intag av mjölk, kaffe, te och alkohol och risken för hjärt-kärlsjukdom och totalmortalitet bland personer utan diabetes. Särskilt har intresset inriktats på möjliga skyddande effekter av alkohol (och olika typer av alkoholhaltiga drycker) mot hjärt-kärlsjukdom.

När en person med diabetes får kostråd är frågor kring drycker därför ständigt aktuella. Många personer med diabetes undrar över vilka drycker som är ”tillåtna” och i vilka mängder. Frågorna gäller allt från mjölk och juice, över kaffe och te till läskedrycker och alkohol.

Av flera skäl kan inte rådgivningen till personer med diabetes okritiskt baseras på resultaten från studier på personer fria från diabetes. Bland annat har såväl alkohol som kaffe tydliga kortsiktiga effekter på blodsockernivåer, blodfettsnivåer och andra fysiologiska variabler (t ex blodtryck och blodplättsfunktion), något som långsiktigt skulle kunna vara av betydelse för risken att utveckla komplikationer till diabetessjukdomen. Men olika drycker kan också, utöver detta, ha specifika effekter på risken för diabeteskomplikationer, framför allt från hjärta och kärl.

Definition av dryck

Begreppet dryck har här avgränsats till alkohol, kaffe, te, mjölk, läskedrycker och juice.

3.4.1 Dryck vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos

Evidensgraderade resultat

- Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att avgöra om kaffekonsumtion påverkar risken att utveckla diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans (⊕○○○).

- ❑ Det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra om alkoholintag eller mjölkkonsumtion påverkar risken att utveckla diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans (studier av acceptabel kvalitet saknas).
- ❑ Det saknas studier av effekterna av te, läskedrycker och juice på risken att utveckla diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans.

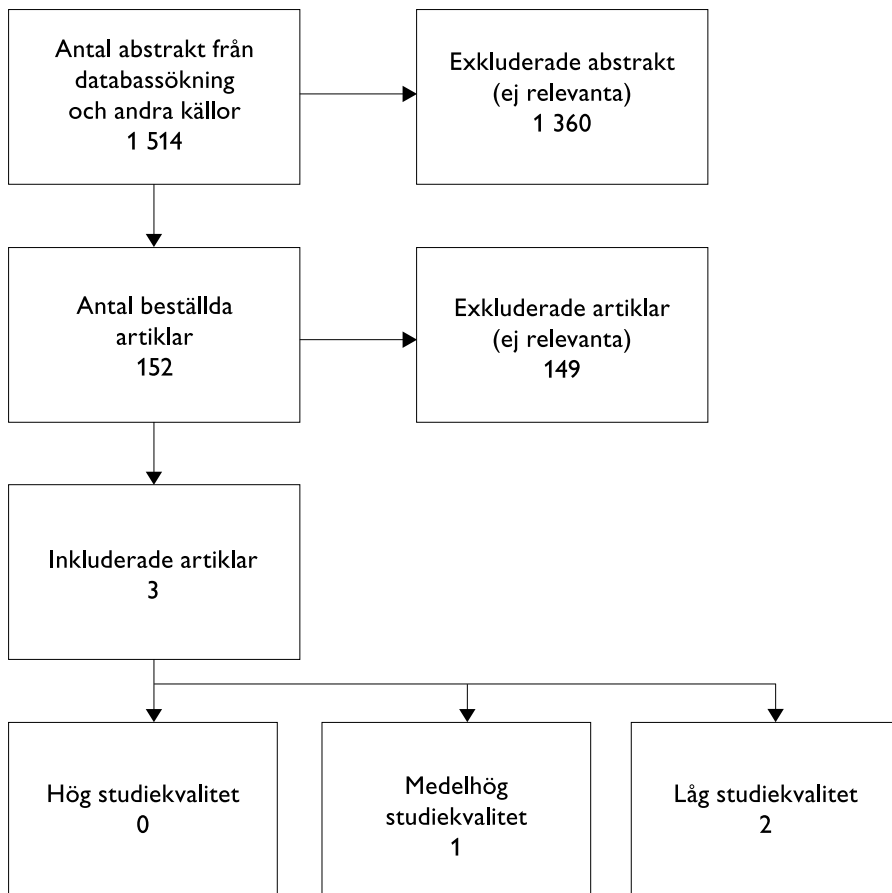
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställning

- Finns det vetenskapligt belägg för att drycker (alkohol, kaffe, te, mjölk, läskedrycker och juice) ökar eller minskar risken att utveckla diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Figur 3.4.1 visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen.



Figur 3.4.1 Flödesschema över urvalet av studier av dryck vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos.

De allra flesta av de studier som identifierades i den sökstrategi vi använde rörde primärprevention, något som faller utanför det aktuella uppdraget. I merparten av dessa primärpreventiva studier studerades effekterna av alkohol och kaffe och för dessa drycker finns systemiska litteraturöversikter [1–3].

Tre studier uppfyllde inklusionskriterierna för den systematiska kunskapsöversikten av risken att utveckla diabetes vid nedsatt glukostolerans. Av dessa bedömdes en ha medelhög och två ha låg studiekvalitet. Eftersom det vetenskapliga underlaget är så sparsamt redovisas här också de båda studier som bedömts ha låg kvalitet, även om de inte utgör underlag för evidensgraderingen. Det finns i litteraturen ingen systematisk översikt med just denna frågeställning.

Beskrivning av studier och resultat

Det finns således ett mycket begränsat underlag för att bedöma vilka effekter olika drycker har på risken för personer med nedsatt glukostolerans att utveckla diabetes. Det handlar bara om tre studier. I en undersöktes kaffe, i en alkohol och i en både alkohol och mjölk.

Alkohol

Två observationsstudier har genomförts av effekten av alkoholintag på risken för diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans. I den ena deltog medelålders män i Frankrike [4] medan den andra inkluderade medelålders personer av båda könen i Holland [5]. Båda bedöms ha hög relevans men låg studiekvalitet, och studierna kan därför inte ingå i underlag för evidensgraderade resultat. Under 5–7 års uppföljning var risken för diabetes lägst hos personer med lågt eller måttligt alkoholintag. Risken var högre hos både absolutister och personer med hög alkoholkonsumtion – således ett till synes U-format samband. I den franska studien blev den lägre risken bland måttlighetsbrukarna statistiskt säkerställd, medan skillnaden i den holländska studien inte riktigt nådde statistisk signifikans. Båda studierna var dock av så begränsad storlek att man inte kan utesluta slumpeffekter. Den franska studien hade också andra metodologiska svagheter, bl a kom endast en mindre del (16 procent) av den ursprungliga kohorten att delta i uppföljningsstudien. I den holländska studien justerades inte för andra förväxlingsfaktorer än ålder och kön, i den franska för något fler variabler, dock inte socioekonomi och kostintag.

Kaffe

Tabell 3.4.1 Effekt av kaffekonsumtion hos personer med nedsatt glukostolerans.

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Diabetes inom 5–12 år	218 (1 OBS ¹)	Nuvarande kaffekonsumtion vs aldrig varit kaffekonsument: OR 0,36 (95% KI 0,16–0,83). Inget tydligt dos-responsförhållande	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Precision (–1) Studiekvalitet (–1)

¹ Smith 2006 [6].

OBS = Observationsstudie; OR = Oddskvot

Inom en prospektiv observationsstudie av personer med nedsatt glukostolerans jämfördes kaffekonsumtionen bland de som insjuknade i diabetes med matchade kontrollpersoner som inte insjuknade [6] (Tabell 3.4.1). Denna amerikanska så kallade ”nested” fall-kontrollstudie var relativt liten och bortfallet var betydande, men studien uppfyller ändå kriterierna för medelhög studiekvalitet. Relevansen bedöms vara hög. Kaffekonsumenter hade en avsevärt lägre risk för utveckling av diabetes (oddskvot 0,36) jämfört med icke-konsumenter. Något dos-responsförhållande mellan kaffeintag och diabetesrisk förelåg inte. Ett anmärkningsvärt fynd var att även de som tidigare konsumerat kaffe men slutat också hade lägre risk att utveckla diabetes, något som tyder på att faktorer som är knutna till kaffebruk men som undersökarna inte mätt kan ha spelat in.

Te

Det saknas studier av hur teer påverkar risken att utveckla diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans.

Mjök

Den enda tillgängliga studien av effekten av mjölkintag på risken för diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans är samma franska studie som undersökte effekterna av alkohol [4]. Eftersom studien bedömdes ha låg kvalitet ingår den inte i underlaget för evidensgraderade resultat (se kommentar om studiekvalitet och studiens begränsningar ovan). Under de fem årens uppföljning utvecklades diabetes hos fler av dem som inte drack mjök dagligen jämfört med dem med dagligt mjölkintag. Skillnaden var statistiskt säkerställd.

Läskedrycker och juice

Det saknas studier av hur läskedrycker eller juice påverkar risken att utveckla diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans.

Diskussion

I de stora primärpreventiva studierna av alkoholens eller kaffets effekter på risken att utveckla diabetes har man inte särredovisat deltagare med nedsatt glukostolerans när uppföljningen inleddes. I vår systematiska litteraturgenomgång har vi endast funnit tre studier, varav två av låg kvalitet, inriktade på den särskilda riskgrupp som utgörs av individer med nedsatt glukostolerans.

Låg utbildning och lågavlönat arbete tillhör de viktiga oberoende riskfaktorerna för diabetes [7]. Även om man i åtminstone två av de IGT-studier som ingår i denna kunskapsöversikt [4,6] tagit hänsyn till ett flertal samverkande riskfaktorer, så har man i de statistiska analyserna inte justerat för socioekonomiska skillnader, något som i vår kvalitetsvärdering dragit ner deras betyg. Ingen av dem har heller justerat för de skillnader i energiintag som kan finnas mellan personer med olika alkohol-, kaffe- eller mjölkintag. Också detta är en tydlig kvalitetsbrist. Däremot var deltagarna i alla tre studierna representativa för personer med nedsatt glukostolerans i befolkningen. Studiernas relevans har vi därför bedömt vara hög.

När nedsatt glukostolerans diagnostiserats brukar sjukvården ge individuella livsstilsråd, inklusive råd om mat och dryck. Vår genomgång visar att det finns ett otillräckligt vetenskapligt stöd för slutsatser om

riskerna att utveckla diabetes vid olika intag av alkohol, kaffe, te, mjölk, juice och läskedrycker hos personer med nedsatt glukostolerans. Denna bedömning bygger framför allt på att studierna är så få och att två av de tre studier som finns har bedömts vara av låg kvalitet.

Många kohortstudier lider av svagheten att man inte justerat för olika kostintag bland grupper med olika intag av alkohol och kaffe. Man kan därför inte okritiskt tillskriva just dessa drycker de gynnsamma effekterna på risken för diabetes – andra kostfaktorer eller levnadsvanor som utmärker grupper med olika intag av dryck och som man inte kunnat justera för i analyserna kan också spela in.

De tendenser som finns – att regelbundet intag av alkohol, kaffe och mjölk möjligen skulle kunna minska övergången från nedsatt glukostolerans till diabetes – ligger i linje med resultaten från primärpreventiva studier genomförda i populationer utan diabetes. En metaanalys publicerad 2009 om effekterna av alkohol inkluderade resultaten från 20 kohortstudier. Sambandet mellan alkoholintag och diabetesrisk var U-format på ett sätt som liknar sambandet mellan alkoholintag och risk för hjärt-kärlsjukdom i populationer utan diabetes eller IGT [3]. Risken för diabetes var som lägst vid ett dagligt alkoholintag på 20–25 gram bland både män (13 procent lägre risk jämfört med helynkterister) och kvinnor (40 procent lägre risk). Ökad risk för diabetes jämfört med helynkterister sågs vid alkoholintag över 60 gram per dag bland män och över 50 gram per dag bland kvinnor.

I en metaanalys publicerad 2005, baserad på nio kohortstudier med 193 000 deltagande, bland vilka över 8 000 nya fall av diabetes diagnostiserades under uppföljningstiden, analyserades effekter av kaffe på risken att utveckla diabetes [2]. Jämfört med gruppen som inte drack kaffe (eller drack mycket små mängder) var risken för diabetes 35 procent lägre i kategorin med högsta kaffekonsumtionen (≥ 7 koppar per dag) och 28 procent lägre i gruppen med näst högsta konsumtionen (4–6 koppar per dag). En metaanalys publicerad 2009 inkluderade 18 kohortstudier med sammanlagt 457 922 deltagare [8], delvis desamma som i 2005 års metaanalys [2]. Också nu fanns ett tydligt dos-responsförhållande mellan ökat kaffeintag och lägre risk att utveckla diabetes.

För varje ytterligare kopp kaffe per dag var risken 7 procent lägre. Vid 3–4 koppar per dag var risken för diabetes 25 procent lägre än bland de som inte drack kaffe. De som regelbundet drack koffeinfritt kaffe hade också en lägre risk jämfört med icke-konsumenter (36 procent lägre risk, 6 kohortstudier, 225 516 deltagare), liksom de som drack te regelbundet (18 procent lägre risk jämfört med icke-tedrickare; 7 kohortstudier, 286 701 deltagare) [8].

För läskedrycker och juice saknas studier över risken att utveckla diabetes bland personer med nedsatt glukostolerans. Däremot finns en rad studier som undersökt sambandet mellan intag av läskedrycker och utveckling av fetma. Det är inte bara det totala energiinnehållet som studerats. Fokus har ofta också varit på möjliga specifika effekter av det relativt höga fruktosinnehållet i många sötade drycker. De sammanställningar av den vetenskapliga litteraturen som har publicerats de senaste åren har dock kommit till delvis motsägande slutsatser om sambandets styrka [9–12]. Det finns visst underlag för att industrifinansierade studier och översikteter rapporterar svagare samband än icke-industrifinansierade. De interventionsstudier av reducerat intag av läskedrycker som genomförts bland vuxna har varit små och kortvariga [9].

En (icke-systematisk) översikt publicerad 2010 har sammanställt litteraturen om sambandet mellan sötade drycker och risken att utveckla diabetes i epidemiologiska studier. Författarnas slutsats är att högt intag är knutet till ökad diabetesrisk [13].

För sambandet mellan mjölkintag och risk för diabetes bland personer med nedsatt glukostolerans har det vetenskapliga underlaget bedömts vara otillräckligt. Bland personer som inte karakteriserats med avseende på glukostolerans har sambandet undersökts i en rad observationsstudier. I t ex de stora amerikanska kohortstudierna på manlig respektive kvinnlig hälso- och sjukvårdspersonal har man funnit att högt intag av mejeriprodukter, särskilt lågfettprodukter, är knutet till minskad risk att utveckla diabetes [14,15].

3.4.2 Dryck vid diabetes

Evidensgraderade resultat

Alkohol

- ❑ Personer med diabetes som regelbundet konsumerar alkohol har lägre risk för hjärt-kärlsjuknanden, död i hjärt-kärlsjukdom (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) och lägre totaldödlighet (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○) än vad icke-konsumenter av alkohol har.
- ❑ Det saknas underlag för att säkert dra säkra slutsatser om effekten av alkohol på utveckling av ögonbottenförändringar eller andra diabeteskomplikationer utöver hjärt-kärlsjukdom (studier av acceptabel kvalitet saknas).

Kaffe

- ❑ Personer med diabetes som konsumerar mer än två koppar kaffe per dag har lägre risk för död i kranskärlssjukdom och lägre totaldödlighet än patienter som dricker mindre mängder kaffe (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○). Det saknas studier över effekter på utveckling av andra följsjukdomar till diabetes.

Andra drycker

- ❑ Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma om konsumtion av te påverkar risken för hjärt-kärlkomplikationer eller andra komplikationer hos personer med diabetes (⊕○○○).
- ❑ Det saknas studier över långtidseffekter av mjölk, läskedrycker och juice hos personer med diabetes.

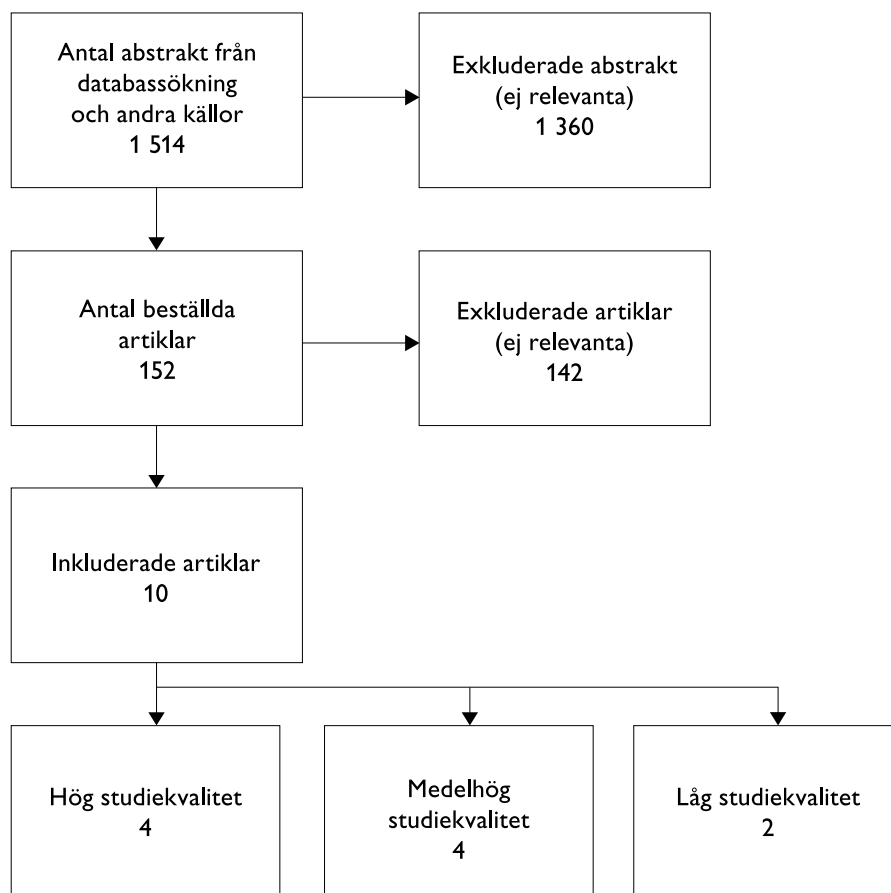
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställning

- Finns det vetenskapligt belägg för att vissa drycker (alkohol, kaffe, te, mjölk, läskedrycker och juice) har långsiktigt gynnsamma eller ogynnsamma effekter på överlevnad eller komplikationer vid diabetes?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Figur 3.4.2 visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen. Av de tio inkluderade studierna bedömdes fyra ha hög, fyra medelhög och två låg studiekvalitet.



Figur 3.4.2 Flödesschema över urvalet av studier av dryck vid diabetes.

Merparten av de studier som uppfyllde inklusionskriterierna handlade om effekter av alkohol, medan det fanns ett mycket begränsat underlag om kaffe och te och inget alls om mjölk, läskedrycker och juice. Samtliga utom en av de inkluderade artiklarna var kohortstudier. Samtliga observationsstudier gällde risken för död och/eller risken att drabbas av följsjukdomar. I den enda randomiserade prövningen redovisades utveckling av vikt och laboratorievariabler.

Beskrivning av studier och resultat

Alkohol

Tabell 3.4.2 Effekt av alkoholkonsumtion hos personer med diabetes.

Effekt-mått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Död, alla orsaker	1 270 (2 OBS ¹)	I ena studien U-format samband med lägst dödlighet vid 16–30 g alkohol/dag (OR 0,36), i den andra lägst dödlighet vid ≥ 14 g/dag (OR 0,21)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Effektstorlek (+1) Precision (–1)
Död i hjärtinfarkt	11 582 (5 OBS ²)	I samtliga studier (olika expositionsmått) fanns dos–responsförhållande med OR 0,21–0,45 hos gruppen med högsta alkoholkonsumtionen vs icke-konsumenter	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Effektstorlek (+1)
Hjärtinfarkt (dödlig och icke-dödlig)	10 312 (3 OBS ³)	I samtliga studier (olika expositionsmått) fanns dos–responsförhållande med OR 0,45–0,66 hos gruppen med högsta alkoholkonsumtionen vs icke-konsumenter	Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)	Effektstorlek (+1) Dos–respons (+1) Studiekvalitet (–1)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.4.2 fortsättning

Effekt-mått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Icke-dödlig hjärtinfarkt	7 522 (2 OBS ⁴)	I båda studierna (olika expositionsått) lägst incidens i gruppen med högst alkoholintag (OR 0,56–0,47)	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	Effektstorlek (+1) Studiekvalitet (–1)
Vikt och laboratorievariabler	115 (1 RCT ⁵)	Inga statistiskt säkerställda effekter på BMI, blodtryck, fasteblodsocker, HbA _{1c} , total kolesterol eller triglycerider. Signifikant ökning av insulinnivåer och HDL-kolesterol	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Studiekvalitet (–1) Överförbarhet (–1) Samstämmighet (–1)

¹ Valmadrid 1999, Diem 2003 [16,17].

² Valmadrid 1999, Diem 2003, Tanasescu 2001, Ajani 2000, Solomon 2000 [16–20].

³ Tanasescu 2001, Ajani 2000, Solomon 2000 [18–20].

⁴ Tanasescu 2001, Solomon 2000 [18,20].

⁵ Marfella 2006 [21].

BMI = Body mass index; HDL = High density lipoprotein; OBS = Observationsstudie; OR = Oddskvot, RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Effekterna av alkohol hos personer med diabetes har undersökts i sju prospektiva kohortstudier [16–20,22,23], 5 av dem genomförda i USA (Tabell 3.4.2). Studierna skiljer i regel inte på typ 1- och typ 2-diabetes, men att döma av ålders- och BMI-fördelning finns i alla studier en majoritet av personer med typ 2-diabetes. I sex av de sju studierna följdes minst 500 patienter och de genomsnittliga uppföljningstiderna varierade mellan 5 och 13 år. Sammantaget omfattar studierna cirka 398 000 observationsår.

Samtliga fem studier som redovisar kardiovaskulära utfall (i två fall även totalmortalitet) har hög relevans. Två uppfyller kriterierna för hög

[19,20] och tre uppfyller kriterierna för medelhög studiekvalitet [16–18]. De båda studier där mikrovaskulära komplikationer (retinopati) studerats bedöms båda ha låg studiekvalitet. Den ena har hög och den andra har medelhög relevans [22,23].

I de båda studier där totalmortalitet redovisas [16,17] var denna avsevärt lägre bland diabetespatienter med måttligt alkoholintag jämfört med de grupper som var före detta alkoholbrukare eller aldrig druckit alkohol (Tabell 3.4.2). I den ena av studierna var totaldödligheten låg även i gruppen med högt intag [16], medan hög alkoholkonsumtion var relaterad till högre dödlighet i den andra studien [17]. Diskrepansen kan möjligen bero på att gränsen för att definiera högkonsumenter var högre i den senare studien (30 gram per dag) än i den förra (14 gram per dag) och att antalet patienter med högt intag var litet i båda studierna och den statistiska osäkerheten därför hög.

Sambandet mellan alkoholintag och insjuknande och/eller död i krans-kärlssjukdom (krans-kärlssjukdom) har undersökts i fem studier [16–20], samtliga med justering för olikheter i riskfaktorbelastning vid kohort-studiernas början (Tabell 3.4.2). Det finns i dessa studier ett samstämt mönster med lägre risk både att insjukna och att avlida i krans-kärlssjukdom hos personer med diabetes som regelbundet dricker alkohol jämfört med patienter som inte alls eller sällan dricker alkohol (det bör dock påpekas att de flesta studier inte skiljer på de som aldrig druckit alkohol och tidigare alkoholkonsumenter som av någon anledning slutat). Riskreduktionen är av samma storleksordning för dödlig och icke-dödlig krans-kärlssjukdom. Ingen av dessa studier justerar för socioekonomi, men i tre utgörs studiepopulationen av amerikansk sjukvårdspersonal där de socioekonomiska variationerna bedömts vara relativt begränsade [18–20].

Samtliga studier har rapporterat ett dos-responsförhållande, dock med stor statistisk osäkerhet, så att högre alkoholkonsumtion förefaller vara associerad med lägre risk. Den gräns som i studierna satts för den högre nivån av alkoholintag varierar från 5 gram per dag till 28 gram

per dag. Effekterna sågs både i de studier som baserats på amerikansk sjukvårdspersonal och de som varit mer befolkningsbaserade. De få subgruppsanalyser som gjorts har inte kunnat identifiera grupper där sambanden mellan alkohol och risk för kranskärslsjukdom är särskilt svaga eller särskilt starka. Sambandet finns för båda könen. Sammantagna har studierna omfattat såväl vin, öl som starksprit, men det saknas data som tydligt styrker att sambandet skulle vara särskilt starkt för någon enskild typ av alkohol.

I två studier, den ena utförd i USA [22], den andra i Storbritannien [23], har sambandet mellan alkoholintag och utveckling av retinopati studerats. I den amerikanska studien var talen små och de slumpvisa variationerna stora. Några slutsatser kan inte dras. I den brittiska studien undersöktes enbart ölkonsumtion hos män. Signifikant fler av de män som var storkonsumenter (>5,7 liter per vecka) utvecklade retinopati under den i genomsnitt fem år långa uppföljningstiden jämfört med män med lägre ölintag. Författarna har i analyserna tagit hänsyn till skillnader i diabetesduration och blodsockerkontroll men inte till skillnader i andra viktiga riskfaktorer för retinopati som rökning och blodtrycksnivåer. Båda studierna hade låg studiekvalitet och ingår därför inte i underlaget för evidensgradering.

En randomiserad studie av alkoholens effekter hos 115 personer med typ 2-diabetes har publicerats [21]. Medelåldern var påfallande låg (36 år). Studien har bedömts ha medelhög relevans och medelhög studiekvalitet. Vilka som var de primära utfallsmåtten framgår inte av artikeln, i redovisningen av resultaten lades stor vikt vid hjärtfunktion bedömd med ekokardiografi, och man fann gynnsamma effekter av råd om ett glas vin dagligen. Av de effektmått som definierats i denna SBU-rapport fann man vid uppföljning efter ett år inga skillnader mellan de båda grupperna (råd om ett glas vin dagligen jämfört med ingen alkohol) i fråga om BMI, blodtryck, fasteblodsocker, HbA_{1c}, totalkolesterol eller triglycerider. I två avseenden skilde sig den grupp som rekommenderades ett glas vin dagligen signifikant från gruppen utan alkohol: de hade högre insulinnivåer i blodet och högre nivåer av det ”goda” HDL-kolesterolet.

Tabell 3.4.3 Effekt av kaffekonsumtion hos personer med diabetes.

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Död, alla orsaker	14 504 (3 OBS ¹)	Mycket stora skillnader i expositions mått mellan studierna. Lägre totalmortalitet bland dagliga kaffedrickare (≥ 2 koppar/dag) i alla tre studierna (OR 0,71–0,87), statistiskt signifikant i två av dem. Inget tydligt dos–responsförhållande	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	
Död i hjärt-kärlsjukdom	3 837 (1 OBS ²)	Lägre hjärt-kärl död bland dagliga kaffedrickare (≥ 3 koppar/dag) med OR 0,71–0,79. Inget tydligt dos–responsförhållande	Begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○	
Död i kranskärlsjukdom	11 007 (2 OBS ³)	Lägre hjärt-kärl död bland kaffedrickare med dos–responsförhållande som var tydligt i ena studien (OR 0,63 vid ≥ 7 koppar/dag) och osäkert i den andra (OR 0,67 vid ≥ 4 koppar/dag)	Måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○	Dos–respons (+1)
Död i stroke	3 837 (1 OBS ⁴)	Lägre stokedöd bland kaffedrickare med till synes U-format dos–responsförhållande (OR lägst 0,64 vid 5–6 koppar/dag)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (–1) Precision (–1)
Insjuknande i kranskärlsjukdom	10 667 (2 OBS ⁵)	Lägre risk bland dagliga kaffedrickare (OR 0,63–0,90); osäkert dos–responsförhållande	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Precision (–1)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 3.4.3 fortsättning

Effekt-mått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Insjuknande i stroke	10 667 (2 OBS ⁶)	Lägre risk bland kaffedrickare (OR 0,63–0,97) utan dos-responsförhållande i den ena studien, inget samband i den andra	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Precision (–1)

¹ Bidel 2006, Zhang 2009, Zhang 2009 [24–26].

² Bidel 2006 [24].

³ Bidel 2006, Zhang 2009 [24,26].

⁴ Bidel 2006 [24].

⁵ Zhang 2009, Zhang 2009 [25,26].

⁶ Zhang 2009, Zhang 2009 [25,26].

OBS = Observationsstudie; OR = Oddsquot

Sambandet mellan kaffeintag och hjärt-kärlsjukdom bland personer med diabetes har studerats i en finsk och två amerikanska kohortstudier med sammanlagt cirka 310 000 observationsår (Tabell 3.4.3). Den finska studien har särskilt hög relevans för svenska förhållanden, eftersom mönstret för kaffekonsumtion är likartat i Finland och Sverige [24]. Studiekvaliteten var medelhög. De amerikanska studierna bedömdes ha medelhög relevans och hög studiekvalitet [25,26].

I den finska studien, med extremt lång uppföljningstid (i genomsnitt nära 21 år), jämfördes lågkonsumenter (högst två koppar per dag) med måttlighets- och högkonsumenter av kaffe [24]. De senare hade signifikant lägre risk för död i kardiovaskulära sjukdomar sammantaget och i både kranskärlssjukdom och stroke. Även totaldödligheten var lägre bland personer med diabetes med måttlig/hög kaffekonsumtion. Genomgående sågs den lägre risken också hos patienter med mycket hög kaffekonsumtion (≥ 7 koppar per dag). Den långa uppföljningstiden gör dock att det fanns stort utrymme för ändringar i konsumtionsmönstret under studiens gång.

I de amerikanska studierna bland manlig respektive kvinnlig sjukvårds- och tandvårdspersonal (med generellt låg kaffe konsumtionen ur ett svenskt perspektiv) var den statistiska osäkerheten stor [25,27]. De icke-signifikanta tendenser som sågs var likartade i de båda studierna och i överensstämmelse med resultaten från den finska studien.

Te

Tabell 3.4.4 Effekt av tekonsumtion hos personer med diabetes.

Effekt-mått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Total-mortalitet	3 837 (1 OBS ¹)	Lägre risk av statistisk gränsvärdes signifikans bland regelbundna tedrickare jämfört med icke tedrickare (OR 0,84–0,87). Inget dos-responsförhållande	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (–1)
Död i hjärt-kärlsjukdom	3 837 (1 OBS ¹)	Lägre risk av statistisk gränsvärdes signifikans bland regelbundna tedrickare jämfört med icke tedrickare (OR 0,85). Inget dos-responsförhållande	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (–1)
Död i koronarsjukdom	3 837 (1 OBS ¹)	Lägre risk bland tedrickare med till synes dos-responsförhållande (OR 0,76 vid ≥3 koppar/dag)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (–1) Precision (–1)
Död i stroke	3 837 (1 OBS ¹)	Inget samband med tedrickande (OR 0,96–1,26)	Otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○	Samstämmighet (–1) Precision (–1)

¹ Bidel 2006 [24].

OBS = Observationsstudie; OR = Oddskvot

I den finska kaffestudien följdes också tedrickarna (Tabell 3.4.4) [24]. Talen var låga, något som innebar stora slumpmässiga variationer. De tendenser som fanns var att tekonsumenter hade lägre totaldödlighet och lägre hjärt-kärl dödlighet än icke-konsumenter sedan man justerat för skillnader i bl a konventionella kardiovaskulära riskfaktorer, utbildningsnivå samt alkohol- och kaffekonsumtion.

Mjölk

Den enda studie som i viss utsträckning analyserat effekterna av mjölkprodukter hos personer med diabetes har inte särredovisat mjölkintag utan anger i stället totalt kalciumintag [28]. Artikeln har därför inte granskats.

Läskedrycker och juice

Vid litteraturgenomgången kunde vi inte finna några studier som specifikt analyserat de långsiktiga effekterna av läskedrycker eller juice hos personer med diabetes.

Diskussion

När studiernas relevans för svenska personer med diabetes bedömts, har vi fäst stor vikt vid om studiedeltagarna är representativa för den allmänna befolkningen med diabetes eller inte. Flera av de stora amerikanska studierna har genomförts på olika grupper av sjukvårds- och tandvårdspersonal vilka sannolikt avviker från ”vanliga” personer med diabetes i sin kunskap om sjukdomen och i sin förmåga att hantera den [18–20,25,26]. Vi har ändå bedömt att skillnaderna mot svenska personer med diabetes inte är så stora att relevansen sänks enbart av denna anledning.

Vid värderingen av studiernas kvalitet visade sig det mest utslagsgivande vara om man i analyserna tagit hänsyn till skillnader i socioekonomi mellan grupper med olika konsumtion av respektive dryck. Endast den finska kaffe- och testudien har justerat för socioekonomi [24]. För de amerikanska studierna med sjukvårdspersonal har vi dock antagit att de socioekonomiska skillnaderna inte är så stora att studiens kvalitet behöver ifrågasättas, även om man inte justerat för dem i analyserna. Det bör dock påpekas att deltagarna i en av dessa studier, ”Health

Professionals' Study", representerar ett ganska brett yrkesspektrum, dominerat av tandläkare och apotekspersonal [18].

Det som i alla studierna utom tre [18,25,26] också drar ner kvaliteten är avsaknaden av justering för olikheter kostintag (inklusive energiintag) i analyserna – förmodligen har personer med olika kaffe- eller alkoholintag skillnader i kostmönstret också i andra avseenden.

Alkohol

Att det finns ett samband mellan måttligt alkoholintag och minskad risk för insjuknande eller död i kranskärslsjukdom, möjligen också stroke, bland personer med diabetes är ett samstämmigt fynd i ett flertal studier av hög och medelhög studiekvalitet. Sambandet är så pass starkt att det får genomslag också på totaldödlighet. I relativa tal är sambandet lika starkt som det man ser bland personer utan diabetes [29].

De flesta observationsstudierna tyder på att det kan finnas ett dos–respons samband med lägre risk för insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom vid högre alkoholkonsumtion (se Tabell 3.4.2). Eftersom risken för hjärt-kärlsjukdomar är kraftigt förhöjd vid diabetes, skulle detta kunna få genomslag också på den totala dödligheten, något som det dock finns stöd för bara i en av de båda studier där totalmortalitet redovisas.

Det måste påpekas att alkoholens beroendeframkallande effekter inte belysts i diabeteslitteraturen. Inte heller har man studerat effekterna på psykisk ohälsa och de sociala konsekvenserna av högt alkoholintag (t ex våld) bland personer med diabetes.

Har någon särskild typ av alkoholhaltig dryck starkare samband med låg risk för hjärt-kärlsjukdom än någon annan? Utifrån de sju kohortstudier som ingår i denna översikt kan man inte dra någon säker slutsats om olika effekter av vin, öl eller sprit bland personer med diabetes.

Också mönstret för alkoholintag kan vara av betydelse. Mycket talar för att det är regelbundet måttligt intag som har gynnsamma effekter

på hjärt-kärlsjukdom hos icke-diabetiker, medan ”binge drinking” (fylla) i stället kan utlösa insjuknande i stroke [30] och öka dödligheten efter hjärtinfarkt [31]. Det finns inga studier som rapporterar om effekterna av olika dryckesmönster hos personer med diabetes.

I de kohortstudier som täcks in av denna översikt har man i olika typer av statistiska modeller försökt justera för skillnader för andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, vanligast ålder, kön, rökning, hög kroppsvikt och metabol kontroll. I endast någon enstaka studie har man tagit med socioekonomiska faktorer som utbildningsnivå eller socialgrupp i justeringarna. Detta lämnar utrymme för att sambandet mellan alkoholintag och risk för hjärt-kärlsjukdom kanske inte är kausalt trots att de ingående studierna är prospektiva.

Grupper med olika alkoholintag skiljer sig med stor sannolikhet också i flera andra avseenden. I de flesta av de stora kohortstudierna har man justerat för faktorer som rökning, fysisk aktivitet och BMI. Men bara i en av studierna redovisar man hur kostintag skiljer sig mellan de olika alkoholgrupperna [18]. Högkonsumenterna av alkohol konsumerade bl a mindre fibrer och mindre fett än de med lägre alkoholintag. Sambandet mellan alkoholintag och risk för hjärt-kärlsjukdom kvarstod dock sedan man tagit hänsyn till dessa skillnader i kostintag [18]. Avsaknaden av justering för skillnader i kostintag mellan grupper med olika alkoholkonsumtion är en tydlig svaghet i de flesta av de studier som ingår i litteraturöversikten.

I många, men långt ifrån alla, av studierna har man justerat för vissa andra skillnader i levnadsmönster, som rökning och motionsvanor, mellan de som konsumerar respektive inte konsumerar alkohol. Man har ibland också särskilt före detta alkoholbrukare från de som aldrig druckit alkohol, detta för att utesluta en effekt av att man slutat pga upplevd eller faktisk ohälsa.

De omvända sambanden mellan alkoholkonsumtion och förekomst av hjärtsjukdom i kohortstudierna stöds delvis av resultaten från en prövning där 131 patienter med diabetes som drabbats av hjärtinfarkt randomiserades till råd om daglig vinkonsumtion (ett glas, motsva-

rande 11 gram alkohol) eller inget alkoholintag [21]. Som redovisats i Avsnitt 3.4.2 fanns inga större skillnader i vikt eller olika laboratorievariabler, fränsett att den grupp som fått råd om intag av rött vin hade högre nivåer av plasmainsulin och HDL-kolesterol. Att alkohol-konsumenter har högre nivåer av HDL-kolesterol än icke-konsumenter för personer utan diabetes är välkänt [32]. Gruppen med dagligt intag av vin hade dessutom signifikant lägre nivåer av olika markörer för inflammation och vid ultraljudsundersökning var hjärtfunktionen signifikant bättre i flera avseenden.

Vi har bara kunnat finna två studier över sambandet mellan alkohol och diabetiska mikrovaskulära komplikationer, båda gällande retinopati [22,23]. Studierna är inte metodologiskt starka och resultaten är delvis motsägande. Vi bedömer att det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att dra några säkra slutsatser.

Av viss relevans för diabetes kan vara det energiintag som olika former av alkohol medför. Alkohol är synnerligen energitätt. Intas 20 gram alkohol per dag (motsvarande två glas vin, en vanlig gräns för högt alkoholintag i kohortstudierna) får man ett tillskott av 140 kcal, 4–7 procent av det genomsnittliga dagliga energiintaget. Till detta kommer den energimängd som i övrigt finns i den alkoholhaltiga drycken, särskilt då i öl.

Personer med diabetes som har ett måttligt alkoholbruk har alltså lägre risk för hjärt-kärlkomplikationer än vad de som inte dricker alkohol har, en slutsats som huvudsakligen baseras på stora kohortstudier av medelålders personer. Den gynnsamma effekten hos yngre är mycket liten i absoluta tal. Det är inte enkelt att omsätta denna kunskap till praktisk diabetesrådgivning. Å ena sidan kan man godta att medelålders och äldre patienter har ett måttligt alkoholbruk. Å den andra måste rådgivningen utformas så att den motverkar att alkoholmissbruk etableras eller vidmakthålls.

Kaffe

I flera – men långtifrån alla – korttidsstudier har koffein haft effekter som skulle kunna påverka hjärta och kärl negativt [33]. Resultaten från korttidsexperiment behöver dock inte vara relevanta för situationen med

dagligt kaffeintag över flera års tid. Sålunda ger den studie som är av högst relevans för svenska förhållanden en annan bild [24]. Regelbunden kaffekonsumtion, också mycket hög konsumtion, var i denna studie knuten till reducerad risk för död i hjärt-kärlsjukdom, möjligen också reducerad totaldödlighet, bland personer med diabetes. Studien var av medelhög studiekvalitet, något som gör att man inte helt okritiskt kan överföra fynden till rådgivning i klinisk diabetespraxis. Fynden i denna finska studie stöds av resultaten från två amerikanska studier genomförda bland personal inom sjukvård och tandvård [25,26]. De senare har hög vetenskaplig studiekvalitet, men brister i relevans då kaffe-konsumtionsmönstret i studierna skiljer sig från det svenska.

Studier av risken för hjärt-kärlsjukdom hos personer utan diabetes har gett inkonklusiva resultat [34–36]. Också i svenska kohortstudier har man nått delvis motsägende resultat [37,38]. Detta ger anledning till viss försiktighet att dra definitiva slutsatser från kaffestudierna hos personer med diabetes.

Att jämföra kaffestudier mellan olika länder är inte helt lätt. Avgränsningarna av måttlighets- och högkonsumenter varierar kraftigt mellan studierna. Hur kaffet bereds (t ex genom kokning eller bryggning) har betydelse för dess inverkan på lipidfraktioner i blodet [39]. Det finns stora variationer mellan individer och kulturer avseende tillsatser till kaffet: mjölk, grädde, socker, sötningsmedel. I vissa kulturer dricks kaffet för sig, i andra efter maten och i åter andra som ”fika” med olika former av bröd. Sådana variationer kan bidra till att förklara heterogena resultat i studier över sambandet mellan kaffekonsumtion och hjärt-kärlsjukdom. De gör också att kaffekonsumtion indirekt kan vara förenad med stora skillnader i energiintag. Studier genomförda i de skandinaviska länderna har därför större relevans för Sverige än t ex amerikanska studier.

Te

Systematiska litteraturöversikter har visat ett samband mellan hög tekonsumtion och lägre risk för hjärt-kärlsjukdom bland personer utan diabetes [40,41]. Men det fåtal korttidsstudier som genomförts har inte entydigt visat gynnsamma effekter av svart eller grönt te på blod-

sockernivåer hos personer med eller utan diabetes [42,43]. Den enda långtidsstudie som uppfyller inklusionskriterierna för vår systematiska kunskapsöversikt har genomförts i Finland [24], där tedrickandet förefaller följa ungefär samma mönster som i Sverige. Eftersom andelen som dagligen dricker te är låg, blir slumpvariationerna i utfall stora och det vetenskapliga stödet för gynnsamma effekter av te hos personer med diabetes bedöms vara otillräckligt.

Mjök

Vid diabetes brukar patienten få råd att begränsa mjölkkonsumtionen för att minska laktos, fett- och energiintaget. I vår systematiska kunskapsgenomgång har vi inte funnit några studier som specifikt belyser långtidseffekterna av mjök.

Det finns numera en tämligen omfattande vetenskaplig litteratur som undersökt sambandet mellan intag av mjök (eller mejeriprodukter totalt) och risken för hjärt-kärlsjukdom bland personer utan diabetes. Utifrån en färsk metaanalys av 12 kohortstudier med sammanlagt över 280 000 deltagare drog författarna slutsatsen att konsumtion av mejeriprodukter inte säkert ökade risken för hjärt-kärlsjukdom [44]. Mjökdrickande och annan konsumtion av mejeriprodukter är särskilt starkt knutet till kultur och individuellt livsmönster. Därför måste man vara varsam när man bedömer eventuella orsakssamband.

Läskedrycker och juice

I dagens kostrådgivning till personer med diabetes brukar man avråda från sötade drycker (saft, läskedrycker) och ge råd om begränsningar av juiceintaget. Dessa råd avser att inskränka intaget av snabbtillgängligt socker och reducera det totala energiintaget. Målen är fysiologiskt rimliga för att nå god metabol kontroll. Inga studier över långtidseffekterna av dessa drycker på diabetessjukdomen med följsjukdomar uppfyller dock inklusionskriterierna för vår systematiska kunskapsöversikt.

Sambandet mellan intag av sötade drycker och risken att utveckla övervikt, fetma och diabetes har diskuterats under avsnittet om nedsatt glukostolerans. I kostrådgivningen till personer med diabetes uppkommer ofta frågor kring ”light”-drycker. Vår systematiska översikt innefattade inte effekterna av olika konstgjorda sötningsmedel. Men det förtjänar att

påpekas att vi i vår breda litteratursökning, som inkluderat kolsyrade läskedrycker, inte har träffat på några studier som ger specifik information om effekterna av ”light”-drycker vid diabetes.

Övergripande reflektion

Vid mätningar av intaget av dryck med livsmedelfrekvensformulär (FFQ, ”Food Frequency Questionnaire”) förefaller tillförlitligheten i uppgifterna vara betydligt bättre än för övriga livsmedel och makronutrientier (se Bilaga 1). Detta gäller både reproducerbarheten och samstämmigheten med andra typer av mätningar som kostdagbok. Möjligheterna att i koststudier finna säkra samband med olika utfall är därför särskilt goda för drycker.

De oddskvoter till alkoholens och kaffets fördel som rapporteras i några av studierna måste ändå betecknas som påfallande låga – de skulle bli innebära att risken att insjukna eller avlida i hjärt-kärlsjukdom mer än halveras vid måttligt alkoholintag. Att en enskild kostfaktor skulle ha sådana genomgripande effekter vid så komplexa tillstånd som kranskärlssjukdom och stroke är mindre sannolikt. Man kan inte frigöra sig från misstanken att det finns viktiga bakomliggande faktorer som varierar med alkohol- och kaffeintag och som man inte mätt i studierna och därför inte kunnat justera för ens i avancerade statistiska modeller. Viktigast är att merparten av de stora kohortstudierna inte justerar för socioekonomiska skillnader mellan grupper med olika konsumtion av alkohol respektive kaffe. Detta gör att de allra flesta av kohortstudierna inte bedöms ha högsta vetenskapliga bevisvärde och att deras resultat måste tolkas med försiktighet.

Table 3.4.5 Observational studies of alcohol consumption in persons with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Lecomte 2007 [4] France	Prospective cohort study Participants recruited from medical check- ups provided by the French social security system Follow-up 5 years	IFG (FPG 6.1–6.9 mmol/L) Men only (743) Mean age: 45 years (range 20–60 years) Mean BMI: 26.4 kg/m ²	n=743 at baseline <i>Alcohol</i> No alcohol intake: 84 Low/moderate: 416 High: 243 <i>Dairy products</i> No daily intake of dairy products: 284 Daily intake of dairy products: 559 Only men with a second health exam included (743 out of 4 532) 127 developing diabetes	Nutritional question- naire (one occasion) Adjustment for family history of diabetes, BMI, triglycerides and glucose at baseline	<i>OR for being a person with diabetes at end of follow-up</i> No alcohol: 1.2 (0.6–2.1) Low/moderate: 0.6 (0.4–0.9) High: 1.5 (1.0–2.3) No diary products: 1.7 (1.2–2.6)	Low Imprecise outcome data Adjustment missing for several important prog- nostic variables
de Vegt 2002 [5] The Nether- lands	Prospective cohort study Population-based Mean follow-up 7.6 years	IFG (FPG 6.1–7.0 mmol/L) and IGT (glucose 7.8–11.1 mmol/L 2 hours postload) Age: 50–75 years Approximately 45% men BMI not given	n=2 393 at baseline No alcohol intake: 244 (mostly women) 0.1–9.9 g/day: 206 ≥10 g/day: 209 Number developing diabetes not given (overall around 10%)	Validated semi- quantitative FFQ Adjustment for age and sex	<i>RR for being a person with diabetes at end of follow-up</i> No alcohol: 1.56 (0.99–2.48) 0.1–9.9 g/day: 1.00 ≥10 g/day: 1.29 (0.80–2.06)	Low Imprecise outcome data Adjustment missing for several important prog- nostic variables

BMI = Body mass index; FFQ = Food Frequency Questionnaire; FPG = Fasting plasma glucose; IFG = Impaired fasting glucose; IGT = Impaired glucose tolerance; OR = Odds ratio; RR = Relative risk

Table 3.4.6 Observational studies of coffee consumption in persons with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Smith 2006 [6] USA	Modified nested (prospective) case-control design (The Rancho Bernardo Study) Follow-up 5–12 years	Population-based, people with IGT or impaired fasting glucose Women 58%/men 42% Mean age: 66 years Overweight: 37% Obese: 7% No information on metabolic control	n=910 at baseline 0 cups: 99 1–2 cups: 133 3–4 cups: 59 ≥5 cups: 26 Withdrawal/drop outs: Specific information missing (approximately 40% of survivors in total study) Incident type 2 diabetes: 84	Questionnaire on coffee consumption (one occasion). Adjusted for age, sex, physical exercise, BMI, smoking, alcohol intake, hypertension, and fasting plasma glucose at baseline	<u>Incident type 2 diabetes</u> Current drinker vs never drank: OR 0.36 (0.16–0.83) 0 cups: OR 1.00 1–2 cups: OR 0.71 (0.35–1.41) 3–4 cups: OR 0.55 (0.22–1.36) ≥5 cups: OR 1.01 (0.33–3.13) No information on compliance	Moderate Imprecise outcome data No adjustment for socio-economic differences

FPG = Fasting plasma glucose; IGT = Impaired glucose tolerance; OR = Odds ratio

Table 3.4.7 Observational studies of alcohol consumption in patients with diabetes.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Tanasescu 2001 [18] USA	Prospective cohort study (Health Professionals Follow-Up Study) Individuals with diabetes Mean follow-up approximately 5 years	Type 2 diabetes, free of CVD at baseline Men only Age: 40–75 years Mean BMI approxi- mately 26. No information on metabolic control	n=2 419 at baseline No alcohol: 4.374 person-years 0–0.5 drinks/day: 3.549 person-years 0.5–2 drinks/day: 2.306 person-years >2 drinks/day: 1.182 person-years Loss to follow-up not reported. 150 CHD events	Validated FFQ Repeated measure- ments not reported Adjustment for smoking, BMI, physical activity, hypertension, high cholesterol, family history of myocardial infarction, duration of diabetes, dietary factors (including total energy intake)	<u>Total myocardial infarction</u> 0 drinks/day: RR 1.00 0–0.5 drinks/day: RR 0.78 (0.52–1.15) 0.5–2 drinks/day: RR 0.62 (0.38–1.00) >2 drinks/day: RR 0.48 (0.25–0.94) <u>Non-fatal CHD</u> 0 drinks/day: RR 1.00 0–0.5 drinks/day: RR 0.78 (0.46–1.33) 0.5–2 drinks/day: RR 0.66 (0.34–1.26) >2 drinks/day: RR 0.56 (0.22–1.41) <u>Fatal CHD</u> 0 drinks/d: RR 1.00 0–0.5 drinks/day: RR 0.79 (0.44–1.41) 0.5–2 drinks/day: RR 0.59 (0.29–1.21) >2 drinks/day: RR 0.45 (0.17–1.14)	Moderate Low number of events; imprecise measure- ments of outcomes. Differences in socio- economic status assumed to be modest

The table continues on the next page

Table 3.4.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Valmadrid 1999 [16] USA	Prospective population- based cohort study (The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy) Follow-up approximately 11 years	Type 2 diabetes Women: 55% Men: 45% Age mean: 69 years BMI mean: 29.1 kg/m ² Mean glycosylated hemoglobin: 9.3%	n=983 at baseline Never drinkers: 107 Formers drinkers: 322 <2 g/day: 340 2–13 g/day: 117 14–28 g/day: 60 <28 g/day: 37 Withdrawal not reported 198 CHD deaths	Questionnaire on alcohol intake (one occasion). Adjustment for age, sex, smoking, insulin and digoxin use, glycosylated hemoglobin and C-peptide levels, history of myocardial infarction or angina, retinopathy	<u>Total mortality</u> Never drinkers: RR 1.00 Former drinkers: RR 0.69 (0.43–1.12) <2 g/day: RR 0.54 (0.33–0.90) 2–13 g/day: RR 0.44 (0.23–0.84) ≥14 g/day: RR 0.21 (0.09–0.48) <u>CHD mortality</u> Never drinkers: RR 1.00 Former drinkers: RR 0.81 (0.39–1.71) <2 g/day: RR 0.63 (0.29–1.39) 2–13 g/day: RR 0.23 (0.07–0.81) ≥14 g/day: RR 0.21 (0.06–0.73)	Moderate No adjustment for socioeconomic factors. Imprecise outcome data
Moss 1994 USA [22]	Prospective population- based cohort, recruitment by primary care physicians Mean follow-up 6 years	Type 1 and type 2 diabetes Sex distribution not given. Young-onset group age range 21–69 years (median approximately 32 years). Older-onset group age range 35–94 years (median approximately 67 years). BMI or metabolic control not given	n=917 at baseline Younger-onset group: 485 Older-onset group: 857 Alcohol intake classified into 4 groups. <u>Withdrawal/drop outs:</u> Younger-onset group: 46 (9%) Older-onset group: 379 (44%), mostly because of death. Approximately 130 incident cases of retinopathy. Approximately 340 cases of progression to retinopathy. Approximately 110 cases of progression to proliferative retino-pathy	Questionnaire at baseline. No repeated measurements. Adjustment for age, diabetes duration, glycosylated hemo- globin	<u>Incidence of retinopathy</u> Younger-onset group: OR 2.09 (0.04–1.07)* Older-onset group: OR 0.75 (0.40–1.42) <u>Progression of retinopathy</u> Younger onset group: OR 1.25 (0.75–2.08) Older-onset group: OR 0.73 (0.44–1.20) <u>Progression to proliferative retinopathy</u> Young-onset group: OR 0.72 (0.38–1.35) Older-onset group: OR 1.10 (0.36–3.41) * Upper CI limit given in the article must be incorrect	Low Imprecise outcome measures. Limited adjustment for confounders

The table continues on the next page

Table 3.4.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Diem 2003 [17] Schweiz	Prospective cohort study of randomly selected patients recruited from local practitioners Mean follow-up 12.6 years	Type 2 diabetes Men: 162 (56%) Women: 125 (44%) Mean age: 46.2 years Mean BMI: 27.6 kg/m ² Mean FPG: 9.8–10.8 mmol/L	n=287 at baseline Daily alcohol intake classified into 4 groups Data on alcohol intake missing in 21 participants. Withdrawal not reported 70 deaths 21 CHD deaths	Questionnaire on alcohol intake at baseline No repeated measurements Adjustment for age, duration of diabetes, BMI, cholesterol levels, blood pressure, smoking	<u>Deaths from CHD</u> 0 g/day: RR 1.00 1–15 g/day: RR 0.87 (0.25–2.52) 16–30 g/day: RR 0.00 (0.00–0.92) >30 g/day: RR 0.37 (0.01–2.42) <u>Deaths from all causes</u> 0 g/day: RR 1.00 1–15 g/day: RR 1.27 (0.68–2.28) 16–30 g/day: RR 0.36 (0.09–0.99) >30 g/day: RR 1.66 (0.77–3.33)	Moderate No adjustment for socioeconomic status. Imprecise outcome data
Ajani 2000 [19] USA	Prospective cohort within an RCT (Physicians' Health Study); post-hoc analysis Mean follow-up 5.5 years	Diabetes type not given Men only (2 790) Mean age approximately 62 years Mean BMI: 26 kg/m ² No information on metabolic control	n=2 790 at baseline <u>Frequency of alcohol intake classified into 4 categories</u> Rarely/never: 799 Monthly: 396 Weekly: 986 Daily: 609 No information on loss to follow-up 133 CHD–deaths in person with and 717 in persons without diabetes	Questionnaire on alcohol intake at baseline No repeated measurements Adjustment for age, smoking, physical activity, randomised treatment assignment in RCT, BMI, family history of myocardial infarction, angina, hypertension, high cholesterol	<u>CHD mortality</u> Rarely/never: RR 1.00 Monthly: RR 1.11 (0.66–1.89) Weekly: RR 0.67 (0.42–1.07) Daily: RR 0.42 (0.23–0.77) <u>Incident CHD</u> Rarely/never: RR 1.00 Monthly: RR 0.84 (0.46–1.54) Weekly: RR 0.75 (0.45–1.26) Daily: RR 0.66 (0.38–1.16)	High Differences in socio- economic status assu- med to be modest

The table continues on the next page

Table 3.4.7 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Solomon 2000 [20] USA	Prospective cohort study (Nurses' Health Study). Mean follow-up 7.7 years	Type 2 diabetes Women only (5 103) Mean age approxi- mately 48 years (range 30–55 years). Mean BMI approximately 28 (higher when alcohol intake was 0). No information on metabolic control	n=5 103 at baseline Alcohol intake classified into 3 groups None: 22 715 person- years 0.1–4.9 g/day: 10 326 person-years ≥5 g/day: 6 051 person- years No information on loss to follow-up 295 CHD events (194 nonfatal, 101 fatal)	FFQ Biannual measurements. Adjustment for age, time period, BMI, smoking, family history of myo- cardial infarction, hypertension, high cholesterol, meno- pause, postmeno- pausal hormone replacement, use of aspirin, multivitamins and vitamin E, physical activity	<u>Total CHD</u> None: RR 1.00 0.1–4.9 g/day: RR 0.72 (0.54–0.96) <u>Nonfatal CHD</u> None: RR 1.00 0.1–4.9 g/day: RR 0.79 (0.56–1.12) ≥5 g/day: RR 0.47 (0.28–0.79) <u>Fatal CHD</u> None: RR 1.00 0.1–4.9 g/day: RR 0.60 (0.36–1.01) ≥5 g/day: RR 0.43 (0.21–0.88) Effects present in all subgroups (tobacco, BMI, hypertension, family history of MI)	High Differences in socio- economic status assumed to be modest
Young 1984 [23] United Kingdom	Prospective cohort study of randomly selected patients with diabetes Follow-up 3 years 8 months to 6 years 2 months (mean 4 years 8 months)	Type 1 and type 2 diabetes Men only (403) Age: 20–59 years BMI: not given Approximately 15% with "clinic blood glucose" >9 mmol/L	n=296 at baseline Alcohol intake classified into 2 groups: a. ≤5.7 L per week (or equivalent) (76%) b. >5.7 L per week (or equivalent) (24%) 63 dead during follow-up 75 drop outs for other reasons 66 incident cases of retinopathy	Alcohol data by interview No repeated measurements reported Adjustment for duration of diabetes, glycemic control, sexual function, proteinuria	<u>Development of retinopathy (assessed by ophthalmoscopy)</u> Low alcohol: 20% High alcohol: 30% p=0.02 (multiple adjustments for co-variates)	Low Important prognostic variables missing in the adjustments. Validity of alcohol exposure uncertain

BMI = Body mass index; CHD = Coronary heart disease; CI = Confidence interval;
CVD = Cardiovascular disease; FFQ = Food Frequency Questionnaire; FPG = Fasting

plasma glucose; MI = Myocardial infarction; OR = Odds ratio; RCT = Randomised
controlled trial; RR = Relative risk

Table 3.4.8 Observational studies of coffee consumption in patients with diabetes.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Bidel 2006 [24] Finland	Prospective cohort study Individuals with diabetes within six randomly selected cohorts Mean follow-up 20.8 years	Type 2 diabetes 38–59% women in different coffee consumption groups Mean age: 38–57 years in different coffee consumption groups Mean BMI: 29.8 kg/m ² No information on metabolic control	n=3 837 at baseline 0–2 cups/day: 644 3–4 cups/day: 1 041 5–6 cups/day: 1 356 ≥7 cups/day: 796 None lost to follow-up 1 471 deaths 598 CHD deaths 210 stroke deaths	Questionnaire at baseline No repeated measurements Adjustment for age, sex, study year, BMI, blood pressure, total cholesterol, education, alcohol and tea consumption, smoking status	<u>Total mortality</u> 0–2 cups: HR 1.00 3–4 cups: HR 0.77 (0.65–0.91) 5–6 cups: HR 0.68 (0.58–0.85) ≥7 cups: HR 0.70 (0.59–0.95) <u>CVD mortality</u> 0–2 cups: HR 1.00 3–4 cups: HR 0.79 (0.64–0.97) 5–6 cups: HR 0.70 (0.57–0.86) ≥7 cups: HR 0.71 (0.56–0.90) <u>CHD mortality</u> 0–2 cups: HR 1.00 3–4 cups: HR 0.78 (0.60–1.01) 5–6 cups: HR 0.70 (0.54–0.90) ≥7 cups: HR 0.63 (0.47–0.84) <u>Stroke mortality</u> 0–2 cups: HR 1.00 3–4 cups: HR 0.77 (0.50–1.19) 5–6 cups: HR 0.64 (0.41–0.99) ≥7 cups: HR 0.90 (0.56–1.45)	Moderate Uncertain adherence to exposure during long follow-up

The table continues on the next page

Table 3.4.8 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Zhang 2009 [25] USA	Prospective cohort study (Health Professionals Follow-Up Study) Mean follow-up 6.9 years	Type 2 diabetes, free of CVD at baseline Men only Age: 40–75 years No information on BMI or metabolic control	n=3 497 at baseline <i>Caffeinated coffee, cups</i> None: 5 489 person- years 1/month to 4/week: 5 184 5 to 7/week: 7 250 2 to 3/day: 4 855 ≥4/day: 1 289 Loss to follow-up not reported 538 deaths 435 CVD events 111 stroke events	Validated FFQ Repeated measurements not reported Adjustment for age, smoking status, BMI, physical activity, alcohol intake, family history of myocardial infarction, duration of diabetes, diabetes therapy, dietary factors (including total energy intake)	<u>Total cardiovascular events</u> <1: RR 1.00 1/month to 4/week: RR 0.77 (0.53–1.10) 5 to 7/week: RR 0.93 (0.67–1.28) 2 to 3/day: RR 0.66 (0.45–0.97) ≥4/day: RR 0.88 (0.50–1.57) <u>CHD events</u> <1: RR 1.00 1/month to 4/week: RR 0.63 (0.41–0.97) 5 to 7/week: RR 0.90 (0.62–1.31) 2 to 3/day: RR 0.66 (0.42–1.02) ≥4/day: RR 0.81 (0.41–1.62) <u>Stroke events</u> <1: RR 1.00 1/month to 4/week: RR 1.15 (0.58–2.27) 5 to 7/week: RR 0.97 (0.51–1.86) 2 to 3/day: RR 0.63 (0.29–1.36) ≥4/day: RR 0.97 (0.33–2.85) <u>All-cause mortality</u> <1: RR 1.00 1/month to 4/week: RR 0.69 (0.47–1.02) 5 to 7/week: RR 0.89 (0.63–1.26) 2 to 3/day: RR 0.71 (0.47–1.06) ≥4/day: RR 0.80 (0.41–1.54)	High Differences in socioeconomic status assumed to be modest The relevance is compromised due to coffee consump- tion pattern that is different from that in Sweden

The table continues on the next page

Table 3.4.8 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Zhang 2009 [26] USA	Prospective cohort study (Women's Health Study) Mean follow-up 8.7 years	Type 2 diabetes, free of CVD at baseline Women only Age: 30–55 year Mean BMI approximately 30 kg/m ² No information non metabolic control	n=7 170 at baseline <1 cup/month: 1 451 1 cup/month to 4/week: 1 076 5–7 cups/week: 2 302 2–3 cups/day: 1 717 ≥4 cups/day: 624 Drop outs not reported 658 incident cases of cardiovascular disease 734 deaths from all causes	Validated FFQ. Repeated measurements of coffee consumption. Adjustment for age, smoking status, BMI, alcohol intake, family history of myocardial infarction, hypertension, hypercholesterolemia, menopausal status, use of hormone therapy, physical activity, multi- vitamin use, vitamin E supplement use, total energy intake, duration of diabetes and diabetes therapy	<u>Total CHD</u> <1/month: RR 1.0 1/month to 4/week: RR 0.94 (0.67–1.30) 5–7/week: RR 1.14 (0.86–1.50) 2–3/day: RR 0.80 (0.57–1.12) ≥4/day: RR 0.70 (0.43–1.14) <u>Fatal CHD</u> <1/month: RR 1.0 1/month to 4/week: RR 1.41 (0.90–2.22) 5–7/week: RR 1.12 (0.74–1.69) 2–3/day: RR 0.91 (0.56–1.46) ≥4/day: RR 0.67 (0.33–1.36) <u>Stroke</u> <1/month: RR 1.0 1/month to 4/week: RR 1.24 (0.80–1.93) 5–7/week: RR 1.13 (0.76–1.70) 2–3/day: RR 1.16 (0.73–1.85) ≥4/day: RR 0.86 (0.40–1.84) <u>All-cause mortality</u> <1/month: RR 1.0 1/month to 4/week: RR 1.10 (0.86–1.40) 5–7/week: RR 1.04 (0.84–1.30) 2–3/day: RR 0.87 (0.67–1.12) ≥4/day: RR 0.80 (0.55–1.14)	High Differences in socioeconomic status assumed to be modest The relevance is compromised due to coffee consump- tion pattern that is different from that in Sweden

BMI = Body mass index, CHD= Coronary heart disease; CVD= Cardiovascular disease;
FFQ = Food Frequency Questionnaire; FPG = Fasting plasma glucose; HR = Hazard ratio;
Q = Quartile; RR = Relative risk

Table 3.4.9 Observational studies of tea consumption in patients with diabetes.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Exposure Numbers at baselines Drop outs Number at follow-up Number of outcome events	Method of dietary measurements Repeated measurements Confounders adjusted for	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Bidel 2006 [24] Finland	Prospective cohort study Individuals with diabetes within six randomly selected cohorts Mean follow-up 20.8 years	Type 2 diabetes Approximately 50% women Mean age approximately 48 years Mean BMI: 29.8 kg/m ² No information on metabolic control	n=3 837 at baseline 3 837 participants None lost to follow-up 1 471 deaths 598 CHD deaths 210 stroke deaths	Questionnaire at baseline No repeated measure- ments Adjustment for age, sex, study year, BMI, blood pressure, total cholesterol, education, alcohol and tea con- sumption, smoking status	<u>Total mortality</u> 0: HR 1.00 1–2 cups: HR 0.84 (0.73–0.96) >=3 cups: HR 0.87 (0.71–1.06) <u>CVD mortality</u> 0: HR 1.00 1–2 cups: HR 0.85 (0.71–1.00) >=3 cups: HR 0.85 (0.66–1.10) <u>CHD mortality</u> 0: HR 1.00 1–2 cups: HR 0.85 (0.69–1.05) >=3 cups: HR 0.76 (0.54–1.05) <u>Stroke mortality</u> 0: HR 1.00 1–2 cups: HR 0.96 (0.67–1.37) >=3 cups: HR 1.26 (0.79–2.00)	Moderate Uncertain adherence to exposure during long follow-up

BMI = Body mass index; CHD = Coronary heart disease; CVD = Cardiovascular disease;
FPG = Fasting plasma glucose; OR = Odds ratio; HR = Hazard ratio; RR = Relative risk;

Table 3.4.10 Randomised controlled study of alcohol consumption in persons with diabetes.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of trial	Population/patient characteristics at baseline Women/men Age BMI/HbA _{1c} /FPG	Numbers at baseline Drop outs Number at follow-up	Method of dietary measurements Repeated measurements	Results Effects/adverse effects Adherence to exposure	Study quality Comments
Marfella 2006 [21] Italy	Randomised controlled trial Survivors of a first myocardial infarction in the last 2 months Duration of trial 12 months	n=115 at baseline Type 2 diabetes <70 years old Sex distribution not given Mean age: 36 years Mean BMI: 28.1 Mean HbA _{1c} : 7.3% Mean FPG: 7.5 mmol/L All laboratory variables closely similar in the intervention (red wine) and control groups at baseline	Mediterranean diet with 1 glass of red wine (11 g alcohol) per day: 68 Mediterranean diet with no alcohol: 63 Drop outs 11 in the intervention (red wine) group, 5 in the control group	4-day food diary every 3rd month	No significant differences in BMI, blood pressure, FPG, total cholesterol or triglycerides at 12 months end of follow-up Significantly higher fasting insulin and HDL cholesterol in the intervention group	Moderate No intention-to-treat analysis Relevance compromised due to remarkably low mean age

BMI = Body mass index; FPG = Fasting plasma glucose; HDL = High density lipoprotein

Referenser

1. Elwood PC, Givens DI, Beswick AD, Fehily AM, Pickering JE, Gallacher J. The survival advantage of milk and dairy consumption: an overview of evidence from cohort studies of vascular diseases, diabetes and cancer. *J Am Coll Nutr* 2008;27:723S-34S.
2. van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2005;294: 97-104.
3. Baliunas DO, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Patra J, Mohapatra S, et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32:2123-32.
4. Lecomte P, Vol S, Caces E, Born C, Chabrolle C, Lasfargues G, et al. Five-year predictive factors of type 2 diabetes in men with impaired fasting glucose. *Diabetes Metab* 2007;33:140-7.
5. de Vegt F, Dekker JM, Groeneveld WJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Moderate alcohol consumption is associated with lower risk for incident diabetes and mortality: the Hoorn Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57:53-60.
6. Smith B, Wingard DL, Smith TC, Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Does coffee consumption reduce the risk of type 2 diabetes in individuals with impaired glucose? *Diabetes Care* 2006;29:2385-90.
7. Everson SA, Maty SC, Lynch JW, Kaplan GA. Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *J Psychosom Res* 2002;53:891-5.
8. Huxley R, Lee CMY, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009;169:2053-63.
9. Wolff E, Dansinger ML. Soft drinks and weight gain: how strong is the link? *Medscape J Med* 2008;10:189.
10. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006;84:274-88.
11. Gibson S. Sugar-sweetened soft drinks and obesity: a systematic review of the evidence from observational studies and interventions. *Nutr Res Rev* 2008;21: 134-47.
12. Vartanian LR, Schwartz MB, Brownell KD. Effects of soft drink consumption on nutrition and health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2007;97:667-75.
13. Hu FB, Malik VS. Sugar-sweetened beverages and risk of obesity and type 2 diabetes: Epidemiologic evidence. *Physiol Behav* 2010;100:47-54.
14. Choi HK, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm E, Hu FB. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2005;165:997-1003.
15. Liu S, Choi HK, Ford E, Song Y, Klevak A, Buring JE, et al. A prospec-

- tive study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006;29:1579-84.
16. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE, Cruickshanks KJ. Alcohol intake and the risk of coronary heart disease mortality in persons with older-onset diabetes mellitus. *JAMA* 1999; 282:239-46.
17. Diem P, Deplazes M, Fajfr R, Bearth A, Muller B, Christ ER, et al. Effects of alcohol consumption on mortality in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1581-5.
18. Tanasescu M, Hu FB, Willett WC, Stampfer MJ, Rimm EB. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease among men with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1836-42.
19. Ajani UA, Gaziano JM, Lotufo PA, Liu S, Hennekens CH, Buring JE, et al. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease by diabetes status. *Circulation* 2000;102:500-5.
20. Solomon CG, Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Speizer FE, Rimm EB, et al. Moderate alcohol consumption and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:494-9.
21. Marfella R, Cacciapuoti F, Siniscalchi M, Sasso FC, Marchese F, Cinone F, et al. Effect of moderate red wine intake on cardiac prognosis after recent acute myocardial infarction of subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2006;23:974-81.
22. Moss SE, Klein R, Klein BE. The association of alcohol consumption with the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1994;101: 1962-8.
23. Young RJ, McCulloch DK, Prescott RJ, Clarke BF. Alcohol: another risk factor for diabetic retinopathy? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1035-7.
24. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49: 2618-26.
25. Zhang W, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee Consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1043-5.
26. Zhang WL, Lopez-Garcia E, Li TY, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52:810-7.
27. Nakamura T, Fujiwara N, Sugaya T, Ueda Y, Koide H. Effect of red wine on urinary protein, 8-hydroxydeoxyguanosine, and liver-type fatty acid-binding protein excretion in patients with diabetic nephropathy. *Metabolism* 2009;58:1185-90.
28. Shahar DR, Abel R, Elhayany A, Vardi H, Fraser D. Does dairy calcium intake enhance weight loss among overweight diabetic patients? *Diabetes Care* 2007;30:485-9.
29. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 2007;116:1306-17.

30. Sundell L, Salomaa V, Vartiainen E, Poikolainen K, Laatikainen T. Increased stroke risk is related to a binge drinking habit. *Stroke* 2008;39:3179-84.
31. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Mittleman MA. Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* 2005;112:3839-45.
32. Hannuksela ML, Ramet ME, Nissinen AE, Liisanantti MK, Savolainen MJ. Effects of ethanol on lipids and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2004;10:93-103.
33. van Dam RM. Coffee and type 2 diabetes: from beans to beta-cells. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:69-77.
34. Cornelis MC, El-Sohemy A. Coffee, caffeine, and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:13-19.
35. Happonen P, Läärä E, Hiltunen L, Luukinen H. Coffee consumption and mortality in a 14-year follow-up of an elderly northern Finnish population. *Br J Nutr* 2008;99:1354-61.
36. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation* 2009;119:1116-23.
37. Nilsson LM, Wennberg M, Lindahl B, Eliasson M, Jansson JH, Van Guelpen B. Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of first acute myocardial infarction; a nested case/referent study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; [Epub ahead of print].
38. Rosner SA, Akesson A, Stampfer MJ, Wolk A. Coffee consumption and risk of myocardial infarction among older Swedish women. *Am J Epidemiol* 2007;165:288-93.
39. Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2001;153:353-62.
40. Arab L, Liu W, Elashoff D. Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1786-92.
41. Gardner EJ, Ruxton CH, Leeds AR. Black tea – helpful or harmful? A review of the evidence. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:3-18.
42. Stote KS, Baer DJ. Tea consumption may improve biomarkers of insulin sensitivity and risk factors for diabetes. *J Nutr* 2008;138:1584S-8S.
43. Bolling BW, Chen CY, Blumberg JB. Tea and health: preventive and therapeutic usefulness in the elderly? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:42-8.
44. Gibson RA, Makrides M, Smithers LG, Voevodin M, Sinclair AJ. The effect of dairy foods on CHD: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2009;102:1267-75.

3.5 Kostbehandling kombinerat med motion

Bakgrund

Idén att kunna förebygga diabetes hos högriskindivider genom att förmå dem att ändra på livsstilen väcktes på 1980-talet. En svensk kontrollerad men icke-randomiserad livsstilsstudie på personer med nedsatt glukostolerans publicerade sina sexårsresultat år 1991 [1]. Deltagarna som uppfyllde kriterierna på att ha nedsatt glukostolerans fick välja om de ville gå in i ett kombinerat kost- och fysiskt aktivitetsprogram. Vid uppföljning efter i genomsnitt sex år visade interventionsgruppen viktnedgång på 2–4 procent samt förbättrad kondition med 10–14 procent, medan kontrollgruppen hade gått upp något i vikt och försämrat sin kondition. Den kumulativa övergången i diabetes efter sex år var 10,6 procent i interventionsgruppen jämfört med 28,6 procent i kontrollgruppen. Den första randomiserade livsstilsstudien på högriskindivider med nedsatt glukostolerans publicerades år 1997 och var gjord i en kinesisk befolkning med en för europeiska mått mycket hög övergång till diabetes [2]. En livsstilsförändring (både lågfettkost och fysisk aktivitet) såväl som enbart en kostförändring (lågfettkost) minskade i denna studie övergången till diabetes med cirka 40 procent. Studien, även om den är randomiserad, har i vår granskning av lågfettkost fått såväl låg relevans som låg studiekvalitet och ingår inte bland de studier som evidensgraderingen baserar sig på.

Definition av fettreducerad kost

Med lågfettkost avses i detta kapitel dagens gängse rekommendationer för att minska risken för diabetes och hjärt-kärlsjukdom, alltså en kost med ett fettinnehåll motsvarande högst 30 energiprocent (E%) i kombination med en rekommendation om att öka kostens innehåll av fullkornsprodukter, grönsaker och frukt samt enkelomättade fettsyror. Detta kostbudskap ingick i de tre studier som utgör underlaget för evidensgraderingen.

3.5.1 Kostbehandling kombinerat med motion vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos

Evidensgraderade resultat

- ❑ Personer med nedsatt glukostolerans som genomför en intensiv livsstilsförändring med lågfettkost (idag gängse rekommenderad kost) och ökad fysisk aktivitet har en 30–60 procent lägre risk att insjukna i diabetes på tre års sikt jämfört med sedvanlig behandling (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- ❑ Underlag saknas för att avgöra om intensiva livsstilsförändringar med andra koster än lågfettkost (t ex lågkolhydratkost eller medelhavskost) i kombination med fysisk aktivitet kan reducera risken att insjukna i diabetes vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos (studier saknas).

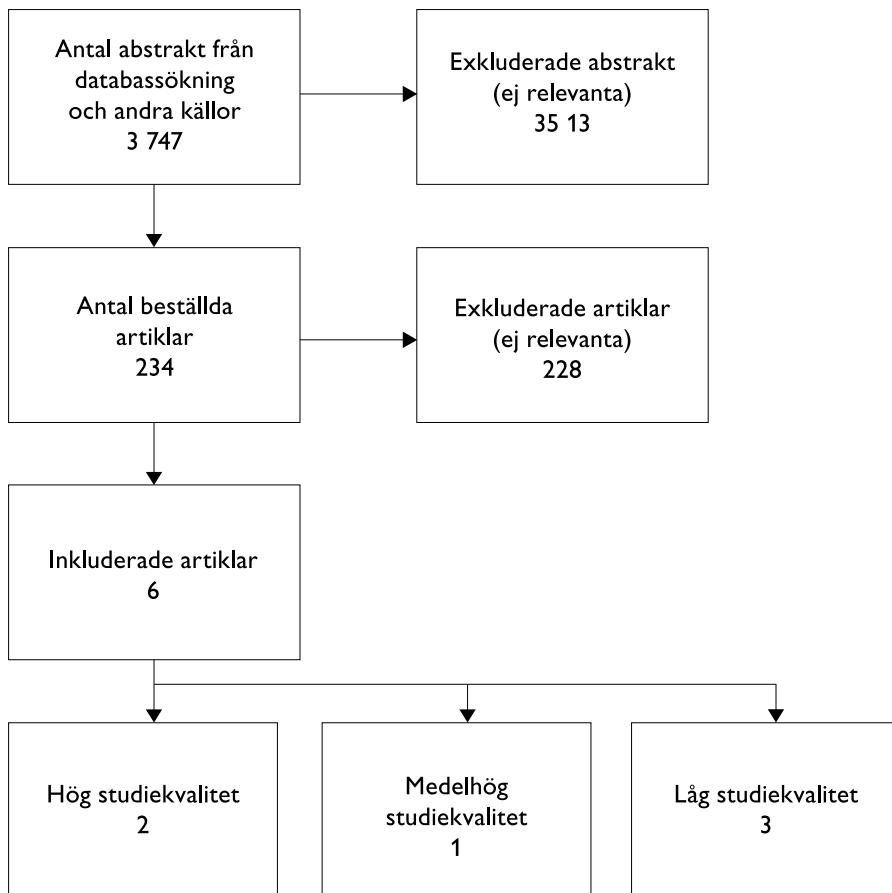
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställning

- Vilken effekt har en intensiv livsstilsförändring med lågfettkost i kombination med ökad fysisk aktivitet på risken att insjukna i diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Figur 3.5.1 visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen. Sex studier uppfyllde inklusionskriterierna, men bara tre hade medelhög kvalitet eller högre och ingick i underlaget för evidensgraderingen. Samtliga studier var randomiserade och några observationsstudier som analyserade kombinationer av livsstilsfaktorer påvisades inte i litteratursökningen.



Figur 3.5.1 Flödesschema över urvalet av studier av kostbehandling kombinerat med motion vid nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos.

Beskrivning av studier och resultat

Tabell 3.5.1 Effekt av intensiv livsstilsbehandling med lågfettkost och ökad fysisk aktivitet på risken att utveckla diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans jämfört med sedvanlig behandling.

Effektmått	Antal personer (antal studier)	Effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Diabetes-insjuknande	2 952 (3 RCT ¹)	Relativ riskminskning med 28,5–58% på tre års sikt	Starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕	

¹ Tuomilehto 2001, Knowler 2002, Ramachandran 2006 [3–5].

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Litteraturgenomgången resulterade i tre randomiserade studier med hög eller medelhög studiekvalitet. Interventionen i samtliga dessa studier har varit så kallad ”intensiv livsstilsbehandling”, vilket innebär att man kombinerat dagens gängse kostbehandling (lågfattkost) med ökad fysisk aktivitet (motion) och för att behålla beteendeförändringarna har deltagarna blivit kallade till rätta uppföljningsbesök under lång tid. Vi har vid litteraturgenomgången inte funnit några livsstilsstudier på personer med nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fasteglukos som kombinerat motion med annan typ av kost (exempelvis lågkolhydratkost eller medelhavskost).

Den finska diabetespreventiva studien (DPS) publicerade originaldata med treårsuppföljning år 2001 [3]. I studien randomiserades 523 personer med nedsatt glukostolerans och övervikt/fetma till antingen en intensiv livsstilsbehandling eller råd om att förändra livsstil. Den intensiva livsstilsbehandlingen bestod av ett antal individuellt anpassade träffar med dietist, sju träffar under första behandlingsåret och därefter en träff var tredje månad. Dessutom erbjöd man träning i grupp. Deltagarna rekommenderades att äta en kost med reducerat fettinnehåll och ökad fiberhalt med ökat intag av fullkornsprodukter, grönsaker, frukt, mejeri- och

köttprodukter med låg fetthalt samt vegetabiliska oljor innehållande mer enkelomättat fett. Man följde koständringen med upprepade kostregistreringar. Målsättningen för deltagarna var att minska kroppsvikten med minst 5 procent, minska intaget av fett till mindre än 30 energiprocent (E%), det mättade fettintaget till mindre än 10 E% samt öka på fiberintaget till 15 gram per 1 000 kcal. I programmet ingick dessutom att öka den fysiska aktiviteten till minst 3,5 timmar per vecka. Vid uppföljning efter tre år fann man en övergång i diabetes på 3,2 individer per 100 personår i den intensiva livsstilsgruppen jämfört med 7,8 individer per 100 personår i kontrollgruppen. Uttryckt på ett annat sätt så hade livsstilsgruppen 58 procent lägre övergång i diabetes än kontrollgruppen ("hazard ratio" 0,4, 95 procent KI 0,3–0,7, $p < 0,001$). I en separat publikation av Lindström och medarbetare presenteras treårsdata för vikt- och kostförändringarna [6]. Livsstilsgruppen hade efter tre år gått ned 3,5 kg i vikt medan kontrollgruppen hade gått ned 0,9 kg. Fettintaget hade minskat i livsstilsgruppen med -4,7 E% och i kontrollgruppen med -3,2 E%. Motsvarande siffror för mättat fett var -3,2 E% och -1,9 E% (signifikant skillnad mellan grupperna i intag av fett och mättat fett). Dessutom ökade fiberintaget mätt i gram per 1 000 kcal signifikant mer i livsstilsgruppen.

Det amerikanska diabetesförebyggande programmet (DPP) presenterade sina treårsresultat 2002 [4]. Man randomiserade 3 234 personer med förhöjt fasteglukos och/eller nedsatt glukostolerans samt övervikt till kontrollgrupp eller en av två behandlingsarmar, antingen intensiv livsstilsbehandling eller metforminbehandling. I denna sammanställning jämför vi endast den intensiva livsstilsbehandlingen (734 kvinnor och 345 män) med kontrollbetingelsen (747 kvinnor och 335 män). Livsstilsbehandlingsprogrammet bestod av individuella träffar vid 16 tillfällen under de första 24 veckorna med lektioner om kost, fysisk träning och beteendeförändring. Efter detta vidtog månatliga träffar varvade med gruppträffar. Målet med livsstilsbehandlingen var att minska kroppsvikten med minst 7 procent (främst genom att minska intaget av fett <25 E%) och få deltagarna att vara fysiskt aktiva minst 150 minuter per vecka. Kontrollpersonerna fick årligen muntliga och skriftliga råd om en hälsosam livsstil vid en individuell träff under 20–30 minuter. Kostrådgivningen i studien byggde på matpyramiden från 1996 (Food Guide

Pyramid från United States Department of Agriculture) där basen (alltså det som skulle ätas mycket av) utgjordes av kolhydrater bestående av bröd, spannmål, ris och pasta samt grönsaker och frukt medan toppen (alltså det som skulle ätas lite av) utgjordes av fett, oljor och sötsaker. Vid uppföljning efter tre år fann man en övergång i diabetes på 4,8 individer per 100 personår i den intensiva livsstilsgruppen jämfört med 11,0 individer per 100 personår i kontrollgruppen. Även i denna studie hade övergången i diabetes efter tre år minskat med 58 procent (95 procent KI 48–66) i livsstilsgruppen jämfört med kontrollgruppen. En jämförelse mellan kostintaget vid baslinjen och efter 1 års behandling gjordes på 2 934 deltagare med hjälp av ett validerat livsmedelsfrekvensformulär [7]. Det genomsnittliga fettintaget vid baslinjen var 34–35 E% och efter 1 år hade intaget av fett minskat i livsstilsgruppen med –6,6 E% medan motsvarande ändring i kontrollgruppen var –0,8 E%.

I det indiska diabetesförebyggande projektet (IDPP), randomiserades 531 personer med nedsatt glukostolerans till en kontrollgrupp eller till antingen en livsstilsbehandling, metforminbehandling eller kombinationen av livsstil- och metforminbehandling (faktoriell design) [5]. I denna granskning jämförs endast livsstilsbehandlingen med kontrollbetingelsen. Livsstilsbehandlingen liknade i sitt upplägg den som fanns i den amerikanska studien. Deltagarna rekommenderades att äta en kost med reducerat fettinnehåll och ökad fiberhalt med ökat intag av fullkornsprodukter, baljväxter, grönsaker och frukt, samt att regelbundet vara fysiskt aktiva. Följsamheten till beteendeförändringarna undersöktes varje halvår. Deltagarna i kontrollgruppen fick vanliga hälsoråd. Vid uppföljning efter 3 år var det kumulativa insjuknandet i diabetes 39,3 procent (95 procent KI 30,4–48,5) i den intensiva livsstilsinterventionsgruppen och 55 procent (46 till 63,5 procent) i kontrollgruppen. Efter tre år hade diabetesövergången minskat med 28,5 procent (20,5 till 37,3 procent) i livsstilsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Man kan notera att det årliga diabetesinsjuknandet bland de indiska deltagarna i kontrollgruppen var 18,3 procent vilket kan jämföras med 6 procent för deltagarna i kontrollgruppen i den finska diabetesförebyggande studien.

Diskussion

Både den finska (DPS) och den amerikanska diabetesförebyggande studien (DPP) har i vår granskning bedömts ha hög studiekvalitet [3,4], medan den indiska studien (IDPP) har medelhög studiekvalitet [5]. Det föreligger god samstämmighet mellan de tre studierna, även om diabetesövergången i den indiska studien ligger på en betydligt högre nivå än för de andra två studierna. Då man jämför de tre studiernas treårsdata finner man signifikanta effektskillnader över tid med en skyddseffekt mot diabetes i livsstilsinterventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna som i storlek varierar mellan $-28,5$ och -58 procent. I samtliga studier gick personerna som fick livsstilsbehandling ned mer i vikt än vad kontrollpersonerna gjorde, även om viktskillnaden mellan studiegrupperna efter tre år inte alltid var signifikant så kvarstod skyddseffekten mot diabetes. Detta kan tala för att det är beteendeförändringarna (ändrad kost och ökad fysisk aktivitet) som är den viktiga skyddsfaktorn och att viktändringen mer är en markör på en förändrad livsstil. Samtidigt kunde man konstatera att den bästa skyddseffekten mot diabetesinsjuknande hade de deltagare som gick ned mest i vikt men dessa gjorde å andra sidan också de största livsstilsförändringarna. Sammantaget finns ett starkt vetenskapligt underlag för att påstå att en intensiv livsstilsbehandling i jämförelse med enkla livsstilsråd på personer med hög risk att utveckla diabetes (nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos) kan reducera övergången i diabetes med 30–60 procent under en treårsperiod.

I de tre refererade studierna används fysisk aktivitet i kombination med lågfettkost (enligt definitionen ovan), som under senare år ansetts som gängse kostbehandling vid högrisktillstånd för att få diabetes. Det är i praktiken omöjligt att med någon större säkerhet separera effekterna av de olika delkomponenterna i livsstilsbehandlingen. Vi kan med andra ord inte ange hur stor andel av den diabetesförebyggande effekten som beror på fysisk aktivitet och hur stor andel som beror på koständringen. Vi kan inte heller utifrån dessa studier svara på frågan om samma effekt hade uppnåtts om fysisk aktivitet hade kombinerats med annan kostprincip. Ändå har försök gjorts att separera ut effekten av kostförändringen. I ett arbete av Lindström och medarbetare försökte man förklara effekten av koständringen på viktnedgång och diabetesutveckling [8].

Man slog ihop de två studiegrupperna i DPS-studien till en grupp. Genom att dela in gruppen i de som låg över och under medianvärdet för fettintag och fiberintag så kunde man definiera en låg- och en högfettgrupp samt en hög- och en lågfibergrupp. Man kunde konstatera att viktnedgång och minskad risk för övergång i diabetes kunde signifikant knytas till ett högre fiberintag och ett lägre fettintag efter justering för bl a ålder, kön, grupptillhörighet och fysisk aktivitet. Slutsatsen blev att ett kostintag som kännetecknas av lågt fettintag och högt fiberintag minskar risken för diabetesutveckling på personer med nedsatt glukostolerans. Men studien innehåller flera begränsningar som kan påverka tolkningen av denna slutsats. För det första så var minskningen av fettintag och ökningen av fiberintag det i studien rekommenderade kostbudskapet för interventionsgruppen. Detta kan innebära att de som lyckades gå ned i vikt hade en större sannolikhet för att rapportera att de följt den rekommenderade kosten. För det andra så ingick ökad fysisk aktivitet i interventionsbudskapet och även om man försökte justera för fysisk aktivitet i sina analysmodeller så kan det ha funnits kvar effekter av fysisk aktivitet i det slutliga analysresultatet (så kallad ”residual confounding”). I ytterligare ett arbete av Lindström och medarbetare fann man att efter en medianuppföljningstid av sju år, alltså tre år efter det att den fyraåriga aktiva interventionen hade upphört, så fanns det fortfarande en signifikant skyddseffekt kvar mot diabetesutveckling i livsstilsgruppen jämfört med kontrollgruppen [9]. Insjuknandet i diabetes var i livsstilsgruppen 4,3 per 100 personår och i kontrollgruppen 7,4 per 100 personår, vilket innebär att den relativa risken att utveckla diabetes fortfarande efter sju år är 43 procent lägre i interventionsgruppen.

Sammanfattningsvis konstateras att ”intensiv livsstilsbehandling” bestående av lågfettkost med ökat inslag av fullkornsprodukter, baljväxter, grönsaker, frukt och enkelomättade fettsyror i kombination med ökad fysisk aktivitet halverar diabetesinsjuknandet på personer med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos. Med andra ord finns det ett starkt vetenskapligt stöd för att diabetesinsjuknande kan förebyggas eller senareläggas med intensiv livsstilsbehandling hos dessa högriskgrupper.

3.5.2 Kostbehandling kombinerat med motion vid diabetes

Evidensgraderade resultat

- Underlag saknas för att avgöra om intensiv livsstilsintervention med kostbehandling i kombination med ökad fysisk aktivitet har gynnsamma effekter hos personer med diabetes (studier saknas).

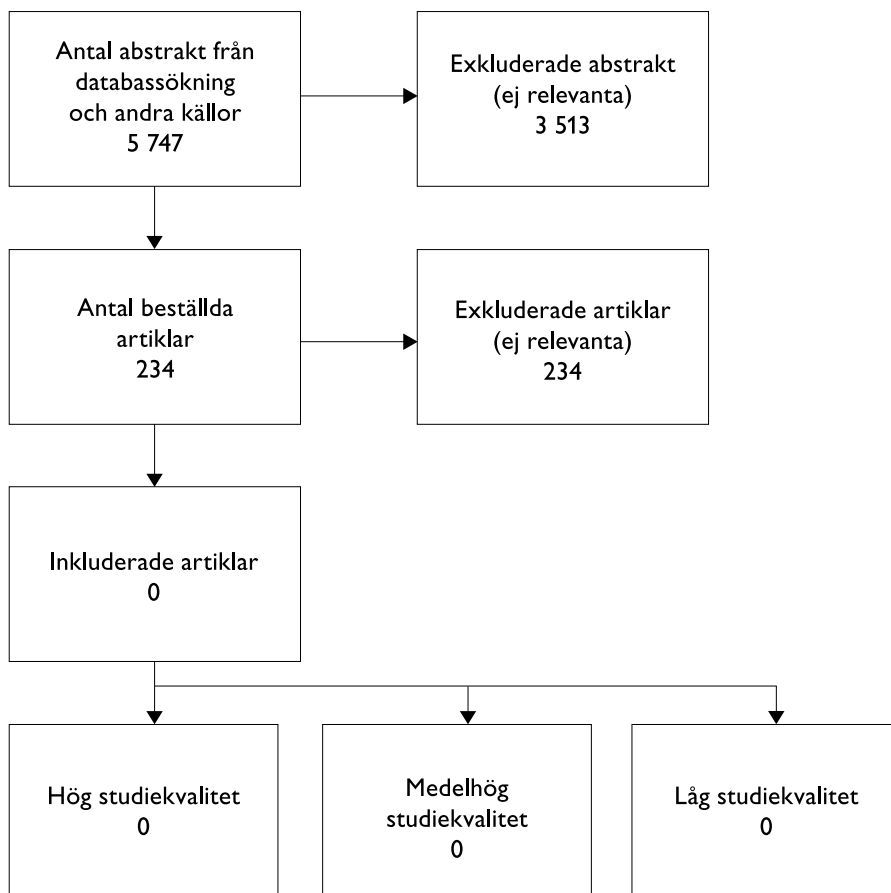
Systematisk kunskapssammanställning

Frågeställning

- Vilken effekt har en intensiv livsstilsförändring med kostbehandling i kombination med ökad fysisk aktivitet på överlevnad eller komplikationer hos personer med diabetes?

Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Figur 3.5.2 visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen. Ingen studie som uppfyllde inklusionskriterierna kunde identifieras.



Figur 3.5.2 Flödesschema över urvalet av studier av kostbehandling kombinerat med motion vid diabetes.

Diskussion

Bristen på studier som belyser effekten av intensiv livsstilsförändring med kostbehandling och motion på överlevnad eller komplikationer hos personer med diabetes gör att man för närvarande inte kan dra några slutsatser om en eventuell gynnsam effekt.

I litteratursökningen till denna rapport fann vi inga interventionsstudier på personer med diabetes som uppfyllde våra inklusionskriterier. Det är dock viktigt att lyfta fram att en mycket stor randomiserad livsstilsinterventionsstudie med flera ingående kliniska centra startade 2001 ("The Look AHEAD study", [10]). Syftet med studien är att se om en livsstilsförändring med bl a en lågfettkost (mindre än 30 E% fett) med ökat intag av frukt och grönsaker leder till viktnedgång och till att minska insjuknandet och dödligheten i hjärt-kärlsjukdom. Totalt kommer mer än 5 000 personer att slumpas antingen till en intensiv livsstilsförändring enligt samma upplägg som i DPP-studien ("Diabetes Prevention Program") eller till vanligt omhändertagande. Målet är att minska kroppsvikten med minst 7 procent och att öka den fysiska aktiviteten till minst 175 minuter per vecka. Studien beräknas vara avslutad år 2012. För att öka viktnedgången i studien för de personer som verkar ha svårt att gå ned tillräckligt i vikt, så arbetar man med att ersätta en eller flera måltider med proteinberikade pulverdrycker ("meal replacements"). Man använder även vid behov farmakologisk behandling i form av orlistat. Svårigheten att avgöra hur mycket av effekten som beror på koständringen och hur mycket som beror på de andra åtgärderna gör att studien inte uppfyller de krav som vi ställer i denna rapport för att kunna utgöra underlag för evidensgraderingen.

Table 3.5.2 Intensive lifestyle treatment in persons with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose.

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Diabetes Prevention Program Research Group 2002 [4] USA	RCT Procedure of randomisation is described 27 clinical cen- ters within the USA	High-risk subjects for getting type 2 diabetes with impaired FPG (5.3–6.9 mmol/L) and impaired glucose tole- rance (2-hour glucose 7.8–11.0 mmol/L) and BMI ≥24 kg/m ² (n=3 234)	I: Intensive lifestyle intervention achieving a 7% weight loss using a healthy low-calorie low- fat diet and increased physical activity for at least 150 min/week C: Standard lifestyle recommendation with written information and a 30-minute individual session. Repeated annually	The National Cancer Institute’s Health, Habits and History Questionnaire (HHHQ), adapted for use in the Insulin Resistance Athero- sclerosis Study (IRAS) and validated within that study	The incidence of diabetes was lower in the intensive lifestyle group 4.8 cases per 100 person-years than in the placebo group 11.0 cases per 100 person-years or in other words 58% (95% CI 48–66) lower in the lifestyle group compared with the placebo group Rates of adverse events, hospitalisation and mortality were similar between the groups, showing the intervention to be safe Adherence to study goals (weight reduction and exercise) was followed at 24 weeks showing 50% of the life- style group to achieve the goal of weight loss (≥7% of initial body weight) and 74% the goal of exercise (≥150 minutes per week). Average fat intake in the lifestyle group decreased by 6.6 E% at 1-year follow-up and by 0.8 E% in the placebo group	High
In a separate paper dietary intake between baseline and 1-year follow-up within the DPP study is reported in more detail [7]	Mean of follow-up 2.8 years	<i>I (intensive lifestyle)</i> Women: 734 (68%) Men: 345 (32%) <i>C (placebo)</i> Women: 747 (69%) Men: 335 (31%) The Metformin treatment arm is not reported in this table (n=1 073) <i>Age (years)</i> I: 50.6±11.3 C: 50.3±10.4 <i>BMI (kg/m²)</i> I: 33.9±6.8 C: 34.2±6.7 <i>FPG (mmol/L)</i> I: 5.95±0.5 C: 5.98±0.5	<i>At baseline</i> I: n=1 079 C: n=1 082 A total of 2 161 Drop out rate: 7.5% not attending a scheduled visit within the previous 5 months			

The table continues on the next page

Table 3.5.2 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Kosaka 2005 [11] Japan	RCT using a 4:1 (C:I) ratio. The procedure of randomising not described High-risk screening for diabetes among government employees Follow-up every 6 months for 4 years	High-risk subjects for getting type 2 diabetes with IGT (single 100 g OGTT and 2-hour plasma glucose of > 8.96) (n=458; control n=356 and inter- vention n=102) Only men Proportions of age- groups in the 30s, 40s, 50s and 60s are reported and no large differences are found <u>BMI kg/m²</u> I: 24.0±2.3 C: 23.8±2.1 <u>FPG (mmol/L)</u> I: 6.3±0.4 C: 6.3±0.5	I: Lifestyle intervention. Individually tailored dietary advice every 3–4 months. Reduction of portion sizes, consu- ming more vegetables and lower intake of fat. Daily moderate exercise is recommended C: Advice to take 5–10% smaller meals and to increase physical activity. Repeated every 6 months <u>Drop out rate</u> <u>At 1-year follow-up</u> I: 4.7% C: 5.6% <u>At 4-year follow-up</u> I: 6.9% (n=7) C: 9% (n=32) No reasons given for drop out	No method of dietary measurement reported	Cumulative incidence of diabetes at 4-year follow-up was 3% in the inter- vention group and 9.3% among the controls (significant difference between groups). A reduction in the intervention group by 67.4% No adverse reactions reported in the study Adherence to the lifestyle intervention was not reported	Low There is a total lack of descrip- tion on the procedure of randomisation, adherence and no descrip- tion of dietary measurement

The table continues on the next page

Table 3.5.2 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Pan 1997 [2] China	Cluster RCT, subjects were randomised by clinic. Factorial design for diet and exercise 33 local health clinics in the northern part of China Follow-up every 2 years for 6 years	High-risk subjects for getting type 2 diabetes with IGT (n=530); Only the lifestyle (diet + exercise) intervention is reported here <i>I ((D+E) diet + exercise) n=126</i> Women: 56 Men:70 <i>C (control) n=133</i> Women: 60 Men: 73 <i>Age (years)</i> I: 44.4±9.2 C: 46.5±9.3 <i>BMI (kg/m²)</i> I: 26.3± 3.9 C: 26.2±3.9 <i>FPG (mmol/L)</i> I: 5.67± 0.80 C: 5.52±0.82	I: (D+E) Diet and exercise group: Low-fat diet with carbohydrate 55–65% and fat 25–30%. Increase physical exer- cise by 1 unit/day, e g 30 min of slow walking or 20 min of faster walking. If <50 years 2 units/day. Weekly sessions for 1 month, monthly for 3 months, and then every 3 months C: General information about diet and physical activity Drop out rate for the whole study at 6-year: 47/577 subjects (8.2%)	Food intake and physical activity were quantified at baseline and at every 2 years (evaluation exam) using standardised forms and interviews. For dietary intake, quantity per day for the past 3 days was ascertained for major food/beverage items	Cumulative incidence of diabetes at 6-year follow-up (mean and 95% CI) I: 44.6 (36.1–53.1) C: 65.9 (57.5–76.3). In other words significantly lower cumulative incidence of diabetes in the intervention group At 6-year follow-up, there were no significant reductions in estimated calorie intake or in proportions of macronutrients between the groups No adverse reactions were reported in the study Adherence to the intervention was not reported	Low The used di- etary measure- ment methods were not capa- ble of a detailed assessment of dietary changes The IGT subjects had a very high rate of worsening to diabetes compa- red with Euro- pean studies

The table continues on the next page

Table 3.5.2 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Ramachandran 2006 [5] India	RCT Procedure of rando- misation not described. Factorial design using both lifestyle and metformin A community- based study, recruiting from the middle-class population identified within work- places Median follow-up 30 months	High-risk subjects for getting type 2 diabetes with IGT on 2 occasions (per- sistent IGT) (n=531) Women: 110 Men: 421 Age: 45.9±5.7 years BMI: 25.8±3.5 kg/m ² FPG: 5.4±0.8 mmol/L	Randomised into 4 study groups, but only lifestyle arm and control repor- ted here I: Lifestyle modification (LSM) group. Healthy diet and regular physical activity, reduction in total calories, refined carbohydrates and fats, and inclusion of fibre- rich foods. Monthly telephone contacts and personal sessions every 6 months C: Standard health care advice <i>At baseline</i> I: n=133 C: n=136 Drop out rate: 7.6% (13/169) not available for final follow-up	Not reported in the paper. Electronic supplementary material (ESM) text box shows diet recommendations, including a reduction of total fat intake to ≤20 g/day, i e 10 E% fat if 2 000 kcal per day	The 3-year cumulative incidence of diabetes was lower in the lifestyle intervention group (LSM) 39.3% compared with the control group (C) 55.0%, a relative risk reduction with 95% CI of 28.5 (20.5–37.3) Rates of adverse events were reported, 2 cases of cardiovascular events in control group and 4 in LSM Adherence to diet, physical activity and metformin medication was reported	Moderate The study shows no addi- tive effect of having the com- bined treatment of lifestyle and metformin Not well defi- ned diet in an Indian popula- tion lowers the relevance

The table continues on the next page

Table 3.5.2 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Tuomilehto 2001 [3] Finland	RCT using a randomisation list Five study centers within health care in Finland Mean of 3.2 years	High-risk subjects for getting type 2 diabetes with IGT (mean of 2 OGTT) and overweight (n=523) I: 174 women and 91 men C: 176 women and 81 men. One subject with type 2 diabetes excluded after randomisation <u>Age (years)</u> I: 55±7 C: 55±7 <u>BMI (kg/m²)</u> I: 31.3±4.6 C: 31.0±4.5 <u>FPG (mmol/L)</u> I: 6.1±0.8 C: 6.2±0.7	I: Intensive lifestyle intervention, individu- ally tailored. Year 1: 7 sessions, and there- after 1 session every 3 months. Supervised exercise were offered. Intervention goals: Reduce body weight by 5% or more, total fat intake <30 E%, satura- ted fat <10 E%, increase fibre intake, and physical activity at least 30 min/day C: Oral and written general information <u>At baseline</u> I: n=265 C: n=257 A total of 522 Drop out rate 8% (n=40) I: n=23 C: n=17	Food record for 3-days every 3 months (4 times per year)	Diabetes incidence after 3 years 3.2 subjects per 100 person-years in the intensive lifestyle group and 7.8 subjects per 100 person-years among the con- trols. A reduction of diabetes develop- ment of 58% in the intervention group (Cox regression HR 0.4, 95% CI 0.3–0.7) No adverse reactions reported in the study Adherence to study goals (weight reduction, fat intake, saturated fat intake, fibre intake and exercise) was achieved by 43, 47, 26, 25 and 86% of the subjects in the intervention group and by 13, 26, 11, 12 and 71% of the subjects in the control group During the study period, no subject achieving 4 or more study goals did develop diabetes	High In another paper from the DPS with a median follow- up of 7 years, the reduction in diabetes development was still 43% in the intervention compared with the control group [9]

The table continues on the next page

Table 3.5.2 continued

First author Year Reference Country	Study design Setting Duration of follow-up	Population/Patient characteristics Women/men Age (mean, range) BMI/HbA _{1c} /FPG	Interventions/ reference group Number at baseline Drop out rate	Method of dietary measurement Repeated measurements	Results Effects/side effects Adherence to intervention	Study quality Comments
Wein 1999 [12] Australia	RCT. Procedure of randomi- sation not described Mercy Hospital for Women, Melbourne 51 months (>4 years)	High-risk subjects for getting type 2 diabetes with gestational diabetes. All subjects having IGT (n=200) were randomised to one of two forms of dietary advice. 100 women were enlisted in the intervention group and 100 women in the control group <u>Age (mean, 95% CI, years)</u> I: 39.5 (38.2–40.8) C: 37.8 (36.5–39.0) <u>BMI (mean, 95% CI, kg/m²)</u> I: 25.2 (24.1–26.4) C: 25.6 (24.5–26.8) <u>FPG (mean, 95% CI, mmol/L)</u> I: 5.5 (5.4–5.7) C: 5.6 (5.5–5.8)	I: Dietary advice according to the Target of Healthy Eating and telephone contact with a dietician every 3 months. Regular physical activity, e.g. brisk walks for 30 min 3 times per week C: Oral and written dietary information according to the Target on Healthy Eating. Regu- lar physical activity, e.g. brisk walks for 30 min 3 times per week <u>At baseline</u> I: n=100 C: n=100 A total of 200 Drop out rate is not presented in the paper	Each subject completed a questionnaire where fat, residue and sugar content of the diet were scored from 1 to 3 (representing poor to good) and the total score was calculated	At the final follow-up test after a median of 51 months, there was no significant difference between the inter- vention and the control groups in the prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The intervention group had a longer median length of follow-up than the control group (58.6 months vs 47.9). Adjusting for this and calculating the annual diabetes incidence rate resulted in a rate of 6.1% in the intervention group and 7.3% in the control group or an incident rate ratio of 0.83 (95% CI 0.47–1.48) No adverse reactions reported in the study Adherence to diet and exercise was followed by the questionnaire. The diet score at baseline did not differ between the groups at baseline and improved in both groups during the study	Low The procedure of randomi- sation and the drop out rate is not reported in detail. No valid measurement of dietary intake has been used Low resources were used to modify beha- viour and the difference in used resources between the study groups was minor

BMI = Body mass index; C = Control; CI = Confidence interval; FPG = Fasting plasma glucose; HR = Hazard ratio; I = Intervention; IGT = Impaired glucose tolerance; OGT = Oral glucose tolerance test; RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-8.
2. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
3. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
5. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-97.
6. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230-6.
7. Mayer-Davis EJ, Sparks KC, Hirst K, Costacou T, Lovejoy JC, Regensteiner JG, et al. Dietary intake in the diabetes prevention program cohort: baseline and 1-year post randomization. *Ann Epidemiol* 2004;14:763-72.
8. Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M, et al. High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2006;49:912-20.
9. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-9.
10. Wadden TA, West DS, Delahanty L, Jakicic J, Rejeski J, Williamson D, et al. The Look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:737-52.
11. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: A Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-62.
12. Wein P, Beischer N, Harris C, Permezel M. A trial of simple versus intensified dietary modification for prevention of progression to diabetes mellitus in women with impaired glucose tolerance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:162-6.

4. Etiska och sociala aspekter

4.1 Etiska principer

De grundläggande etiska principerna inom vården är att alltid sträva efter att *göra gott*, att *inte skada*, att visa respekt för patientens *rätt till autonomi* samt att behandla patienter *rättvist* utifrån var och ens medicinska behov. Vårdgivaren bör således sakligt informera en patient om olika behandlingsalternativ utifrån en vetenskaplig grund med hänsyn taget till nytta, risk och ekonomiska konsekvenser för patient och samhälle. Därigenom har patienten möjlighet att vara delaktig i beslut kring sin behandling med minsta möjliga risk för skada. De etiska principerna återspeglas också i Hälso- och sjukvårdslagen (HSL), som anger att målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen. Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde.

När det vetenskapliga underlaget för en metod är motsägelsefullt eller ofullständigt, eller när behandlingen skulle kunna innebära risk för patientens hälsa, riskerar vårdgivaren att bryta mot principerna att göra gott och inte skada. Vid osäkert underlag eller när en i och för sig verksam behandling skulle medföra stora kostnader för patient eller samhälle försvåras också informationsuppgiften. En patient kan av olika skäl vara oförmögen att ta in den information som ges och därigenom sakna förmåga att fatta ett rationellt beslut kring sin behandling. Autonomiprincipen sätts då ur spel. Om en patient av ekonomiska skäl tvingas välja bort en i och för sig verksam och säker behandling som bedömts vara för kostsam för samhället, men där behandlingen är tillgänglig för den som kan bära kostnaden själv, ruckas rättvisepincipen [1,2].

4.2 Etiska aspekter på kostrådgivning

Kostråd vid diabetes har genomgått stora förändringar över tiden. Innan insulinbehandling var tillgänglig var en patient med typ 1-diabetes för sin överlevnad hänvisad till en kost med högt fettinnehåll och mycket lågt kolhydratinnehåll. I dagens kostrekommendationer vid såväl typ 1- som typ 2-diabetes råds patienten att välja en kolhydrat- och fiberrik kost med förhållandevis lågt fettinnehåll, anpassad till individens energibehov. På senare tid har kostrekommendationer kommit att diskuteras intensivt både bland grupper av patienter och bland vårdgivare och forskare. Nya vägar för informations-spridning som webbaserade forum och kostsajter samt intresset hos såväl media som allmänhet har gett brett anslag för diskussion kring alternativa dieter. I dessa fora har även kost vid diabetes diskuterats. I diabeteskostrådets historik (se Kapitel 1) är det framför allt den rekommenderade fett- och kolhydratandelen av det totala energiintaget som rört sig upp och ner. Nyintroducerade populära dieter tycks ofta vara ännu en variant av de tidigare. I SBU-projektet görs en genomgång av det vetenskapliga underlaget för kost vid diabetes eller vid tillstånd med stor risk att insjukna i diabetes. Målet är att fastställa om det med olika kostprinciper eller med drycker går att förhindra eller försena insjuknande i diabetes vid nedsatt glukostolerans, samt om det vid diabetes finns effekt av kostens sammansättning på mortalitet, livskvalitet, komplikationer och riskfaktorer. Ett ytterligare syfte är att påvisa om något kostråd innebär risker.

Att ge råd om livsstil, i det här fallet om hur en person bör äta för att uppnå hälsa eller minska risk för sjukdom och komplikationer, kan uppfattas som närgånget, en kränkning av den personliga integriteten. Matvanor och kostpreferenser grundas under uppväxten och är knutna till familj och traditioner. En patient kan värdera sina kostvanor så högt att en ändring som innebär en eventuell vinst i levnadsår eller en minskad risk för komplikationer på sikt inte väger upp förlusten av en invand och värderad livsstil. Om råden som sjukvården ger inte överensstämmer med det man kan läsa om i media kan en förtroendeklyfta uppstå. Särskilt om personer som står en nära eller som man litar på vittnar om alternativa kostråds positiva effekter.

Dessutom är själva upplevelsen av hälsa subjektiv och behöver inte nödvändigtvis definieras som frånvaro av sjukdom utan ett tillstånd av fullständig mental, fysisk och socialt välmående [3]. En alternativ och friare definition av hälsa är en individs förmåga att uppnå sina egna livsmål [4]. Mat och dryck i dessa perspektiv innebär så mycket mer än bara källor till näringsämnen. Ätandet är starkt reglerat av hjärnans belöningssystem och kan därför för olika individer betyda tröst eller glädje.

Samtidigt som det hos vissa individer kan finnas ett sug efter riktlinjer att hålla sig till så kan samma riktlinjer skapa oro och frustration hos andra för att man inte förstår eller lyckas följa dem. För många patienter med typ 2-diabetes innebär kostråd energireduktion i syfte att uppnå viktminskning som en del av behandlingen. Patienten kan ha otaliga misslyckade bantningsförsök bakom sig och en uppgiven inställning till sina möjligheter att nå framgång i det avseendet. Ytterligare ett välmenande råd om kosten utan att vårdgivaren tagit hänsyn till patientens tidigare erfarenheter, förväntningar och värderingar kan leda till en låsning i kommunikationen och motsatt effekt [5].

Om patienten bereds möjlighet att förstå grunden för och effekten av olika kostråd och därefter får fatta ett beslut om att göra förändringar baserat på den informationen, har respekten för patientens självbestämmande bevarats. Att patienten är positiv till kostbehandling och accepterar att kostförändringar verkligen har betydelse för hälsan är en förutsättning för att patienten följer råden [6]. Ett förhållningssätt där vårdgivaren förenklar ett i värsta fall osäkert budskap för att få patienten att göra som vårdgivaren själv anser vara bäst för patienten (paternalism) har kommit att överges eftersom det utgör ett omyndigförklarande av patienten och bryter mot de etiska principerna.

Kostförändringar är till skillnad från behandling med läkemedel den del av diabetesbehandlingen som utförs och bekostas av patienten själv och där förändringar kan innebära ett stort ingrepp i vardagen. Att lägga om sina kostvanor kräver ett helt annat engagemang än att svälja en tablett. Förändringarna kan stöta på motstånd från familj och vänner, innebära krav på planering och kanske även högre kostnader. Detta kan

ha bäring för rättvisaspekten då ekonomiska och sociala förutsättningar är olika. Det kan även finnas ett genusperspektiv på möjligheten till genomförande.

Kraven på en dokumenterad gynnsam effekt av behandlingen på komplikationer, dödlighet och livskvalitet samt välfungerande metoder för dess genomförande kan därför anses vara extra stora med tanke på den insats som patienten måste genomföra.

En av slutsatserna i rapporten rör positiva effekter av alkohol vid diabetes. Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att en måttlig konsumtion kan motverka insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom. Hur kommuniceras ett ”positivt” budskap om alkohol på ett etiskt försvarbart sätt? Är det etiskt försvarbart att ge råd vid en folksjukdom om positiva hälsoeffekter av en dryck som har uppenbar potential att överkonsumeras och missbrukas? Är det å andra sidan försvarbart att utesluta information om effekter som kan leda till minskad risk för en av de stora följsjukdomarna och dödsorsakerna vid diabetes? Här blir kommunikationen av råden till dem som ska hantera informationen (vårdgivare, patienter, anhöriga, allmänhet) extra viktig så att både principen om patientens autonomi (rätt att själv fatta beslut om behandlingen) och principerna att göra gott/inte skada följs.

Det finns undersökningar som talar för att patienter med diabetes inte följer de kostrekommendationer som är praxis idag. En annan etisk frågeställning blir således om det är slöseri med vårdresurser att över huvud taget ägna tid åt kostråd. Kanske är det sättet att arbeta med kostbehandling som bör förändras? Murata och medarbetare (2004) fann i en studie av äldre amerikanska män med typ 2-diabetes en stark korrelation mellan HbA_{1c} och graden av följsamhet till givna kostråd och att de som i lägst utsträckning följde kostråden också hade låg tilltro till kostens eller egenvårdens betydelse för hälsan [6]. Sociala hinder och en negativ attityd till diabetessjukdomen var också betydelsefulla för möjligheten att följa givna kostråd.

4.3 Sociala aspekter

Uppkomst eller behandling av ett sjukdomstillstånd påverkas många gånger i större eller mindre omfattning av sociala faktorer på individ- eller samhällsnivå. Socioekonomiska faktorer som uppväxtförhållanden, utbildning, yrke, ekonomiska förutsättningar kan påverka en individs möjligheter att följa givna råd. En individs livsåskådning kan hamna i konflikt med givna råd och patienten kan uppleva ett socialt tryck att följa familjens eller gruppens seder. Kunskap om kostvanor inom olika religioner och kulturer är därmed av stor betydelse för möjligheten att anpassa kostråden till den enskilda patientens förutsättningar. Sociala aspekter gränsar ibland till de etiska frågorna när det gäller exempelvis individens ansvar för och rätt till att själv bestämma över sin livsstil, t ex vad man äter. Samhället, i form av arbetsgivare, skola och barnomsorg, kan också tyckas bära ett ansvar vid sidan om familjens och individens för att bidra till kostvanor i befolkningen. Särskilt med tanke på den ökande omfattning av övervikt och fetma som råder bland barn och ungdomar. Råd om fördelar med alkohol vid diabetes kan ha sociala implikationer i och med dryckens uppenbara nackdelar vid riskbruk och missbruk.

4.4 Sammanfattning

De etiska aspekterna på kost vid diabetes omfattar såväl principerna att göra gott och inte skada som dem om rättvisa och patienternas självbestämmande. Utan ett starkt vetenskapligt underlag för de kostråd som ges är det svårt att följa principerna.

Referenser

- 1 Beauchamp T, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 4th ed. New York, Oxford University Press; 2001.
- 2 Tännsjö T. Tvångsvård : om det fria valets etik i hälso- och sjukvård. Stockholm, Thales; 2002.
- 3 World Health Organization. Preamble to the constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19–22 June; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948; 1946.
- 4 Nordenfelt L. On the nature of health. An action-theoretic approach. 2nd ed. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers Group; 1995.
- 5 Jacobsen ET, Rasmussen SR, Christensen M, Engberg M, Lauritzen T. Perspectives on lifestyle intervention: the views of general practitioners who have taken part in a health promotion study. Scand J Public Health 2005;33: 4-10.
- 6 Murata GH, Shah JH, Duckworth WC, Wendel CS, Mohler MJ, Hoffman RM. Food frequency questionnaire results correlate with metabolic control in insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study. J Am Diet Assoc 2004;104:1816-26.

5. Ekonomiska aspekter

Evidensgraderade resultat

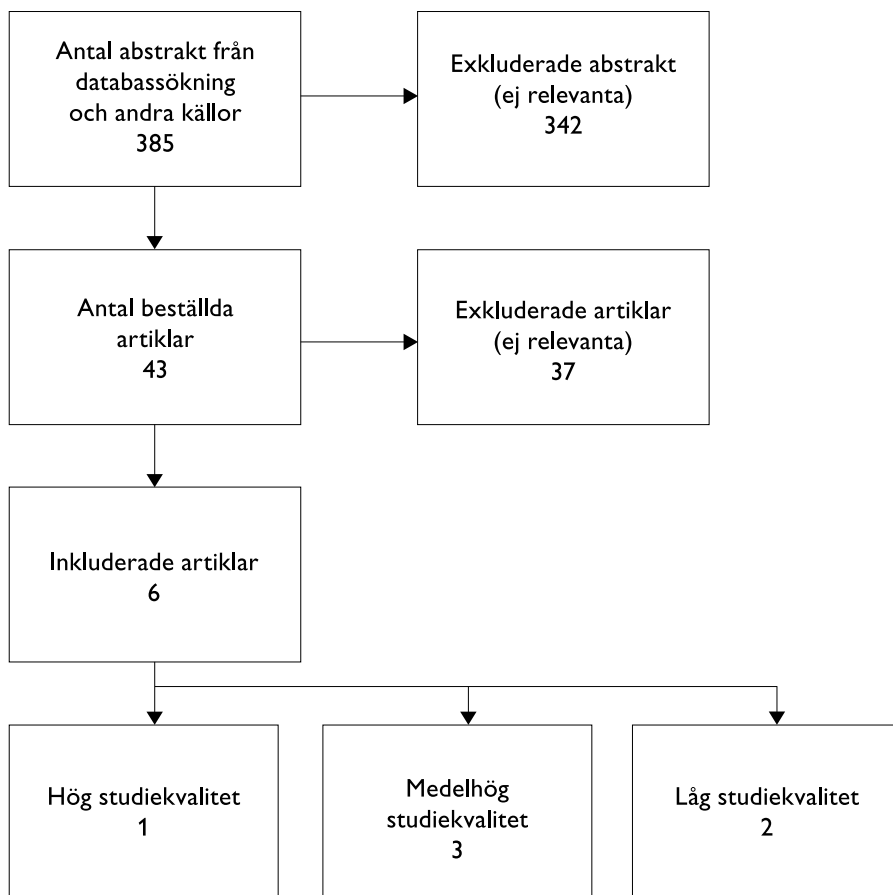
- Det vetenskapliga underlaget från empiriska studier är otillräckligt för att bedöma kostnadseffektivitet av lågfettkost kombinerad med fysisk aktivitet för personer med diabetes (⊕○○○).
- Ekonomiska modellstudier har visat att livsstilsförändringar i form av lågfettkost kombinerad med fysisk aktivitet kan vara kostnadseffektivt för att minska risken för diabetes.
- Det saknas vetenskapliga studier som analyserat påverkan på livskvalitet respektive kostnadseffektiviteten av lågkolhydratkost för personer med diabetes.

Frågeställningar

- Är kostintervention kostnadseffektivt jämfört med konventionell handläggning av personer med diabetes?
- Är kostintervention kombinerad med fysisk aktivitet kostnadseffektivt jämfört med konventionell handläggning av personer med diabetes?

Inkluderade studier

Litteratursökningen för ekonomiska studier baserades på de söktermer som användes för medicinska studier (se Bilaga 2), med tillägg av MeSH-termen ”costs and cost analysis”. Figur 5.1 visar utfallet av den systematiska genomgången av den vetenskapliga litteraturen. Sex studier inkluderades, varav en höll hög studiekvalitet, tre medelhög studiekvalitet och två låg studiekvalitet.



Figur 5.1 Flödesschema över urvalet av hälsoekonomiska studier.

Beställningar av artiklar i fulltext från abstraktlistor gjordes av två medverkande ekonomer, vilka även bedömde studiernas relevans och kvalitet. Bedömning av studiernas kvalitet gjordes med utgångspunkt från SBU:s checklista för ekonomiska studier (se Bilaga 4). Kappa-analys utfördes med kompletterande studiegenomgång i händelse av kappan < 0,70.

Resultat

Vi har delat upp materialet i empiriska hälsoekonomiska studier, som baserats på data av såväl effekter som kostnader i en enskild studie, respektive modellstudier där analyserna bygger på vissa antaganden, men där data om kostnader och effekter vanligtvis insamlats från flera studier. Fördelen med empiriska studier är att man relaterar effekterna i en studie till motsvarande faktiska kostnader. Nackdelarna med empiriska studier är att de kan vara mindre relevanta för verkliga förhållanden, t ex att de bygger på en randomiserad studie med snäva inklusionskriterier eller att studierna skett i ett land med helt annan sjukvårdsorganisation och kostnadsbild än i Sverige. Modellstudier kan ha fördelen att de kan baseras på effektdata från flera håll och ha kostnadsdata som är mer realistiska för svenska förhållanden.

Inkluderade empiriska studier

I en randomiserad kontrollerad multicenterstudie som inkluderade personer med typ 2-diabetes undersöktes kostnadseffektivitet från sjukvårdsperspektiv för basal nutrition jämfört med dietistmedverkan baserat på riktlinjer framtagna i USA [1], Tabell 5.1. Studien genomfördes vid tre diabetescentra. Blodsockerkontroll (fastebloodsocker och HbA_{1c}) var medicinska effektmått, men ingen signifikant skillnad uppnåddes med interventionen. Tidsåtgången för interventionerna varierade mellan medverkande centra, men den genomsnittliga kostnadsökningen för dietistmedverkan motsvarade 70 US-dollar per individ.

Datorstöd för personer med typ 1- eller typ 2-diabetes att upprätthålla dietföreskrifter, jämfört med traditionell handläggning av dietföreskrifter, prövades i en randomiserad kontrollerad studie genomförd vid mottagningen för en amerikansk internmedicinsk klinik under 12 månader [2]. Blodsockerkontroll (HbA_{1c}) var det medicinska effektmåttet, kostnader beräknades från ett sjukvårdsperspektiv. Utfallet visade ingen signifikant skillnad för HbA_{1c} medan kostnaden per person i försöksgruppen ökade med 137 US-dollar jämfört med kontrollgruppen.

Effekter av ett program för ändring av livsstil för individer med $BMI \geq 27$ och typ 2-diabetes jämfördes i en randomiserad kontrollerad studie med

traditionell handläggning [3]. Inget medicinskt utfallsmått av intresse för denna rapport ingick i studien, däremot totala kostnader från sjukvårdsperspektiv. Den årliga totala sjukvårdskostnaden (öppen vård, slutenvård, programkostnad) per person i försöksgruppen beräknades vara 3 586 US-dollar lägre än kontrollgruppens ($p < 0,05$).

En systematisk litteraturgranskning omfattande 72 studier fokuserade på bl a självträning med dietföreskrifter vid typ 2-diabetes där även kostnadseffektivitet för intervention i form av information respektive livsstilsförändringar studerades [4]. Av sex inkluderade studier med ekonomiska aspekter på livsstilsförändringar har två studier redan refererats ovan [1,2]. Av övriga fyra studier visade tre ingen förbättring, och den fjärde studien avsåg ett sjukhusbaserat utbildningsprogram med uppföljningstid på fyra månader och uppfyllde alltså inte inklusionskriteriet på sex månaders uppföljning. Sammanfattningsvis konstaterades att det vetenskapliga underlaget var otillräckligt för att ge stöd angående kostnadseffektivitet för studerade interventioner.

Inkluderade modellstudier

Endast modellstudier med epidemiologiska data och kostnadsdata från europeiska länder har inkluderats. Modellstudier från USA medför ytterligare osäkerhet om överförbarhet till svenska förhållanden och exkluderades.

En omfattande systematisk litteraturstudie med inriktning på långtidseffekter av behandling av fetma, med de medicinska utfallsmåtten kroppsviktsförändring, riskfaktorer för sjukdom samt sjukdom (diabetes), har utförts av "National Health Service" (NHS) i Storbritannien [5], Tabell 5.2. Inkluderade empiriska studier bedömdes av NHS inte kunna ligga till grund för beslut, varför rapporten kompletterades med en ekonomisk analys baserad på Markovmodell. Kostnader för resursutnyttjande hämtades från engelsk sjukvård, och data för incidens och mortalitet avsåg förhållanden i England. Uppgifter om effekter av livsstilsförändringar, här motsvarande lågfettkost kombinerat med fysisk aktivitet, hämtades från en finsk studie enligt vilken risken för diabetes minskade med 58 procent över en period av sex år [6]. I modellen til-

lämpas en tidshorisont av 15 år. Uppgifter om (QALY) hämtades från en databas vid Harvarduniversitetet. Den inkrementella kostnaden per person beräknades till mellan 268 och (successivt ökande) 485 brittiska pund för år 1 respektive år 6 (cirka 3 600–6 600 kronor). Marginella kostnadseffektkvoten (ICER) beräknades till 113 905 brittiska pund per QALY (cirka 1,5 miljoner kronor) för år 1, men beräknades successivt sjunka till 13 389 brittiska pund per QALY (cirka 180 000 kronor) för år 6. I beräkningen ingår inte förväntade effekter på andra sjukdomar, dvs minskad sjuklighet i t ex hjärt-kärlsjukdom.

I en Markovberäkning jämfördes livsstilsförändringar, läkemedelsbehandling samt ett traditionellt sätt att handlägga glukosintolerans [7]. Epidemiologiska data för Frankrike, Tyskland, England, Schweiz samt Australien användes för beräkning för respektive land. Kostnadsdata hämtades från europeiska länder. Kostnaderna beräknades från ett sjukvårdsperspektiv. För effekter av livsstilsförändringar refererades till den amerikanska DPP-studien ("Diabetes Prevention Program"). Känslighetsanalys utfördes med förändringar av en variabel åt gången, alltså inte den mer avancerade PSA-analysen ("probabilistic sensitivity analysis"). Enligt basalternativet beräknades livsstilsförändringar öka antalet år utan typ 2-diabetes, öka antalet återstående levnadsår ("life expectancy") samt leda till lägre sjukvårdskostnader än traditionell handläggning. Resultatet påverkades av ändrade antaganden om utvecklingen av typ 2-diabetes, långtidseffekter av interventioner, risk för mortalitet samt kostnader för genomförande av interventionerna.

Diskussion

Inkluderade empiriska studier med olika utfallsmått, respektive systematiska litteraturgenomgångar baserade på randomiserade studier, visar inga signifikanta resultat avseende de medicinska effektmåtten. Däremot förefaller de ökade kostnaderna för interventionerna vara måttligt höga. Enligt en studie kan intervention även medföra att den totala sjukvårdskostnaden på årsbasis reduceras [3]. Om oförändrad effekt skulle uppnås till lägre kostnad skulle det tyda på att livsstilsförändringen i form av lågfettkost och fysisk aktivitet kan vara mer kostnadseffektiv än den

traditionella handläggningen. Livskvalitet som utfallsmått saknas i empiriska studier.

Modellstudierna antyder att insatser i form av livsstilsförändringar, alltså inriktade på lågfettkost i kombination med fysisk aktivitet, kan förväntas generera lägre kostnader i sjukvården, dvs besparingar, alternativt relativt låga merkostnader, vilket dock inte har verifierats i empiriska studier. Med antagande om att visad effekt kvarstår över tid så innebär detta att det kan vara kostnadseffektivt att sätta in sådana livsstilsförändringar (lågfattkost kombinerat med fysisk aktivitet) vid diabetes. Resultaten pekar liksom i många andra sammanhang på att det är kombinerade insatser som har effekt.

SBU använder generellt det så kallade GRADE-systemet för att göra en syntes och bedöma evidensstyrka. I detta fall är antalet studier så få och osäkra, och interventionerna olika, att en direkt tillämpning av GRADE-systemet inte skulle förändra våra slutsatser. Det vetenskapliga underlaget baserat på empiriska studier är otillräckligt.

För modellstudier gör vi bedömningen att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att livsstilsförändring med kombinerade insatser kan vara kostnadseffektivt för att minska risken för utveckling av diabetes. För modellstudier begränsas analyser av kostnadseffektivitet av de antaganden som specificerar modellerna, och osäkerhet i de hälsoekonomiska skattningarna kan inte helt uteslutas.

Table 5.1 Economic aspects of dietary treatment of diabetes, empirical studies.

First author Year Reference Country	Study design Follow-up time	Population characteristics	Intervention vs Control Drop outs	Outcome Effects	Outcome Costs, resource	Study quality
Franz 1995 [1] USA	RCT 6 months	Type 2 diabetes Ages 38–76 years n=94+85	Practice Guidelines Nutrition Practice (PGC) vs Basic Nutrition Care (BN) Drop outs specified in previous study	Fasting plasma glucose level (NS) HbA _{1c} (NS)	+ \$ 70 per patient for PGC i e for dietitians	Low
Glasgow 1997 [2] USA	RCT 12 months	Type 1 diabetes or type 2 diabetes Ages 40+ years n=108+98	Brief intervention Computer- assisted dietary Assessment vs Conventional care Drop outs: n=2+4	HbA _{1c} (NS)	+ \$ 137 per patient for computer intervention	Moderate
Wolf 2007 [3] USA	RCT 12 months	BMI: ≥27 and type 2 diabetes Ages: 53.4 ±8.0 and 53.3 ±8.6	Lifestyle Case Management and Medical Nutrition Therapy vs Conventional care Drop outs: n=2+1	None measured	Reduced costs per patient of case Management of Total health care costs of \$ 3 586 less (p<0.05)	Low
Norris 2001 [4] USA	Systematic review of RCT. In all 72 studies of which 6 with focus on diet and costs	Type 2 diabetes Ages 45–62	Information and Lifestyle interventions, respectively	No conclusion on effects	No conclusion on costs	Moderate

BMI = Body mass index; NS = Not significant; RCT = Randomised controlled trial

Table 5.2 Economic aspects of dietary treatment of diabetes, model studies.

First author Year Reference Country	Studydesign Follow-up time	Population characteristics	Intervention Vs Control Drop outs	Outcome effects	Outcome Costs, resource	Study quality
Avenell 2004 [5] England	Systematic review Economic model based on Markov 6 years	Type 2 diabetes Impaired glucose tolerance	Lifestyle intervention of low fat diet and exercise vs Controls with information Compliance not mentioned	QALY	Per person year one +£ 324 and subsequent years +£ 178 <i>ICER per QALY</i> Year 1: £ 113,905 Year 6: £ 13,389	High
Palmer 2004 [7] Switzerland	Markov model based on previously published study Patient lifetime	Type 2 diabetes Mean age: 50.6 years Calculated for 5 countries	Metformin vs Intensive Lifestyle Changes (ILC) vs Usual care	Years free of diabetes mellitus +1.77 to +1.82 Life Expectancy (LYG) +0.06 to +0.16	Lifetime costs, Cost saving for 4 out of 5 countries (not for England), i e £ -455 to -1 036	Moderate

BMI = Body mass index; NS = Not significant; QALY = Quality adjusted life year;
RCT = Randomised controlled trial

Referenser

1. Franz MJ, Splett PL, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, et al. Cost-effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians for persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1018-24.
2. Glasgow RE, La CPA, Toobert DJ, Brown J, Hampson SE, Riddle MC. Long-term effects and costs of brief behavioural dietary intervention for patients with diabetes delivered from the medical office. *Patient Educ Coun* 1997;32:175-84.
3. Wolf AM, Siadaty M, Yaeger B, Conaway MR, Crowther JQ, Nadler JL, et al. Effects of lifestyle intervention on health care costs: Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN). *J Am Diet Assoc* 2007;107:1365-73.
4. Norris SL, Engelgau MM, Venkat NKM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:561-85.
5. Avenell A, Broom J, Brown TJ, Poobalan A, Aucott L, Stearns SC, et al. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess* 2004; 8:iii-iv, 1-182.
6. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344: 1343-50.
7. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Spinass GA, Shaw JE, Zimmet PZ. Intensive lifestyle changes or metformin in patients with impaired glucose tolerance: modeling the long-term health economic implications of the diabetes prevention program in Australia, France, Germany, Switzerland, and the United Kingdom. *Clin Ther* 2004;26:304-21.

6. Praxisundersökning

Bakgrund

Det finns begränsad kunskap om i vilken utsträckning olika kostråd ges till personer med diabetes. För att närmare kartlägga praxis kring kostrådgivning vid diabetes genomfördes en enkätstudie. Syftet var att få en översikt av vilka kostrekommendationer som läkare, sjuksköterskor och dietister idag ger vid diabetes samt att kartlägga eventuella geografiska variationer och skillnader mellan t ex yrkesgrupper, storlek på klinik och utbildningstidpunkt. Som undersökningsmetod valdes anonym webb-enkät med flervalfrågor (Bilaga 6). Kontaktpersoner för 1 093 kliniker anslutna till Nationella Diabetesregistret (NDR) fick e-post med en länk till enkäten och uppmanades att vidarebefordra denna till en läkare, en sjuksköterska samt en dietist på sin klinik. Data samlades in mellan 27 september och 13 november 2009. Under denna period skickades ett introduktionsmejl och tre påminnelser. Totalt inkom 557 svar från 454 olika postnummer, och under antagandet att varje klinik var ensam med sitt postnummer beräknades att 42 procent av de tillfrågade klinikerna svarat. Majoriteten av de tillfrågade klinikerna levererade bara svar från en av de tre yrkeskategorierna.

I enkätstudier finns en stor risk för snedvridning eftersom de som är mest intresserade och engagerade av en viss fråga kan förmodas vara mer benägna att besvara enkäten än de som inte har lika starka åsikter. Den låga svarsfrekvensen gör att resultaten måste tolkas med stor försiktighet. Därför återges endast de mest slående resultaten här. En komplett redogörelse för praxisstudien finns som bilaga till denna rapport (Bilaga 7).

Bakgrundsfakta

Av de svarande var 431 sjuksköterskor (78 procent), 91 läkare (16 procent) och 34 dietister (6 procent). Totalt 462 arbetade inom primärvården (84 procent) och 76 på medicinkliniker (13 procent). Av de svarande var 479 kvinnor (87 procent) och 74 män (13 procent). De svarande var jämnt fördelade över landet.

Resultat

- Majoriteten av de svarande (65–69 procent) ger i minst 9 fall av 10 råd som i huvudsak följer de europeiska kostrekommendationerna vid diabetes, dvs råd om kost som är energianpassad till individens behov, snål på mättade fetter, fiberrik och rik på långsamma men fattig på snabba kolhydrater.
- En majoritet av de svarande (74–88 procent) rekommenderar utbyten av livsmedel som syftar till att dels minska andelen ”snabba” kolhydrater till förmån för ”långsamma” kolhydrater och fibrer, dels minska andelen mättat fett till förmån för omättat fett. Ungefär hälften av de svarande förordar utbyten som syftar till att ersätta kolhydrater med omättat fett eller protein.
- Läkare tycks ge råd om lågkolhydratkost relativt ofta (25 procent av de svarande ger åtminstone ibland detta råd), medan samtliga av de 34 dietister som svarade på enkäten uppger att de aldrig rekommenderar lågkolhydratkost.
- Råd om lågkolhydratkost verkar vara vanligare i norra sjukvårdsregionen än i andra delar av landet. Här ger 28 procent av de svarande sina patienter råd om lågkolhydratkost vilket är tio procentenheter högre än riksgenomsnittet.
- Många svarande, framför allt läkare, uppger att de känner sig osäkra på om kostråden vid diabetes är evidensbaserade. Ungefär hälften, oberoende av yrkesgrupp, anger att de kostråd som de ger ibland ifrågasätts av patienterna.

7. Konsekvensanalys

Detta kapitel tar kortfattat upp några av de konsekvenser som resultatet av den systematiska litteraturgenomgången får för kostrådgivningen till personer med diabetes. I Kapitel 9 finns en mer utförlig diskussion av problemen kring tolkningen av de vetenskapliga studierna och vilka slutsatser som det är möjligt att dra.

7.1 Förebygga diabetes

Det vetenskapliga stödet för att välja en viss kost för diabetesprevention är begränsat. Det har varit svårt att urskilja kostkomponentens betydelse i de studier som utvärderat livsstilsintervention eftersom fysisk aktivitet varit en väsentlig del i livsstilsinterventionen. De bästa livsstilsinterventionsstudierna har fokuserat sin kostintervention på energirestriktion och en lågfettkost med begränsad mängd mättat fett och en hög andel fiberrika kolhydrater.

Interventionsstudierna har identifierat en högriskgrupp med nedsatt glukostolerans (IGT), vilket kräver oral glukostoleranstest, en undersökning som utförs i begränsad omfattning i svensk sjukvård utom i samband med graviditet. I praktiken torde det ändå kunna försvaras att identifiera högriskindivider på annat sätt, baserat på riskfaktorer (främst fetma och ärftlighet för diabetes), och rekommendera en livsstilsintervention med en modell som bygger på de program som använts i de bästa studierna, det amerikanska "Diabetes Prevention Project" och den finska "Diabetes Prevention Study". Andra kostprinciper som utvärderats i denna rapport, exempelvis GI-kost och lågkolhydratkost, saknar vetenskapligt stöd som diabetesprevention.

7.2 Kost vid diabetes

Det vetenskapliga underlaget för kostrådgivning vid diabetes är svagt särskilt när det gäller valet mellan kostprinciper med olika innehåll av makronutrientier. Det finns något bättre stöd för vägledning i valet mellan olika livsmedel och drycker. Det vetenskapliga underlaget för nuvarande kostråd har vilat tungt på interventionsstudier av förhållandevis kort duration där man observerat gynnsamma effekter på surrogatmått som HbA_{1c}, blodglukos, blodfetter, blodtryck och mått på insulinresistens. Underlaget har i mycket liten grad haft patientrelaterade effektmått som återspeglar mikro- och makrovaskulära komplikationer.

Den aktuella genomgången ger ett stöd för att hålla fast vid nuvarande rekommendationer om grönsaker, baljväxter och fisk. Val av livsmedel med lågt glykemiskt index har också ett visst vetenskapligt stöd liksom kaffe.

Det kan finnas anledning att i avvaktan på bättre underlag i form av randomiserade kontrollerade studier vid diabetes vara försiktig i bedömningen av evidensläget när det gäller valet mellan olika kostregimer. En eller ett fåtal större randomiserade studier skulle kunna förändra bilden kraftigt.

Mot bakgrund av de senaste årens intensiva kostdebatt hade det varit önskvärt att det vetenskapliga underlaget hade gett stöd för tydligare rådgivning när det gäller fördelningen av makronutrientier. Denna situation ställer stora krav på kostrådgivningen och kan också möjliggöra individualisering av kostråden, något som diskuteras mer utförligt i Kapitel 9. I framtiden kan individualiserad kost baserad på genetisk analys bli möjlig. Redan nu finns uppgifter som tyder på att personer kan reagera helt olika på livsstilsintervention beroende på skillnader i uttryck av vissa gener [1,2].

Kostrekommendationerna från ”European Association for the Study of Diabetes”, vilka tillämpas i svensk diabetesvård, betonar vikten av individualiserad rådgivning. Det innebär höga krav på vårdens personal. En hög grad av autonomi och ett ökat patientinflytande på behandlings-

beslut fordrar stor lyhördhet och flexibilitet från den som står för kostrådgivningen, samtidigt som den person som har diabetes måste få korrekt information, baserad på vetenskapliga fakta, om för- och nackdelar med olika kostar. För personal i diabetesvården blir det en sporrande uppgift att i grunden behärska en bredare repertoar av kostalternativ. Detta kommer att kräva insatser i grundutbildning och fortbildning, i första hand för dietister men också för läkare och sjuksköterskor.

Vid all omläggning av kosten, där målet är viktreduktion eller annan riskfaktorreduktion, bör det finnas starka krav på uppföljning både för att följa effekter och eventuella oönskade effekter i synnerhet när rådgivningen utgår från sjukvården.

Vid kostomläggning som initieras med utgångspunkt från rådgivning via media, böcker och sociala medier, vilket är vanligt idag, kan det finnas anledning för sjukvården att med full respekt för den personliga integriteten och utan fördomanden ge stöd och vid behov biträda med att följa utvecklingen av vikt, HbA_{1c}, blodfetter och blodtryck, både för att avläsa hälsoeffekter och bedöma risker. Säkerhetsfrågan är särskilt viktig mot bakgrunden av att effekterna kan skilja sig mycket under energireduktion och viktnedgång jämfört med om samma kostregim tillämpas vid viktstabilitet eller viktuppgång.

Referenser

1. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M, Fernandez-Crehuet J, Marti A. A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:266-72.
2. Grau K, Cauchi S, Holst C, Astrup A, Martinez JA, Saris WH, et al. TCF7L2 rs7903146-macronutrient interaction in obese individuals' responses to a 10-wk randomized hypoenergetic diet. *Am J Clin Nutr* 2010;91:472-9.

8. Kunskapsluckor och framtida forskning

Sammanfattning

- Metoderna att mäta kostintag är osäkra, något som kraftigt försämrar möjligheterna att påvisa gynnsamma eller ogynnsamma effekter av olika kosten. Mätmetoder anpassade att användas i storskaliga kliniska prövningar och observationsstudier behöver utvecklas.
- Många av de publicerade observationsstudierna där effekter av kostintag studerats hos personer med diabetes har allvarliga metodologiska brister, något som minskar deras vetenskapliga tyngd. En särskilt allvarlig brist är att man i analyserna inte korrigerat för skillnader i socioekonomi mellan de grupper som jämförs.
- Det behövs mer vetenskapligt baserad kunskap om effekterna av fördelning och typ av makronutrient (fett, kolhydrater och proteiner). Likaså behövs bättre kunskap om effekterna av enskilda livsmedel och olika kostmönster utöver deras effekter på fördelningen av makronutrient (eller typ av makronutrient).
- De utfall som studerats i publicerade undersökningar är i stort begränsade till laboratorievariabler, vikt/BMI och insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom. Dessa mått behöver kompletteras med information om bl a följsamhet till olika kosten, livskvalitet, säkerhet samt hälsoekonomi. Dessutom saknas i stort sett information om olika kosters betydelse för utveckling av diabeteskomplikationer från ögon, nerver och njurar.

- Den svenska diabetesforskningen skulle i större utsträckning kunna dra nytta av de försteg som de nationella registren ger. Dessutom kan de stora svenska kohortstudier som insamlat kostdata kopplas till hälsodataregister, kvalitetsregister och andra större databaser. Genom att koppla dessa informationskällor kan ny unik information erhållas om de olika kosternas effekter vid diabetes. Kohortstudierna och det nationella diabetesregistret utgör också värdefulla baser för rekrytering av deltagare i kontrollerade interventionsstudier.
- Det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationer vid nedsatt glukostolerans och diabetes kan förväntas växa mycket snabbt under de närmaste åren. Eftersom dagens underlag i många avseenden bedömts vara begränsat, otillräckligt eller helt saknas, kan nya resultat från stora studier av hög kvalitet göra att rapportens slutsatser måste revideras. Det är sannolikt att en uppdatering av denna rapport behöver göras inom några få år.

Inledande kommentarer

Vårt arbete har visat att vetenskapsområdet ”Mat vid diabetes” har stora fält av otillräcklig kunskap. Det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationer inom området prevention och behandling av diabetes är därför begränsat. När det vetenskapliga underlaget är bräckligt finns större utrymme för åsikter, därmed också för emotionellt färgade diskussioner.

Av de mest angelägna forskningsområdena rör några metodutveckling för koststudier i allmänhet, medan andra mer specifikt handlar om nedsatt glukostolerans och diabetes.

Metodutveckling för koststudier

Mätning av kostintaget

Flera av de metoder som används i koststudier är strukturerade intervjuer, där deltagarna antingen ombeds redogöra för senaste dygnets (24-timmarsintervju) eller senaste dagarnas (kostdagböcker) intag av

livsmedel, maträtter och drycker. Andra metoder baseras på frågeformulär om intag av vanliga maträtter (livsmedelfrekvensformulär), där individen retrospektivt utfrågas om sitt intag. Svaren på dessa frågor omräknas sedan med hjälp av nationella näringstabeller baserat på vad som kan anses vara känt vad gäller innehåll av t ex energi, fett, protein och kolhydrater. Metoderna valideras sedan mot någon referensmetod för att avgöra om de mäter vad de konstruerats för att mäta. I Bilaga 1 redovisas de valideringar som gjorts av de mest använda instrumenten att mäta kostintaget.

Även referensmetoderna har avsevärda mätfel – dock sannolikt mindre än de mest använda kostbestämningsmetoderna. Dessa metodologiska problem medför att alla kostbestämningsmetoder mäter det sanna intaget med ett stort metodefel, som dessutom varierar kraftigt med den kostvariabel som skall studeras. För t ex fettintag ligger korrelationskoefficienten (r) ofta runt 0,6 för flera av de metoder som använts i de studier som ingår i vår rapport. Det innebär att determinationskoefficienten (r^2) kan bli under 0,4, alltså att det ”sanna” sambandet mellan en kostfaktor och en effektvariabel kraftigt kan underskattas.

Det behövs alltså förbättrade eller helt nya metoder för att med större precision mäta kostintaget. Dessa skulle kunna vara en vidareutveckling av dagens undersökningar med kostenkäter och kostregistreringar. Det förefaller vara mest angeläget att utveckla bättre metoder för intag av sådana livsmedel som idag mäts med särskilt dålig precision, som grönsaker och fettriika livsmedel. Men metodutvecklingen kan också gälla biomarkörer för specifikt kostintag, alltså mätningar i kroppsvätskor eller vävnader (t ex med kemiska analyser eller ny bildteknik) eller andra innovativa tekniker (t ex observationsstudier baserade på ny teknik). I vår kunskapsgenomgång har vi inte kunnat finna att sambandet mellan kostintag och prevention eller behandling av diabetes har utforskats med hjälp av biomarkörer.

Logistiken för mätning av kostintag underlättas av IT-utvecklingen. Många av instrumenten för mätning av kostintag kan nu vara webb-baserade och överförs till forskningscentrat via mobiltelefon, e-post eller internet. Metoderna bör vara så utformade att de enkelt kan upp-

repas så att det blir möjligt att följa förändringar i kostintag över tid eller under intervention. Nackdelen med täta mätningar av kostintaget är dock att deltagarna riskerar att tröttnas ut med ökat bortfall som följd. En fördel var om metoderna vore modulindelade så att delar av kostundersökningen, t ex för fettintag eller kolhydratintag, skulle kunna upprepas ofta under en pågående studie för att öka precisionen. Tekniken bör vara utformad så att även andra än dietister och nutritionister kan bearbeta de data som samlats in.

Den vetenskapliga utvecklingen av generiska metoder att mäta kostintaget är en akademisk angelägenhet. Men Livsmedelsverket skulle kunna spela en viktig roll som inspiratör, kanske även delta i samordningen av forskningen.

Studiedesign och analys

Det mycket stora antal publikationer som inte fyllde våra inklusions- och kvalitetskriterier (se Kapitel 3) talar för att den epidemiologiska kompetensen på diabeteskostområdet kan behöva stärkas. Det finns ofta grundläggande brister i studiedesign, t ex beträffande beräkning av det antal studiedeltagare och den uppföljningstid som krävs. Den vanligaste och allvarligaste bristen är ändå att man inte har justerat för socioekonomiska skillnader (t ex utbildningsnivå). Å andra sidan har vi har också funnit ett flertal studier där man i multivariata modeller tagit med alltför många samverkande faktorer i förhållande till ett lågt antal studerade händelser, vilket kan leda till överjustering och felaktiga resultat. Ökad epidemiologisk kompetens skulle kunna bidra till att motverka dessa metodbrister.

Interventionsstudier vid nedsatt glukostolerans och diabetes

I detta avsnitt om kunskapsluckor och behov av framtida forskning följer vi samma PICO-modell (Population – Interventions – Controls – Outcomes) som SBU tillämpar för systematiska litteraturgenomgångar (se Kapitel 2).

Population

De allra flesta koststudierna vid diabetes gäller typ 2-diabetes. För typ 1-diabetes – där det mycket långa tidsperspektivet men också riskerna för akuta komplikationer, främst insulinkänningar/koma, är särskilt viktiga – visar vår litteraturgenomgång att det nästan helt saknas vetenskaplig information.

För vissa kostkomponenter, t ex fisk och nötter, finns vetenskapligt underlag enbart för kvinnor medan det saknas publicerade studier som genomförts bland män med diabetes.

Möjligheterna att i svenska studier täppa till dessa kunskapsluckor diskuteras nedan under rubriken ”Förutsättningarna för koststudier vid nedsatt glukostolerans och diabetes”.

Interventioner

Makronutrientier

De allra flesta studier som refereras i denna rapport har studerat intag av makronutrientier. De i debatten mest aktuella kosterna för prevention av diabetes vid nedsatt glukostolerans och för att behandla personer med diabetes spänner från den idag gängse rekommenderade kosten med ett lågt fettintag (<30 E%) – framför allt lågt mättat fett (<10 E%) – med högt kolhydratintag till dess absoluta motsats, alltså olika lågkolhydratkoster. Vår genomgång visar på stora brister i vetenskapligt underlag för båda förhållningssätten. För lågfettkost har evidensen oftast bedömts vara otillräcklig eller begränsad, medan den för extrem lågkolhydratkost (t ex Aktins- eller LCHF-kost) genomgående är otillräcklig eller så saknas helt studier av tillräcklig vetenskaplig kvalitet.

De sista decennierna har fokus förskjutits från totala intaget av makronutrientier till deras typ/kvalitet.

- **Fetter:** Fördelningen mellan mättat, enkelomättat och fleromättat fett samt enskilda fettsyror och transfetter.
- **Kolhydrater:** Glykemiskt index (GI) och glykemisk belastning eller innehållet av spannmålsprodukter och raffinerat socker.
- **Proteiner:** Animaliska eller vegetabiliska proteiner.

Det har nu börjat komma studier av effekterna av makronutrientier av olika typ/kvalitet också på diabetesområdet. Vår litteraturoversikt visar ändå att det här finns ett mycket stort utrymme för studier som kan stärka kunskapsunderlaget.

Enskilda livsmedel

Vid diabetes är det vetenskapliga underlaget för att bedöma effekterna av enskilda livsmedel otillräckligt eller begränsat eller så saknas det helt. Den högsta evidensgraden gäller effekterna av alkohol och kaffe. Där- emot är det anmärkningsvärt att så litet är känt om långtidseffekterna av intag av mejeriprodukter, juicer och läskedrycker.

Individuellt anpassad kost

Det är uppenbart att effekterna av kostomläggning skiljer sig mycket mellan olika individer. Med molekylärmedicinens framväxt har det blivit klarlagt att detta till en del beror på genetiska faktorer [1]. Inom sjukvården har begreppet ”personaliserad medicin” kommit alltmer i fokus, något som innebär att behandlingen anpassas till individen. Detta har framför allt tillämpats inom cancervården, där genetiska analyser bestämmer vilken terapi som patienten ska erbjudas. På motsvarande sätt skulle forskningen om diabeteskost kunna utnyttja genetisk frontlinje- kunskap för att utveckla individuellt anpassade kostråd.

Kostmönster

Det finns endast en studie av de effekter ”medelhavskost” har som övergripande kostmönster vid diabetes, medan sammantaget fler stu- dier av acceptabel kvalitet genomförts av de komponenter som brukar förknippas med ”medelhavskost” (fisk, grönsaker, frukt, baljväxter, enkelomättade fetter, vin). Det bör kanske påpekas att denna typ av ”medelhavskost” skiljer sig en hel del från pasta- och pizzakulturen. Med ett enda undantag saknas det studier över vilka effekter vegetarisk kost har vid diabetes. Också för paleolitisk kost (”stenålderskost”) saknas studier som underlag för kostrådgivning vid diabetes.

Följsamhet

Det finns en uppenbar brist på kunskap om följsamheten till ”medelhavskost”, låg-GI-kost, vegetarisk kost, stenålderskost och lågkolhydratkost av olika intensitet vid diabetes.

Effekt av kost gentemot andra livsstilsinsatser

Många av interventionsstudierna i vår rapport har varit kombinationer av olika livsstilsinsatser, t ex kost och motion. Det är därför svårt/omöjligt att i dessa studier fripreparera effekten av kostfaktorerna från övriga åtgärder. Interventionsstudierna har dessutom en design som medför att interventionsgruppens deltagare generellt har fått mer uppmärksamhet i form av råd och besök vid behandlingsenheten än deltagarna i kontrollgruppen. Dessa skillnader kan i sig påverka utfallet, t ex HbA_{1c}-nivåer och vikt, fristående från den effekt som själva kostinterventionen kan ha haft. Man bör alltså tolka effekterna av livsstilsprogrammen som effekterna av ett helt koncept, där kostförändringen bara är en delkomponent. Inom ramen för livsstilsprogrammen kan det krävas direkta jämförelser mellan olika koster för att avgöra deras betydelse för utveckling av diabetes och dess komplikationer. Detta förutsätter att andra komponenter som fysisk aktivitet och intervention mot rökning genomförs med samma intensitet i jämförelsegrupperna.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis behövs ökad kunskap om:

- Effekterna av inte bara olika fördelning av makronutrientier utan också typ av fett, kolhydrater respektive proteiner.
- Effekter av livsmedel och kostmönster utöver deras effekter på fördelningen av makronutrientier eller typ av makronutrientier.
- Effekter av sammansatta interventioner där kostförändring kombineras med annan intervention, eftersom detta avspeglar den kliniska verkligheten. Det är dock viktigt att man kan särskilja effekten av kostinterventionen–följsamheten till olika koster vid diabetes.

Utfall

De primära utfallsmåtten när vi planerade vår litteraturgenomgång var total mortalitet, orsaksspecifik mortalitet (kardiovaskulär, cancer, övrigt), total morbiditet, cancerincidens, kardiovaskulära insjuknanden, nefropati, neuropati, mikroangiopati, retinopati, benskörhet, sexuella störningar, livskvalitet, tolerabilitet/följsamhet och biverkningar (se Kapitel 2).

Vår genomgång visade att det finns mycket sparsam information i den vetenskapliga litteraturen utöver hjärt-kärlinsjuknanden och död. Det är anmärkningsvärt att det i stort sett saknas studier av kostfaktorerens betydelse för utveckling av klassiska diabeteskomplikationer som retinopati, neuropati och nefropati (men också information om effekterna av andra livsstilsfaktorer och sociala faktorer som fysisk aktivitet, rökning och utbildningsnivå). Eftersom diabeteskomplikationer utvecklas över så lång tid, skulle existerande markörer för tidig utveckling av följsjukdomar kunna utnyttjas bättre. Med den allt större vikt som fästs vid patientrapporterade utfall, är det också bekymmersamt att det saknas rapporter om effekterna på livskvaliteten och om studiedeltagarna upplever att det är lätt eller svårt att hålla sig till en specifik kost.

Vanliga farhågor som framförs i debatten är att högt proteinintag (särskilt animaliskt protein) skulle öka njurskadorna vid diabetes, att högt intag av mättat fett skulle accelerera utvecklingen av ateroskleros samt att högt kolhydratintag skulle ha negativa effekter pga att insulinutsöndringen stimuleras. Personer med diabetes har ökad risk att utveckla osteoporos och det är oklart om vilken roll kostfaktorer spelar för denna ökade risk [2]. Vi har vid vår genomgång funnit mycket sparsamt underlag för att uttala sig om alla dessa potentiella risker.

Förutsättningarna för koststudier vid nedsatt glukostolerans och diabetes

Allmänt om svenska koststudier vid diabetes

Mycket få av de studier som uppfyllt inklusionskriterierna för denna kunskapsöversikt kommer från Sverige. Att slutsatserna i så hög utsträckning måste baseras på resultat från andra mat- och sjukvårdskulturer än den svenska påverkar resultatens relevans när de ska tillämpas i svensk diabetesvård.

För observationsstudier av diabeteskost behövs fördjupad epidemiologisk och statistisk kompetens. På interventionsstudier ställs höga krav när de planeras, genomförs och analyseras, krav som hittills sällan mötts i svenska studier av diabeteskost. Både kohortstudier och interventionsstudier är mycket resurskrävande om de ska ge kliniskt meningsfulla resultat. Det är uppenbart att resurserna, såväl personella som ekonomiska, för forskning av denna typ är synnerligen begränsade i Sverige, något som med emfas betonats inte minst av den statliga utredningen ”Klinisk forskning – ett lyft för sjukvården” [3] och slutrapporten från ”Delegationen för samverkan inom den kliniska forskningen” [4].

Bättre utnyttjande av kohortstudier och register

Vår begränsade kunskap om kostens effekter hos personer med diabetes kommer i betydande utsträckning från de stora amerikanska kohortstudierna. Europa – och inte minst Sverige – har ett stort antal väldefinierade stora kohorter med idag lång uppföljningstid, något som innebär att diabetes hunnit debutera hos många av deltagarna. I många av kohortstudierna har kostintaget mätts (med samma metodologiska svårigheter som i andra stora kohortstudier). De har dessutom etablerade biobanker med plasma, serum och DNA-källor. Dessa kohorter har i stor utsträckning använts för forskning inom hjärt-kärlsjukdom och cancer, men i förvånansvärt liten omfattning för diabetesforskning.

Dessa epidemiologiska guldgruvor borde mycket bättre än idag kunna användas för att planera och genomföra studier av kostfaktors betydelse för uppkomst av övervikt, nedsatt glukostolerans och diabetes. Inte minst skulle samspelet mellan olika kostintag och skillnader mellan individer i genetiskt hänseende kunna tillföra viktig klinisk information vad gäller risk för och prognos vid diabetes.

Samordning mellan kohortstudierna på nationell, nordisk eller europeisk nivå skulle innebära att de skulle få stor statistisk styrka och att analysresurserna skulle utnyttjas rationellt. En sådan satsning förutsätter en central koordinering, att ekonomiska resurser tillförs och att de svenska/nordiska/europeiska forskarna på området kan samarbeta mot detta mål. Inom några få år skulle nya valida data om kostfaktors betydelse för utveckling av diabetes och dess komplikationer kunna föreligga, något som markant skulle förbättra förutsättningarna för att ge vetenskapligt underbyggda rekommendationer om mat vid diabetes.

Kostens betydelse för utveckling av diabeteskomplikationer i ögon, nerver och njurar är ett försummat forskningsområde. Det finns tämligen goda möjligheter i Sverige att studera detta, t ex genom att koppla prospektiva kohortstudier med utfall i det nationella diabetesregistret [5], där man insamlar uppgifter om bl a utveckling av makroalbuminuri och hypertoni, särskilt när registrets täckningsgrad och datakvaliteten nu utvecklas. Det finns också redan idag digitalt insamlade ögonbottenfoton på över 20 000 individer, som ännu inte använts för t ex analys av samband mellan kostfaktorer och utveckling av diabetesretinopati.

De stora prospektiva kohorterna kan också vara utmärkta utgångspunkter för väl designade interventionsstudier, eftersom så många personer med nedsatt glukostolerans eller diabetes ingår i dessa kohorter. En ännu större, och internationellt sett unik, patientbas finns i nationella diabetesregistret, med långt över 200 000 registrerade personer (över hälften av samtliga personer med diabetes i landet). Av dessa har över 20 000 personer typ 1-diabetes, bland vilka koststudier idag är sällsynta [5].

Strategier för att välja kosten att studera

Antalet varianter av makronutrientfördelning, enskilda livsmedel eller kostmönster som vi inte har tillräckligt solid kunskap om vid diabetes blir mycket stort. Varje koststudie är mycket resurskrävande. Det kan vara angeläget att välja strategi för vilka kosten man vill utvärdera i studier. Två huvudstrategier är möjliga:

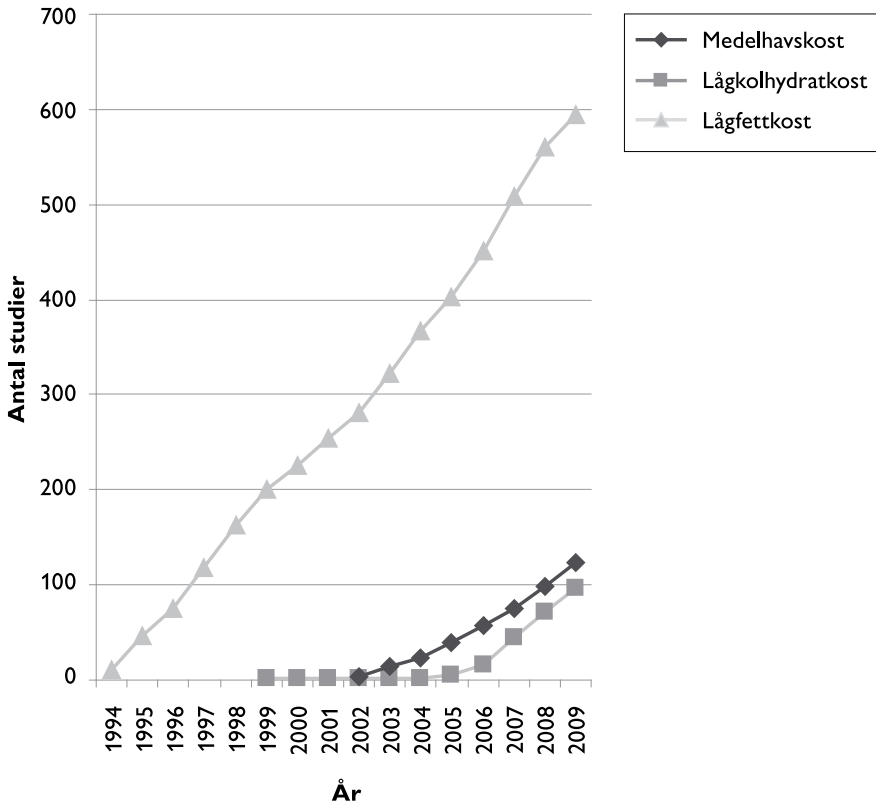
- *Vidareutveckling av den diabeteskost som idag brukar rekommenderas.* Svenska dietister utvecklar nu en kost som baseras på svensk matkultur men som anpassats så att innehållet av livsmedel/makronutrienterna motsvarar det som brukar karakteriseras som ”medelhavskosten”. Det innebär bl a högt intag av grönsaker, baljväxter, nötter och enkelomättade fetter. Det är angeläget att effekterna av en sådan kost kan utvärderas i kliniska studier vid såväl nedsatt glukostolerans som diabetes. Men det är också möjligt att det i de stora svenska kohortstudierna också finns tillräckligt underlag för att utvärdera effekterna av sådana livsmedelval.
- *Utvärdering av kosten som radikalt skiljer sig från de som idag rekommenderas vid diabetes.* Fördelen med att utvärdera radikala kostalternativ är att skillnaderna i effekt kan vara större och därmed lättare att påvisa. Till nackdelarna hör att många av de radikala kostalternativen kan ha karaktären av modekost. Det gör att resultaten kan te sig långt mindre angelägna när de publiceras än när man många år tidigare tog initiativ till studien. Alternativet att i observationsstudier följa de långsiktiga effekterna av helt nya kostmönster. Men oftast finns det helt enkelt inte tillräckligt många deltagare som under tillräckligt lång tid hållit sig till den nyligen introducerade kosten för att effekterna ska kunna utvärderas på ett tillförlitligt sätt. Följsamheten kan alltså bli ett problem. Dock har åtskilliga individer hållit sig till vegetarisk kost över lång tid och det är möjligt att detta ger underlag för att i kohortstudierna utvärdera den vegetariska kostens långtidseffekter vid diabetes.

Gemensamt för de koster som kan studeras är:

- Det bör göras direkta jämförelser mellan olika koster, där det naturliga är att som kontrollkost använda dagens konventionella diabeteskost ("sedvanligt omhändertagande"). Vid interventionsstudier måste omhändertagandet vara av samma intensitet i de olika försöksgrupperna så att jämförelserna blir rättvisa.
- Vid nedsatt glukostolerans är det knappast längre metodologiskt eller etiskt försvarbart att genomföra interventionsstudier där kontrollgruppen är "sedvanligt omhändertagande", något som i regel bara innebär kort rådgivning. Jämförelsen bör istället gälla den intervention som idag har den bästa dokumentationen, nämligen livsstilsprogram med lågfettkost och ökad fysisk aktivitet. Det är angeläget att andra koster i kombination med fysisk aktivitet utvärderas.
- Om koster ska jämföras, bör interventionerna genomföras under optimala förhållanden, där beteendemedicinsk kompetens utnyttjas.
- Som annars inom hälso- och sjukvården gäller att en metod bör ha tillräcklig vetenskaplig dokumentation innan den introduceras som rutinmetod i vården.

Förutsättningar för framtida systematiska kunskapsöversikter över diabeteskost

I Figur 8.1 redovisas tillväxten av vetenskapliga publikationer från kliniska prövningar (inklusive randomiserade prövningar) på kostområdet. De senaste 15 åren har det skett en linjär tillväxt av antalet publikationer där fettreducerad kost utvärderats och årligen tillkommer cirka 50 publikationer. De allra senaste åren har det också tillkommit rapporter från ett stort antal randomiserade prövningar av medelhavskost och lågkolhydratkost, de senaste åren cirka 25 publikationer vardera per år.



Figur 8.1 Kumulerat antal studier vid sökning i PubMed på termen "clinical trials" (som inkluderar randomiserade prövningar) i kombination med "lågfettkost", "lågkolhydratkost" respektive "medelhavskost" (utfallet av sökningen är påverkat av att indexord för de olika kosterna införts vid olika tidpunkter. Vid sökningen har vi inte utskilt studier som inkluderar personer med diabetes).

I databasen "www.clinicaltrials.gov" registreras planerade och pågående kliniska prövningar. Många tidskrifter accepterar numera inte artiklar som inte baseras på protokoll som i förväg registrerats där eller i annan liknande databas. Därför kan man räkna med att flertalet moderna prövningar faktiskt registreras. När söktermen "diabetes" kombinerades med "low fat" fanns 53 prövningar registrerade. Kombinationen med

”low carbohydrate” gav ännu fler träffar (60) medan kombinationen med Mediterranean diet endast gav två träffar.

Någon databas som registrerar pågående observationsstudier finns inte. Men med tanke på att intresset för medelhavskost, lågkolhydratkost, vegetarisk kost, paleolitisk kost och andra alternativ till den konventionella diabeteskosten ökat så markant de senaste åren, är det rimligt att vänta sig att man i de stora kohortstudierna nu analyserar effekterna av alternativa kostmönster bland personer med diabetes. Vi kan med all säkerhet vänta oss snabbt ökande kunskap också från observationsstudier om för- och nackdelar med olika kostar vid diabetes.

Som påpekas även i Kapitel 7 och 9, finns det således vissa möjligheter att resultat från nya stora studier av hög kvalitet kan kullkasta våra slutsatser i de fall där dagens vetenskapliga underlag bedömts vara begränsat. Sådant underlag kan komma från välgjorda randomiserade prövningar men även från stora kohortstudier där man i analyserna tagit hänsyn till skillnader i viktiga störfaktorer (”confounders”) och analyserat eventuella dos–responsförhållanden.

Prioritering av studier

Som denna genomgång visar, finns det ett mycket stort antal trängande frågor inom området ”Mat vid diabetes”, vilka behöver svar från vetenskapliga studier av hög kvalitet. Prioriteringar bland angelägna projekt behövs.

Vi anger här några studier som vi bedömer vara högprioriterade. När dessa valts ut, har det gjorts utifrån frågan om vad svensk diabetesforskning särskilt kan bidra med. Vi har också beaktat vilka frågor som ur diabetespatienternas, professionernas respektive beslutsfattarnas perspektiv kan te sig särskilt angelägna. Vårt urval gäller enbart mat och dryck vid nedsatt glukostolerans och diabetes. Metodutveckling som gäller koststudier i allmänhet, främst mätning av kostintaget, har vi inte listat. Inte heller har vi i denna lista tagit upp kliniska prövningar av lågkolhydratkost vid diabetes, eftersom det uppenbarligen pågår så många sådana studier på olika håll i världen.

Tabell 8.1 Fem typer av studier som SBU:s projektgrupp för ”Mat vid diabetes” anser vara högprioriterade i svensk diabetesforskning. Tabellen följer PICO-modellen (se Avsnittet Interventionsstudier vid nedsatt glukosterans och diabetes).

Population (tillstånd)	Intervention	Kontroll	Utfall
Nedsatt glukosterans	”Medelhavskost”, vegetarisk kost och lågkolhydratkost (genom uppföljningar i svenska kohortstudier där kostmätningar och glukosbelastning gjorts)	Lågfettkost Samma livsstilsinterventioner i övrigt (t ex fysisk aktivitet, rökstopp)	Följsamhet Övergång till diabetes Säkerhet Hälsoekonomi
Typ 1- och typ 2-diabetes	Utveckling och utvärdering av livsmedel som brukar förknippas med ”medelhavskost” men anpassats till svensk matkultur	Konventionell diabeteskost enligt europeiska rekommendationer	De primära och sekundära utfall som tillämpats i denna SBU-rapport. Särskilt angeläget att fylla kunskapsluckor kring följsamhet till kosten, livskvalitet och hälsoekonomi
Typ 1- och typ 2-diabetes (med särredovisning av personer med typ 1-diabetes)	Varierande innehåll av mättade, enkel- och fleromättade fetter, kolhydrater samt animaliskt och vegetabiliskt protein (observationsstudier byggda på existerande kohorter kopplade till registerdata)	Konventionell diabeteskost enligt europeiska rekommendationer	De primära och sekundära utfall som tillämpats i denna SBU-rapport. Särskilt angeläget att fylla kunskapsluckor kring mikrovaskulära komplikationer, risker, följsamhet till kosten, livskvalitet och hälsoekonomi
Typ 1- och typ 2-diabetes	Beteendemedicinska tekniker för att öka följsamheten till rekommenderad kost	Konventionell rådgivning (samma kost i grupperna)	De sekundära utfall som tillämpats i denna SBU-rapport (laboratorievariabler och vikt), följsamhet till kost samt patientupplevelser, alla under minst 1 års uppföljning
Nedsatt glukosterans. Typ 1- och typ 2-diabetes	Uppföljning av tillkommande vetenskaplig dokumentation samt uppdateringar av denna SBU-rapport	–	De primära och sekundära utfall som tillämpats i denna SBU-rapport

Referenser

1. Lewis KD, Burton-Freeman BM. The role of innovation and technology in meeting individual nutritional needs. *J Nutr* 2010;140:426S-36S.
2. Vestergaard P. Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:125-31.
3. Klinisk forskning – ett lyft för sjukvården, SOU 2009:43. Tillgänglig på webbadress www.regeringen.se/sb/d/11252/a/125705.
4. Alla vinner. Delegationen för samverkan inom den kliniska forskningen. Tillgänglig på webbadress www.sou.gov.se/samverkanklinforsk/pdf%2016%20dec/klinisk_forskning_slutrapport.pdf; 2009.
5. Nationella Diabetesregistret. Årsrapport 2008. Tillgänglig på webbadress www.ndr.nu/pdf/Arssrapport_NDR_2009.pdf.

9. Sammanfattande diskussion och bedömning

Mat vid diabetes – ett problematiskt forskningsområde

Vad bör studeras? Om deltagare, studiernas längd och utfall

Kostråd inom ramen för sjukvården blir aktuella inte bara för personer med diabetes utan också när nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasett-blodsocker upptäcks, t ex i samband med graviditet eller sjukdomar med svår kroppslig stress. Vår litteraturöversikt har därför innefattat studier av såväl diabetes som nedsatt glukostolerans.

Makronutrientier (proteiner, fett och kolhydrater) och livsmedel har akuta eller kortsiktiga effekter på ämnesomsättningen. Men de kortsiktiga effekterna behöver inte nödvändigtvis återspegla effekter också på långsiktig hälsa. För den person som har diabetes blir hans eller hennes långsiktiga välbefinnande och riskerna att drabbas av diabeteskomplikationer avgörande. I överensstämmelse med en av den evidensbaserade medicinens grundprinciper har vi således i våra sammanställningar lagt den största tyngden på de utfall som är av direkt betydelse för patienten (överlevnad, risk för diabeteskomplikationer samt välbefinnande). Som sekundära utfall har vi valt långsiktiga effekter på sådana fysiologiska och biokemiska variabler som har ett förmodat samband med de primära utfallen. Dit hör kroppsvikt respektive blodsocker- och blodfettsnivåer. Vi har också kartlagt om det finns uppgifter i litteraturen som belyser de olika kosternas säkerhet på lång sikt.

Vi har i den systematiska litteraturöversikten inte inkluderat studier av matens effekter hos personer utan diabetes eller med normal glukostolerans. Själva kärnan i diabetessjukdomen är att ämnesomsättningen

är störd både pga insulinbrist och otillräcklig effekt av insulin (insulin-resistens) vilket medför att förmågan att ta hand om makronutrientier är förändrad. Kostrådgivningen till personer med diabetes kan därför inte utan vidare baseras på resultaten från studier på personer utan diabetes. Däremot kan samstämmiga utfall hos personer med respektive utan diabetes stärka slutsatserna från studierna på personer med diabetes, något som diskuteras längre fram i detta kapitel.

Vad är hög studiekvalitet och hög relevans i studier om mat och dryck?

Koststudier med hög studiekvalitet, dvs hög intern validitet, kännetecknas av:

- säkra mätningar av födointaget
- tillräcklig statistisk styrka för att upptäcka meningsfulla skillnader
- mätning av viktiga störfaktorer ("confounding factors"), särskilt andra kostfaktorer och socioekonomiska faktorer, och justering för dessa i analyserna
- korrekt mätning av utfall
- fullständig uppföljning av studiedeltagarna
- korrekta analyser av förspecificerade hypoteser.

Koststudier med hög relevans, dvs hög extern validitet, kännetecknas av att:

- de patienter som studerats inte avviker kraftigt från svenska patienter
- den kost som studerats kan tillämpas på svenska patienter med diabetes eller nedsatt glukostolerans

- studien genomförts i miljöer som liknar de vardagliga och att försökspersonen haft ansvar för sin egen matlagning (alltså inte under laboratorieliknande förhållanden)
- de studerar utfall av avgörande betydelse för patienten.

Vilka typer av studier bidrar med tillförlitligt vetenskapligt underlag?

I Tabell 9.1 listas vad som karakteriserar de olika typer av studier som kan vara aktuella när effekterna av mat och dryck vid diabetes studeras.

Tabell 9.1 Jämförelse vad som karakteriserar olika typer av studier av effekterna av mat på utfall hos personer med diabetes.

Studietyp	Design		Fördelar/nackdelar				
	Gruppering	Datainsamling	Precision i mätning av exposition	Con-founding	Möjlighet bedömas-respons	Hänsyn till tidsintervall från exposition till utfall	Uppgifter om långsiktig säkerhet
RCT	Slumpmässig	Prospektiv	Måttlig till hög	Nej	Sällan	Svårt	Mycket svårt
Kohort	Deltagarnas val	Prospektiv	Måttlig	Ja	Ja	Ja	Möjligt
"Nested" fall-kontroll*	Deltagarnas val	Prospektiv	Måttlig	Ja	Ja	Ja	Möjligt
Fall-kontroll	Deltagarnas val	Retrospektiv	Låg	Ja	Ja	Ja	Möjligt
Tvärsnitt	Deltagarnas val	Samtidig	Måttlig	Ja	Ja	Nej	Nej
Ekologisk**	Inte slumpmässig	Samtidig	Låg	Ja, i högsta grad	Ja	Ibland	Nej

* En "nested" fall-kontrollstudie sker inom ramen för en kohortstudie. Data insamlas prospektivt, men analysen innefattar inte alla individer i hela kohorten. Istället jämförs de som insjuknat med ett mindre antal matchade kontrollpersoner som inte insjuknat.

** I en ekologisk studie jämförs medelvärdet av en variabel (i koststudier oftast det genomsnittliga matintaget i ett land eller annat geografiskt område) med medelvärdet av en annan variabel (t ex förekomst av diabeteskomplikationer).

På grund av deras metodologiska svagheter har fall–kontrollstudier, tvärsnittsstudier och ekologiska studier exkluderats i denna rapport. Konventionella fall–kontrollstudier, där uppgifter om expositionen insamlas retrospektivt, kan i många sammanhang vara mycket informativa. Men retroaktiva insamlingar av kostdata är inte tillförlitliga, särskilt om det gäller kostintaget över lång tid och kosten mäts bara vid ett tillfälle. Vi har därför inte tagit med den typen av studier. Som framgår av tabellen är svagheter i tvärsnittsstudier och ekologiska studier av de långsiktiga effekterna av mat och dryck så pass omfattande att dessa studietyper inte heller inkluderats.

Att såväl randomiserade prövningar som kohortstudier (inklusive ”nested” fall–kontrollstudier) inkluderats i denna rapport beror på att de ger kompletterande information.

Till de randomiserade studiernas främsta förtjänster hör att risken för “confounding”, alltså att störfaktorer påverkar utfallet, minimeras. Studiekvaliteten (den interna validiteten) är i regel hög. Däremot finns ofta problem med relevansen (den externa validiteten). Det är långt ifrån säkert att de personer som är beredda att ställa upp i kostexperiment över längre tid är representativa för oselektade personer med diabetes. Det är t ex tänkbart att personer som inte tolererar eller av andra skäl inte föredrar den rekommenderade kosten är överrepresenterade i denna grupp, vilket resulterar i en orättvis fördel för den alternativa kosten vid en jämförelse (en form av selektionsbias). Relevansen begränsas också av att de randomiserade studierna oftast har ett begränsat tidsperspektiv. Avsikten med kostråd vid diabetes är ju att de ska leda till minskade diabeteskomplikationer på lång sikt.

Ingen av de randomiserade studier som ingår i denna rapport har varit tillräckligt långvarig för att ge information om effekter på diabeteskomplikationer eller andra primära effektvariabler. De flesta av dem ger istället resultat som rör sekundära effektvariabler som HbA_{1c}, blodfetter eller kroppsvikt. Å andra sidan kan de ge information om följsamheten till kostinterventionen. De randomiserade studierna kan alltså ge information om hur realistiskt det är med rekommendation av en specifik kost till personer med diabetes.

Till problemen med randomiserade koststudier hör också att de är mycket resurskrävande. Till skillnad från läkemedelsprövningar saknas i regel ekonomiskt stöd från kommersiella intressenter och koststudierna blir av resursskäl svåra att genomföra, särskilt om de ska bedrivas över lång tid.

Många av de kohortstudier där man undersökt effekterna av mat över lång tid hos personer med diabetes har hög relevans. De personer som ingått i studierna liknar alltså de personer som brukar få kostråd i svensk diabetesvård. En annan fördel med observationsstudier är att de i regel är långsiktiga. Långa uppföljningstider ökar deras relevans för kostrådgivning. Att deltagarna själva valt sin kost ökar möjligheterna att de kan hålla sig till den över lång tid. Det är också avsevärt lättare att få ett stort antal deltagare i kohortstudier än i randomiserade prövningar, något som ger bättre statistisk styrka i analyserna.

Dessa styrkor är samtidigt observationsstudiernas svagheter. De långa uppföljningstiderna kan minska precisionen i expositionen. Kosten kan ändras över tid och få av studierna har gjort upprepade mätningar av kostintaget. Dessutom sker valet av kost inte slumpmässigt. Personer som väljer en kost som avviker mycket från normalkosten kan förmodas göra det av en anledning t ex sjuklighet eller låg tolerans till konventionell kost. De avviker kanske från genomsnittet också avseende andra faktorer som kan påverka utfallet, t ex hälsomedvetenhet och motivationsgrad. Dessutom följer valet av kost socioekonomiska mönster. Socioekonomiska faktorer, t ex utbildningsnivå, är starkt förknippade med risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar och död [1]. Mycket få av de observationsstudier som ingår i denna rapport har justerat för skillnader i utbildning eller andra socioekonomiska faktorer. Denna brist har vi bedömt som så allvarlig att vi gjort avdrag när studiekvaliteten bedömts.

Ett undantag har varit de stora amerikanska kohortstudierna där hälso- och sjukvårdspersonal deltagit. De har utgjort en mer homogen grupp än i de studier som bygger på en bredare population (något som dock kan göra att relevansen minskar). Vi har därför antagit att de socioekonomiska skillnaderna är måttliga. Även om man inte justerat

för socioekonomiska skillnader bland deltagarna så har vi inte gjort avdrag när studiekvaliteten bedömts i dessa kohortstudier.

Genom att såväl randomiserade kliniska prövningar som kohortstudier (inklusive ”nested” fall–kontrollstudier) inkluderas i den systematiska kunskapsöversikten, kombineras de båda studietypernas förtjänster. Några studier kan ge information av hög intern validitet (studiekvalitet) medan andra bidrar med sin höga externa validitet (relevans). Är resultaten från randomiserade prövningar och kohortstudier samstämmiga blir tolkningen i regel oproblematiske. När de inte stämmer överens, blir bedömningen av enskilda studiers kvalitet särskilt viktig för den sammantagna bedömningen.

Problem med att mäta exposition och utfall

De primära och sekundära utfall vi valt för vår systematiska litteraturöversikt är i regel enkla och tydliga. De viktigaste rör insjuknande och död i sådana diabeteskomplikationer där det finns tydliga diagnoskriterier, t ex diabetesretinopati eller insjuknande i hjärtinfarkt och stroke. Även sekundära utfall som vikt (BMI), HbA_{1c} och blodfettsnivåer mäts med stor precision. Det utfall som har de största svagheterna gäller den långsiktiga följsamheten till den kost man studerar.

Om utfallsmåtten således är relativt oproblematiske, är problemen desto större när det gäller mätningar av expositionen, alltså intaget av livsmedel, makronutrient, fibrer och dryck. De flesta studier som ingår i den systematiska litteraturöversikten har mätt intaget med ett livsmedelfrekvensformulär, FFQ. Som redovisas i Bilaga 1, överrapporteras i FFQ genomgående de livsmedel (och därmed makronutrient) som anses hälsosamma (t ex grönsaker) medan livsmedel som betraktas som ohälsosamma (t ex de med högt innehåll av mättat fett) underrapporteras. Det totala energiintaget underskattas. Sambanden med andra mätmetoder är mycket måttliga med typiska korrelationskoefficienter 0,4–0,6. Redan referensmetoderna, t ex kostdagbok, är behäftade med avsevärda mätfel.

Den dåliga precisionen i kostmätningar som baseras på FFQ gör att möjligheten att påvisa faktiska skillnader minskar. Det har t ex beräknats att en ”sann” fördubbling av risken reduceras till en 50-procentig

riskökning om korrelationen är så låg som 0,5, vilken den varit i många av valideringsstudierna [2]. Möjligheten att påvisa kosteffekter minskas alltså drastiskt, något som delvis kan uppvägas om studiegruppen är mycket stor. Detta är sällan fallet i studier av diabeteskosters långtids-effekter. Högst precision har mätningar av intag av dryck som kaffe, mjölk, vin och öl (se Bilaga 1). Det har säkert bidragit till att sambandet med primära utfallsvariabler är tydligare för kaffe eller alkohol än för proteiner, kolhydrater, fett, fibrer eller olika livsmedel.

Nästa stora begränsning när det gäller kostmätningar gäller reproducerbarheten. Om samma mätning upprepas efter 6 eller 12 månader blir korrelationskoefficienten mellan de båda mätningarna inte högre än 0,5–0,6, lägre ju längre tid som förflyter mellan mätningarna (se Bilaga 1). Detta medför stora problem när man ska tolka de kohortstudier som har mycket långa uppföljningstider (någon gång över 20 år) utan att kostmätningarna upprepas.

Ytterligare en komplikation när koststudier ska analyseras är att olika kostfaktorer sällan varierar oberoende av varandra. I flertalet observationsstudier har man i analyserna inte tagit hänsyn till skillnader i energiintag eller till hur ändringar av en specifik kostkomponent kan leda till samtidiga ändringar av andra kostfaktorer. Här råder ingen samsyn om vad som är det korrekta sättet av analysera data – två synsätt står mot varandra. Enligt det ena krävs statistiska justeringar för energiintag och andra samtidiga kostförändringar för att effekten av en specifik kostkomponent ska kunna isoleras. Om man får skillnader i utfall behöver man veta om detta beror på just den studerade kostfaktorn, på ändringar av energiintaget eller på samtidiga ändringar av helt andra kostkomponenter.

Enligt det andra synsättet är kostintaget ett sammanhållet system. Det är mer eller mindre oundvikligt att ändringar av en specifik kostkomponent (eller ett kostmönster) ger förändringar av energiintag och påverkan på andra kostfaktorer. Denna påverkan kan vara avsedd eller oavsedd. Ett exempel på avsedd påverkan kan vara lågfettkost där en av avsikterna är att reducera energiintaget. Att då justera för energiintag skulle enligt detta betraktelsesätt förminska eller rentav eliminera de faktiska effekterna av en kostförändring.

Det finns tydliga argument för båda synsätten. En lösning på dilemmat kunde vara att studieresultaten redovisas både utan och med justeringar för skillnader i energiintag och andra kostkomponenter, något som dock sällan gjorts i den vetenskapliga litteraturen.

Det är alltså mycket svårt att i större studier mäta kostintaget på ett precist och uthålligt sätt och att genomföra analyserna. Mätfehlen verkar i en riktning som minskar storleken på eventuella samband mellan kostintag och effektvariabler. I några studier har man statistiskt korrigerat för åtminstone intraindividuell variationer (se Bilaga 1). Men ändå finns en uppenbar risk att sambandens styrka underskattas och att en given kost av denna anledning har mycket begränsade möjligheter att nå en hög bevisstyrka i GRADE-systemet.

I de utfallsmått som fördefinierades i denna översikt ingick livskvalitet. Några studier där långtidseffekterna av olika kosten på livskvalitet (eller välbefinnande, självupplevd hälsa eller andra liknande mått) vid diabetes kunde vi dock inte finna. Här finns en uppenbar brist i den forskning som hittills bedrivits.

Bedömning

- Forskning om matens effekter är mer komplicerad än forskning om de flesta andra behandlingsmetoder i vården. Randomiserade prövningar av olika kosten har uppenbara begränsningar. Resultat från kohortstudier (med deras styrkor och svagheter) kan komplettera den information som erhålls från randomiserade prövningar.
- De mätmetoder som använts i de flesta koststudierna är mycket oprecisa. Ofta är också bortfallet av deltagare högt. Dessa faktorer försvårar kraftigt möjligheterna att påvisa några effekter av mat och dryck på diabetessjukdomen och dess följsjukdomar.
- Information om olika kosters inverkan på livskvalitet och självupplevd hälsa hos personer med diabetes saknas i den vetenskapliga litteraturen.

Att med kost förebygga diabetes hos personer med nedsatt glukostolerans

Litteraturöversikten visar att det saknas vetenskapligt stöd för att någon enskild kostinsats skulle kunna förhindra övergång från glukosintolerans (eller förhöjt fasteblodsocker) till diabetes. En viktig anledning är att så få studier genomförts. Så har t ex varken ”medelhavskost” eller lågkolhydratkost studerats utifrån detta utfall och de få studierna av lågfettkost har inte samstämmigt kunnat påvisa någon säker effekt. En annan anledning kan vara att man inte studerat kosten som möjligen skulle kunna ha större effekter än de som hittills undersökts.

För så kallad livsstilsbehandling, där lågfettkost ingått som en delkomponent tillsammans med ökad fysisk aktivitet och intervention mot eventuell rökning, finns däremot klart gynnsamma resultat från randomiserade prövningar. Det vetenskapliga underlaget har bedömts vara starkt. Det är dock svårt att isolera vilka komponenter i livsstilsbehandlingen som varit av störst betydelse för att nå gynnsamma effekter.

Med 30–60 procent reduktion av risken för diabetes är också effektstorleken imponerande i relativa termer. I absoluta siffror handlar det om att 15–20 personer med glukosintolerans behöver tillämpa livsstilsprogrammet under tre års tid för att förhindra att en av dem utvecklar diabetes. Kombinationen av lågfettkost och ökad fysisk aktivitet har inga kända allvarliga biverkningar. I de randomiserade studier som genomförts har livsstilsbehandlingen genomförts med tämligen stor intensitet. De allra flesta av de personer som ingått i studierna har varit överviktiga. Hos dessa har energisk rådgivning inriktad på lågfettkost och ökad fysisk aktivitet så pass gott vetenskapligt underlag att detta kan förordas som bas för behandling av personer med glukosintolerans och/eller förhöjt fasteblodsocker för att förhindra övergång till diabetes.

Bedömning

- Ingen isolerad kostinsats har vetenskapligt säkerställda effekter på risken att utveckla diabetes vid nedsatt glukostolerans. Däremot finns starkt vetenskapligt underlag för att så kallad livsstilsbehandling, där

låg fettkost kombineras med ökad fysisk aktivitet, har en skyddande effekt mot utveckling av diabetes hos dessa högriskindivider. Det saknas studier av livsstilsförändringar som innefattar andra typer av kostomläggningar.

Mat och dryck för personer med diabetes

Personer med både typ 1- och typ 2-diabetes har markant ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar och en mycket stor del av sjukligheten och dödligheten som drabbar dem orsakas av hjärtinfarkt, stroke och perifer artärsjukdom. För att bedöma den biologiska trovärdigheten av de observationer som gjorts i denna systematiska litteraturöversikt av effekterna av mat och dryck vid diabetes är det därför av intresse att jämföra med motsvarande observationer som gjorts hos personer utan diabetes.

Totalt fettintag och intag av mättat fett

Det vetenskapliga underlaget för att lågfettkost minskar risken för hjärt-kärlsjukdom har under de senaste decennierna i allmänhet ansetts vara tillräckligt för att ge generella rekommendationer om att minska intaget av mättat fett. Att hjärt-kärlsjukdomar minskar i Sverige skulle, tillsammans med minskad rökning, delvis kunna förklaras av att intaget av mättat fett minskat [3,4]. Lågt intag av mättat fett (högst 10 E%) har varit en central komponent i riktlinjerna från det europeiska diabetes-sällskapets ”Diabetes and Nutrition Study Group” [5], vilka allmänt tillämpas i svensk diabetesvård.

Fettintagets betydelse för utveckling av hjärt-kärlsjukdom, särskilt kranskärlssjukdom, har alltmer ifrågasatts under de senaste åren. Två metaanalyser av det vetenskapliga underlaget har publicerats 2009–2010. Den ena analysen innefattade både randomiserade studier och observationsstudier [6]. Författarnas slutsats blev att det totala fettintaget inte har något säkert samband med risken för kranskärlssjukdom. I den andra metaanalysen fann man inget samband mellan intaget av mättat fett och risk för hjärt-kärlsjukdom [7]. Ingen av metaanalyserna analyserade studiedeltagare med diabetes separat.

Som vår översikt visar, är det vetenskapliga underlaget tämligen svagt för att uttala sig om fettintagets roll hos personer med diabetes. Randomiserade prövningar saknas och från kohortstudier finns delvis motsägande resultat. En varsam tolkning skulle vara att det också hos personer med diabetes saknas ett helt säkerställt samband mellan totalt fettintag och kranskärslsjukdom.

Vår översikt indikerar dock att en strikt lågfettkost har en mer gynnsam påverkan på HbA_{1c} ("långtidssocker") och kroppsvikt än vad en mindre strikt kost har, även om det vetenskapliga underlaget för detta bedömts vara begränsat. Med tanke på hur väldokumenterade kraftfulla livsstilsinsatser (där studierna gällt kombinationen av lågfettkost och fysisk aktivitet) är vid nedsatt glukostolerans, är avsaknaden av motsvarande studier vid typ 2-diabetes besvärande. Detta särskilt som dagens rådgivning vid typ 2-diabetes är inriktad på både kost och fysisk aktivitet. Det är inte orimligt att anta att de gynnsamma effekterna på glukosomsättningen vid nedsatt glukostolerans också gäller personer med diabetes, men här handlar det om extrapoleringar utan säkert vetenskapligt stöd.

Lågt fettintag innebär att andelen kolhydrater i kosten ökar. Högkolhydratkostens långsiktiga säkerhet har ifrågasatts, särskilt för att kolhydrater stimulerar insulinfrisättningen, något som kan leda till insulinresistens och på sikt skulle kunna öka risken för hjärt-kärlsjukdom. Förespråkare för låg-GI-kost och lågkolhydratkost framhåller att dessa kosten minskar risken för hjärt-kärlsjukdom bl a genom att reducera insulinivåerna i blodet [8]. Vår systematiska litteraturöversikt har inte funnit något säkert vetenskapligt stöd för att lågfettkost skulle vara förenat med skadliga effekter vid diabetes.

Fettkvalitet: Mättade, enkelomättade och fleromättade fetter samt transfetter

Det finns tämligen samstämmiga bevis för att fettkvaliteten snarare än det totala fettintaget påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom i befolkningen. I en metaanalys har författarna dragit slutsatsen att det finns övertygande bevis för att högt intag av transfettsyror har samband med ökad risk för kranskärslsjukdom, samt att ersättning av mättade fetter

med omättade, särskilt då n-3-fettsyror, minskar risken [6,9]. Högt intag av fisk var också knutet till lägre risk för kranskärlssjukdom. En annan aktuell sammanställning av resultaten från 11 amerikanska och europeiska kohortstudier visade att fleromättade fetter i kosten hade ett tydligare samband med lägre risk för kranskärlssjukdom än vad enkelomättade fetter hade [10]. Ingen av dessa sammanställningar särredovisar personer med diabetes.

Det finns sparsamt med vetenskaplig dokumentation om fettkvalitetens betydelse vid diabetes. Det vetenskapliga underlaget för att omättat fett har gynnsamma effekter på insjuknande i kranskärlssjukdom och totalmortalitet har bedömts vara otillräckligt till begränsat.

Lågkolhydratkost

Det som på senare år varit särskilt kontroversiellt beträffande mat vid diabetes är de råd som ges om kost med extremt lågt intag av kolhydrater och högt intag av fett, gärna mättat fett. Denna kost har sina rötter dels i den kost som rekommenderades innan insulinet blev tillgängligt, dels i de koster som på 1960-talet introducerades av de amerikanska läkarna Stillman respektive Atkins (se Kapitel 1).

Det måste påpekas att de lågkolhydratkoster som undersökts i vetenskapliga studier och som motsvarar inklusionskraven i vår analys är mindre extrema än de som förordats av bland andra Atkins. I studier där kost med 30–40 E% från kolhydrater jämförts med konventionell diabeteskost (50–60 E% från kolhydrater) var de gynnsamma effekterna på HbA_{1c}, vikt och total kolesterol ungefär desamma. Detta antyder att om man tillämpar en specifik kost, oavsett vilken, kan det ha gynnsamma effekter – fokuseringen på den mat man äter kan i sig spela roll.

För de mer extrema lågkolhydratkosterna (med 10–20 E% från kolhydrater) saknas studier som uppfyllt inklusions- och kvalitetskriterierna för vår systematiska litteraturöversikt. Eftersom debatten i så hög grad gällt just denna kost, ger vi i rapporten ändå korta refererat av några studier som av olika skäl inte uppfyllt inklusionskriterierna. De studier som publicerats visar gynnsamma effekter på HbA_{1c} och kroppsvikt

jämfört med konventionell lågfettkost, åtminstone på ett halvårs sikt. Dock är flera av studierna behäftade med allvarliga metodproblem vilket försvårar tolkningen.

I diskussionerna kring lågkolhydratkosten har dess säkerhet på lång sikt ifrågasatts. Det saknas långtidsstudier av lågkolhydratkostens effekter på sjuklighet och dödlighet. Det finns heller inga väldokumenterade erfarenheter från matkulturer med mycket lågt kolhydratintag samtidigt som intaget av mättat fett är högt. Därför är det omöjligt att uttala sig om den extrema lågkolhydratkostens säkerhet på lång sikt.

Det har även framförts farhågor om att det höga proteinintaget vid lågkolhydratkost skulle innebära alltför stor belastning på njurarna och att det skulle medföra ökad risk för diabetesnefropati. Det finns inget säkert vetenskapligt stöd för att proteinrestriktion kan förlångsamma progressen av diabetesnefropati [11]. Vår litteraturgenomgång visar dessutom att det saknas vetenskapligt underlag för att avgöra effekterna av högt respektive lågt proteinintag vid diabetes utan mikroalbuminuri.

Hos de personer med diabetes som väljer att gå över till lågkolhydratkost förfaller det motiverat att följa blodfettnivåer och njurfunktion med särskild omsorg. Det bör påpekas att denna slutsats inte bygger på det vetenskapliga underlaget utan på en försiktighetsprincip som bör tillämpas när vetenskapligt underlag för och erfarenhet av en viss behandling är begränsade.

Livsmedel som brukar förknippas med ”medelhavskost”

Vår översikt visar att det finns visst stöd för gynnsamma effekter av flera av de livsmedel som karakteriserar ”medelhavskost” hos personer med diabetes (se Kapitel 3.3). Antalet studier med hög eller medelhög kvalitet är dock lågt och resultaten är inte alltid samstämmiga. Det vetenskapliga underlaget för att högt intag av grönsaker och baljväxter har samband med lägre risk för hjärt-kärlsjukdom och död hos patienter med diabetes har bedömts vara begränsat. För kvinnor med diabetes finns dessutom ett begränsat vetenskapligt underlag för att högt intag av fisk är knutet till lägre risk för hjärt-kärlinsjukande och lägre totaldödlighet. Mot-

svarande studier saknas för män. Även regelbunden vinkonsumtion har ett samband med lägre risk för hjärt-kärlsjukdom hos personer med diabetes. Sambandet med vin finns också bland personer utan diabetes och motsvarande samband tycks gälla även för andra typer av alkohol än vin (se Kapitel 3.4).

I dagens kostråd till personer med diabetes ingår ofta en rekommendation om högt fiberintag och intag av livsmedel med lågt glykemiskt index (GI). Vår kunskapsöversikt visar att det finns begränsat vetenskapligt underlag för att en markant sänkning av glykemiskt index leder till förbättrat HbA_{1c} och högre HDL-kolesterol, medan en måttlig sänkning av GI tycks ha obetydliga effekter.

Dryck

Många personer med diabetes efterlyser råd om vilka drycker som kan rekommenderas och i vilka mängder. Vår kunskapsgenomgång visar att det finns underlag från vetenskapliga studier för rådgivning om alkohol och kaffe. Att personer med måttligt bruk av alkohol har lägre risk för hjärt-kärlsjukdom och död än de som inte dricker alkohol eller är storconsumenter stämmer väl överens med det U-formade samband mellan alkoholintag och risk för hjärt-kärlsjukdom som finns i den allmänna befolkningen (se Kapitel 3.4).

Sambandet mellan kaffekonsumtion och hjärt-kärlsjukdom förefaller vara mindre entydigt. De studier som ingår i denna rapport visar att det vid diabetes finns ett samband mellan högre kaffekonsumtion och lägre risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Som refereras i diskussionen i Kapitel 3.4, har studier på personer utan diabetes däremot gett inkonklusiva resultat. Det saknas grund för att anta att eventuella gynnsamma effekter av kaffe på risken för hjärt-kärlsjukdom skulle vara diabetes specifika. En försiktig slutsats blir därför att kaffe knappast har några negativa effekter och möjligen kan ha viss gynnsam inverkan på risken för hjärt-kärlsjukdom vid diabetes.

Det finns alltså inget vetenskapligt underlag för att ge råd om att avstå från alkohol och kaffe enbart för att det föreligger diabetes. Problemet

kan snarare vara energiintaget i samband med intag av alkohol och kaffe. Alkohol är energitätt och öl innehåller ytterligare energi i form av kolhydrater. Kaffe med mjölk eller grädde eller tillsammans med bröd kan också göra att energiintaget ökar påtagligt. Givetvis måste rådgivningen om alkohol ta stor hänsyn till om det föreligger riskbruk eller ärftlighet för alkoholmissbruk.

Bedömning

- Vid diabetes tycks lågfettkost (med <10 E% från mättat fett och 50–60 E% från kolhydrater) och måttlig lågkolhydratkost (30–40 E%) ha likartade effekter på HbA_{1c} och kroppsvikt. Det finns otillräckligt vetenskapligt underlag för att bedöma de långsiktiga effekterna på diabeteskomplikationer. Det saknas studier av mer extrem lågkolhydratkost (10–20 E%) som uppfyller inklusionskriterierna för denna systematiska kunskapsöversikt.
- Det finns otillräckligt till begränsat vetenskapligt underlag för att några av de delkomponenter som karakteriserar ”medelhavskosten” (högt intag av grönsaker, baljväxter, nötter, jordnötter och fisk) minskar risken för hjärt-kärlinsjuknande och död bland personer med diabetes. Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att råd om ”medelhavskosten” gynnsamt påverkar vissa laboratorievariabler och behovet av oral antidiabetesbehandling vid nydebuterad typ 2-diabetes.
- Det finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att medelålders personer med diabetes som dricker måttligt med alkohol eller kaffe har lägre risk för hjärt-kärlkomplikationer. För övriga drycker saknas vetenskapligt underlag eller så är underlaget otillräckligt. Rådgivningen om alkohol måste vara individuellt anpassad där man tar stor hänsyn till eventuellt riskbruk av alkohol och ärftlighet för missbruk.

Viktkontroll och fysisk aktivitet av central betydelse vid typ 2-diabetes

Övervikt och fetma är viktiga faktorer för utveckling av typ 2-diabetes och de allra flesta av de personer som har typ 2-diabetes är överviktiga. I de randomiserade prövningarna är det, oavsett typ av kost, ovanligt att man nått gynnsamma effekter på laboratorievariabler utan att kroppsvikten reducerats. Själva deltagandet i en studie innebär ökad observans på vad och hur man äter, något som bidrar till reducerat energiintag och viktnedgång – detta är uppenbart i de studier som täckts in i denna rapport, men det är också en allmän erfarenhet från koststudier hos personer utan diabetes [12].

Lågfettkost och lågkolhydratkost har likartade effekter på kroppsvikten hos personer med diabetes. Om ”medelhavskost” i detta avseende skiljer sig från annan kost är alltför sparsamt studerat för att man ska kunna dra några slutsatser.

Råd om regelbunden fysisk aktivitet har sedan länge ingått i den livsstilsrådgivning som getts inom diabetesvården. Det finns numera övertygande vetenskaplig dokumentation från randomiserade prövningar för att fysisk aktivitet förbättrar blodsockerkontrollen, reducerar triglyceridnivåerna och minskar bukfetma [13]. I observationsstudier har personer med diabetes som motionerar regelbundet en lägre risk för hjärt-kärlinsjuknanden och död. I 2010 års nationella riktlinjer för diabetesvård har råd och stöd för ökad fysisk aktivitet till patienter med typ 2-diabetes högprioriterats [14]. Nuvarande praxis att i diabetesvården kombinera kostråd med råd om och stöd för regelbunden fysisk aktivitet har således gott vetenskapligt stöd.

Bedömning

- För personer med diabetes och övervikt bör viktreduktion eftersträvas. Det finns inga säkra vetenskapliga belägg för att någon specifik kost vid diabetes skulle ha effekter på vikten utöver vad en energiinskränkning medför.

Individualiserade kostråd

De kostrekommendationer som getts av såväl de europeiska [5] som de amerikanska [12] diabetesorganisationerna betonar att kosten bör vara individuellt anpassad. Faktorer som man kan behöva ta hänsyn till brukar vara t ex energiförbrukning i arbetet eller på fritiden, kulturella förhållanden och personliga preferenser. Just hänsynen till de personliga preferenserna ligger i linje med den etiska grundprincipen om autonomi, vilken generellt håller på att få allt större tyngd i hälso- och sjukvården (vilket diskuteras i Kapitel 4). Att den person som har diabetes är välinformerad om olika kosters för- och nackdelar är dock en förutsättning för att han/hon ska kunna göra självständiga val.

I den praktiska kostrådsgivningen till personer med diabetes brukar frågan om personliga preferenser ofta begränsas till val av enskilda livsmedel. En bredare övergång till annan kost än den som rekommenderas av det europeiska diabetessällskapets ”Diabetes and Nutrition Study Group” och som utgör basen för den konventionella rådgivningen i Sverige, kan också bli aktuell. Praxisundersökningen (Kapitel 6) visar att det inom ramen för dessa rekommendationer är vanligt att i svensk diabetesvård ge råd om utbyten av livsmedel så att kosten mer kommer att likna ”medelhavskost”. Kostalternativ som innebär mer radikala avvikelser från konventionell diabeteskost är t ex vegetarisk kost eller extrem lågkolhydratkost.

Inte sällan misslyckas man med att nå de mål som sätts upp när kostråd ges. Det kan bero på svårigheter att följa den givna kosten men det kan också ha biologiska förklaringar: en form av ”resistens” mot just den typen av kost (se också Kapitel 7 om individualiserad kost). Det kan då vara motiverat med kompletterande behandlingsstrategier. Personen med diabetes kan också själv önska pröva någon helt annan form av kost.

- En grundsten bör vara att personen med diabetes får bättre beteendemedicinskt stöd för att underlätta för honom/henne att hålla sig till den kost som rekommenderats.
- Kostråden i dagens svenska diabetesvård följer i huvudsak rekommendationerna från det europeiska diabetessällskapets ”Diabetes

and Nutrition Study Group”. SBU:s praxisundersökning visar att de livsmedel som väljs inom ramen för dessa rekommendationer i stor utsträckning är de som man förknippar med ”medelshavkost”, dvs högt intag av grönsaker, baljväxter, fisk och fullkornsrika livsmedel samt livsmedel med hög andel av omättade och låg andel av mättade fetter.

- Kost med måttlig sänkning av innehållet av kolhydrater från 50–60 E% i den konventionella diabeteskosten till 30–40 E% kan vara ett alternativ där effekter och säkerhet har viss vetenskaplig dokumentation, om än bara på relativt kort sikt.
- Det saknas i stort sett vetenskapligt underlag för att bedöma den extrema lågkolhydratkostens (10–20 E% kolhydrater) effekter och eventuella risker. Som diabeteskost måste den fortfarande betraktas som experimentell. Möjligen är de långsiktiga effekterna av lågkolhydratkost mer beroende av kvaliteten på de fetter som ersätter kolhydraterna än av själva kolhydratminskningen (och på kvaliteten hos de kolhydrater som blir kvar). Om personen med diabetes väljer att gå över till extrem lågkolhydratkost, bör den betraktas som annan experimentell eller ”off-label”-behandling (utanför godkända eller allmänt accepterade indikationer) i hälso- och sjukvården – man måste framför allt beakta säkerhetsaspekterna under behandlingen. Om viktreduktionen avstannar eller vikten går upp kan de metabola effekterna förändras så att insulinresistens och lipidrubbingar blir mer uttalade.
- För vegetarisk kost som kostmönster vid diabetes finns sparsamt vetenskapligt underlag. Som diskuterats tidigare har det vetenskapliga underlaget för gynnsamma effekter av delkomponenter av vegetarisk kost (grönsaker, baljväxter, nötter och jordnötter) hos personer med diabetes bedömts vara antingen otillräckligt eller begränsat. Det finns vetenskapligt underlag utanför diabetesområdet att vegetarisk kost har god långsiktig säkerhet hos vuxna [15].

Bedömning

- Utifrån den etiska grundprincipen om autonomi är det rimligt att diabetesvården i sin kostrådgivning tar stor hänsyn till individuella preferenser. SBU:s praxisundersökning visar att dagens kostråd till personer med diabetes utgår från rekommendationerna från det europeiska diabetessällskapets ”Diabetes and Nutrition Study Group” med viss tonvikt på livsmedel som brukar förknippas med ”medelhavskost”. För de personer som önskar pröva alternativ till denna kost, finns åtminstone visst direkt eller indirekt vetenskapligt stöd för måttlig lågkolhydratkost (30–40 E% från kolhydrater) och vegetarisk lågfettkost. Extrem lågkolhydratkost (10–20 E% från kolhydrater) bör fortfarande betraktas som behandling utanför godkända eller allmänt accepterade indikationer (”off-label”) där säkerheten under behandlingen särskilt bör beaktas.

Dags att överge dagens kostrekommendationer?

Individuell anpassning av diabeteskosten innebär alltså att man i vården tar stor hänsyn till individens preferenser. Många personer med diabetes vill ändå ha ledning från vården i sina kostval.

När man i andra kliniska situationer överväger att införa en ny terapi, brukar man kräva att den nya behandlingen visat sig ha tydliga fördelar framför gängse praxis (”sedvanlig vård”) i form av bättre effekter, färre biverkningar eller lägre kostnader. Tillämpar man samma krav på olika kostalternativ vid diabetes, så har vi i denna kunskapsöversikt inte kunnat finna evidens för att alternativen är bättre än den kost som för närvarande brukar rekommenderas, detta trots att den vetenskapliga dokumentationen för dagens kostråd är så bräcklig.

Slutsatsen blir att de gällande kostrekommendationerna bör vara huvudalternativet vid kostrådgivningen, detta under två förutsättningar:

- all kostrådgivning sker utifrån individens personliga preferenser
- det finns från myndigheter och professioner en stor beredskap att åter ta ställning till kostrekommendationerna när nytt viktigt kunskapsunderlag blir tillgängligt.

Begränsningar

Som framgår av Kapitel 8, finns stora luckor i det vetenskapliga underlaget för rådgivning om mat och dryck vid diabetes. Vi vill här framhålla fyra sådana begränsningar som är särskilt problematiska när man ska dra slutsatser för den praktiska kostrådgivningen.

- Det är uppenbart att *följsamheten* till en terapi, oavsett vilken, är av avgörande betydelse för behandlingsresultatet. I koststudier vid diabetes som varit av 1–2 års duration har andelen som avslutat sitt deltagande i studien varit 20–50 procent (ett slående undantag är den israeliska jämförelsen mellan medelhavskost, lågfettkost och lågkolhydratkost [16], vilken visar att det är möjligt att nå mycket hög följsamhet till en given kost (85 procent) om bara interventionen är högintensiv, något som är synnerligen svårt utanför mycket speciella studieförhållanden). För att rättvist kunna bedöma olika kosters för- och nackdelar, vore det angeläget med direkta jämförelser när det gäller hur lätt eller svårt det är att långsiktigt hålla sig till en specifik diabeteskost. Sådana jämförelser saknas nästan helt när det gäller personer med diabetes, men har genomförts bland personer med övervikt och fetma (varav de flesta inte haft diabetes) i randomiserade studier. I en av studierna jämfördes Aktinskost (extrem lågkolhydratkost utan fettrestriktion), Zonekost (måttlig kolhydratinskränkning), Ornishkost (extrem högkolhydratkost med lågt fettinnehåll) samt viktväktarkost (betoning på minskat energiintag) [17]. I en annan randomiserad prövning jämfördes Atkins-, Zone- och Ornishkosterna med så kallad LEARN-kost, den lågfettkost med högt kolhydratinnehåll som rekommenderas i amerikanska riktlinjer för behandling av fetma [18]. Ingen av dessa studier kunde påvisa säkra skillnader i följsamheten mellan de undersökta kosterna.
- De allra flesta av de studier som ingår i denna rapport gäller personer med typ 2-diabetes. I majoriteten av studierna ingår personer med *typ 1-diabetes* inte alls eller så särredovisas de inte. Det är inte säkert att behandlingsresultat som nåtts bland personer med typ 2-diabetes, i regel överviktiga, utan vidare kan överföras till personer med typ 1-diabetes, varav de flesta är normalviktiga.

- Bland de primära utfallsmåtten i denna översikt dominerar informationen om insjuknande och död i hjärt-kärlsjukdom. Det är ovanligt att man i studierna rapporterat om utveckling av *mikrovaskulära diabeteskomplikationer* från ögon och njurar eller nervskador. Patofysiologin för dessa komplikationer skiljer sig från den vid makrovaskulär sjukdom med manifestationer från främst hjärta, hjärna och perifera kärl. Det vetenskapliga underlaget för att dra slutsatser om olika kosters betydelse för utveckling av diabetiska komplikationer från ögon, njurar och nerver måste betraktas som bräckligt eller så saknas det helt.
- De flesta av de interventioner som visat gynnsamma effekter i randomiserade prövningar har varit högintensiva med stora insatser både från deltagarna med diabetes och från de behandlande teamen. Men som framgår av Kapitel 5 saknas i den hälsoekonomiska litteraturen beräkningar av de resurser som är förenade med olika insatser för att ändra intag av mat och dryck. Det finns alltså inget empiriskt vetenskapligt underlag där hälsoekonomin vid olika interventioner beräknats. Det finns inte ens tillräckligt sifferunderlag för att göra meningsfulla modellstudier av kostnadseffektiviteten.

Bedömning

- Kunskapen är svag (eller saknas helt) om följsamhet till olika kost, effekter vid typ 1-diabetes, effekter på mikrovaskulära diabeteskomplikationer samt om hälsoekonomi, något som allvarligt begränsar möjligheterna att väga olika kosters för- och nackdelar mot varandra.

Referenser

1. Beauchamp AJ, Peeters A, Wolfe R, Turrell G, Harriss LR, Giles GG, et al. Inequalities in cardiovascular disease mortality: The role of behavioural, physiological and social risk factors. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:542-8.
2. Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Pols MA, Smit HA, van Staveren WA, Kromhout D. The Dutch EPIC food frequency questionnaire. II. Relative validity and reproducibility for nutrients. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1: S49-58.
3. Asplund K, Wall S. The Northern Sweden MONICA project: concluding remarks. *Scand J Public Health Suppl* 2003;61:78-84.
4. Folkhälsorapport 2009. Socialstyrelsen. Stockholm; 2009.
5. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373-94.
6. Skeaff CM, Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009;55:173-201.
7. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:535-46.
8. Lindeberg S. Food and western disease, health and nutrition from an evolutionary perspective. Wiley-Blackwell: Oxford; 2010.
9. Uauy R, Aro A, Clarke R, Ghafoorunnissa G, L'Abbé MR, Mozaffarian D, et al. WHO scientific update on trans fatty acids: summary and conclusions. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:S68-S75.
10. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter K, Fraser GE, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1425-32.
11. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88:660-6.
12. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:S48-S65.
13. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3: CD002968. DOI: 102002/14651858. CD002968.pub 2.
14. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen 2010-2-2.
15. Sabate J. The contribution of vegetarian diets to health and disease: a paradigm shift? *Am J Clin Nutr* 2003;78:502S-7S.

16. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.

17. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk re-

duction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:43-53.

18. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, et al. Comparison of the atkins, zone, ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women. The A to Z weight loss study: A randomized trial. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:454-6.

10. Ordlista och förkortningar

Ad libitum (ad lib)	Efter behag (latin), används för att beskriva en kost som intas utan begränsning avseende mängd
Antitrombotisk	Avser något som hämmar uppkomsten av trombos, lokal proppbildning
Antikoagulatorisk	Avser något som hämmar koagulation, blodets levrande
Antioxidanter	Medel som motverkar skadliga effekter av fria radikaler
Arytmi	Oregelbunden hjärtrytm
Ateroskleros	Förträngning av artärer pga förändringar i kärlväggens innersta lager
Atkinskost	En kolhydratfattig kost lanserad av läkaren Robert Atkins på 1960-talet
Biomarkör	Ett ämne som kan mätas i kroppen genom ett prov, t ex blod- eller urinprov eller biopsier
Biopsi	Vävnadsprov från organ eller vävnad
Blodfetter (eller lipider)	Fettämnen i blodet (triglycerider, kolesterol och fosfolipider) som transporteras i blodet bundna till proteiner, som i sin tur bildar lipoproteiner
BMI	Body mass index. $\text{Vikt(kg)/längd(m)}^2$

C-reaktivt protein (CRP)	Ett protein vars halt stiger vid akut infektion och inflammatorisk sjukdom
Determinationskoefficient (r^2)	Ett statistiskt begrepp som anger hur stor del av variationer i en beroende variabel som kan förklaras av variationen i den oberoende variabeln.
Diabetes mellitus	Sockersjuka
Empiri	Att en slutledning är grundad på erfarenhet
Endotel	Cellager på innersidan av hjärta, blod- och lymfkärl
Energiprocent (E%)	Den andel, i procent, av energiintaget som kommer från en viss makronutrient, t ex fett
Essentiell	Nödvändig, här används ordet i regel för att benämna näringsämnen (särskilt vissa fettsyror och aminosyror) som kroppen inte kan bilda själv, utan behöver tillgodogöra sig från födan
Etnicitet	Tillhörighet till en grupp människor med gemensamt ursprung och egenskaper (etnisk grupp). Etniska grupper kan skilja sig genom matkultur men också genom genetisk bakgrund
Extrem lågkolhydratkost	En kost med mindre än 30 procent, oftast 10–20 procent, av energin från kolhydrater
Fibrinolytiska variabler	Blodburna faktorer av betydelse för upplösning av blodkoagel
Glukosbelastning	Test för att undersöka kroppens förmåga att omsätta glukos. Nedsatt förmåga medför ökad risk att utveckla diabetes

HbA_{1c} (Hemoglobin A_{1c})	Den andel av proteinet hemoglobin (i röda blodkroppar) som innehåller glukos. Halten avspeglar blodglukosnivån under den föregående 1–3 månadersperioden
HDL	”High density lipoprotein”, lipoproteiner som transporterar fett i blodet. För bort överskott av kolesterol från vävnader till levern
HDL-kolesterol	Kolesterol bunden till HDL (”high density lipoprotein”), kallas ibland ”det goda kolesterolet”
Heterogenitet	Olikhet
Inklusionskriterier	De betingelser som ska föreligga för att en person ska kunna föreslås att delta i en undersökning. Kriterierna, som ska vara angivna i projektplanen, kan gälla viss sjukdomsdiagnos, åldersgrupp m m
Insulinresistens	Nedsatt känslighet för det blodsockersänkande hormonet insulin
Intensiv livsstilsintervention	Behandling där man använder en kombination av ökad fysisk aktivitet och mat med låg fetthalt och högt fiberinnehåll samt ger en stor interventionsinsats med täta uppföljningsbesök under lång tid
Intervention	En åtgärd som prövas inom ramen för en vetenskaplig studie
Interventionsstudie	En undersökning där deltagarna utsätts för en intervention, studie dvs någon åtgärd som prövas, oftast sjukdomsbehandling eller sjukdomsförebyggande åtgärd
Inuiter	Ett arktiskt folk som lever i norra Kanada, Alaska och på Grönland

Ketoacidosis	Förstoring av blodet till följd av en kraftig frisättning av ketonkroppar vid fettförbränning
Ketoner	En grupp organiska ämnen (aceton m fl) som bildas i kroppen i ökad mängd vid fettförbränning, t ex vid svält
KI	Konfidensintervall
Kohortstudie	En studie som gäller en grupp personer som utgör en kohort, dvs har vissa definierade egenskaper gemensamt, exempelvis alla personer som under en viss tidsperiod behandlats för en viss sjukdom. Vanligen gäller undersökningen två eller flera olika undergrupper i kohorten som ska jämföras på lång sikt, t ex avseende överlevnad eller uppkomsten av fetma. Förfarandet har nackdelen att grupperna inte tillkommit genom randomisering, vilket bl a kan medföra att de inte är fullt jämförbara
Kolesterol	Ett fettämne (en steroidalkohol) som finns i blod och vävnader. Det transporteras i blodet bundet till särskilda proteiner
Kontrollerad studie	En undersökning som är jämförande, dvs vars deltagare är indelade i två eller flera grupper. Det vanligaste exemplet är kontrollerad klinisk prövning, men även fall-kontrollundersökning och kohortundersökning hör hit
Kontrollgrupp	Den deltagargrupp i en klinisk prövning som får överksam behandling t ex placebo eller den idag vanliga behandlingen. Gruppens resultat jämförs med dem i en grupp som får en ny behandling, t ex ett nytt läkemedel. Termen gäller också kontrollgruppen i fall-kontrollundersökning

Korrelationskoefficient (r)	Ett statistiskt begrepp som anger styrkan och riktningen av ett (linjärt) samband mellan två variabler
Kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)	Tid med nedsatt hälsa omräknat till år med full hälsa
Kvartiler	variabelvärden som delar upp en serie rangordnade mätetal i fyra lika stora grupper
Kvintiler	variabelvärden som delar upp en serie rangordnade mätetal i fem lika stora grupper
Langerhanska öarna	Grupper av celler i bukspottskörteln (pankreas) vars uppgift är att producera insulin och glukagon
LCHF-kost	”Low carb high fat”, en kolhydratfattig kost
LDL	”Low density lipoprotein”, lipoproteiner som transporterar kolesterol och triglycerider från lever och tarm till andra vävnader via blodbanan
LDL-kolesterol	Kolesterol bundet till lipoproteinet LDL
Lipoproteiner	Samlingsnamn för de proteiner som transporterar fettämnen i blodet (t ex HDL, LDL och VLDL)
Livskvalitet	En persons syn på sitt livsvärde, sådan den framgår av systematiska intervjuer som följer något av flera konstruerade instrument för värdering av livskvalitet. Skattning av livskvalitet är ett av effektmåtten i många kliniska prövningar
Lågfettkost	En kost med högst 30 procent av energin från fett, ofta också mindre än 10 procent av energin från mättat fett

Lågintensiv (kost) intervention	”Brief intervention”, kostbehandling där den sammanlagda rådgivningsinsatsen har varit liten, mindre än eller lika med 5 timmar
Lågkolhydratkost	En kost med högst 40 procent av energin från kolhydrater
Makronutrientier	Energigivande näringsämne, främst avses fett, kolhydrater och protein
Medelhavskost	Ett kostmönster som kännetecknas av bl a ett rikt intag av fisk, olivolja, nötter, grönsaker, baljväxter, regelbunden konsumtion av moderata mängder alkohol och ett begränsat intag av rött kött och feta mejeriprodukter
Mikroangiopati	Diabetesrelaterade förändringar i små blodkärl
Morbiditet	Sjuklighet
Mortalitet	Dödlighet
MUFA	“monounsaturated fatty acids”, enkelomättade fettsyror
Multicenterstudie	Flera olika sjukvårdscentra deltar i studien
Multivariat statistik	Statistisk analys som behandlar mer än en variabel åt gången
Måltidsordning	Fördelning av måltider över dagen
Måttlig lågkolhydrat-kost	En kost med 30–40 procent av energin från kolhydrater
Nefropati	Njursjukdom

Neuropati	Sjukdom i perifera nerver
Osteoporos	Benskörhet
Population	En grupp personer som har något gemensamt, t ex alla personer i Sverige eller alla personer i ett visst landsting med en viss sjukdom. En klinisk undersökning utförs i regel på ett urval ur en population, t ex de personer med en viss diagnos som är kända vid en viss mottagning, inte bor alltför långt bort, accepterar att delta i undersökningen och uppfyller dennas inklusions- och exklusionskriterier. En sådan urvalsgrupp kan också kallas en (studie) population
Postprandiellt	Något som sker efter måltid, används vanligen för att beskriva blodsockerförändringar efter måltiden
Power	Statistisk styrka
Prevalens	Förekomst, uttryckt som t ex antal sjuka per 100 000 invånare
Prevention	Profylax, förebyggande medicinsk åtgärd, t ex vaccination eller insatser för att få personer att inte utveckla diabetes
P/S-kvot	Förhållande mellan fleromättat och mättat fett i en viss kost

Publication bias	Snedvridning av publicerade resultat av studier orsakad av att undersökare, ibland också tidskrifts-redaktörer, föredrar att publicera undersökningar som gett positivt resultat, t ex visat att en behandling har effekt. Studier som inte visat någon effekt blir till stor del okända, och bilden av behandlingens värde blir omotiverat gynnsam
PUFA	“polyunsaturated fatty acids”, fleromättade fettsyror.
Randomisering	Slumpmässig fördelning av deltagarna mellan behandlings- och kontrollgrupp i en undersökning. Därmed minskar risken för att systematiska skillnader uppkommer mellan grupperna. Randomiseringen gör det också möjligt att bedöma sannolikheten för att undersökningens resultat uppkommit genom slumpens verkan
RCT	Randomiserad kontrollerad undersökning
Relativ risk (RR)	Resultatet i behandlingsgruppen i relation till resultatet i kontrollgruppen
Retinopati	Sjukdom i ögats näthinna
Riskfaktor	En egenskap eller ett förhållande som indikerar ökad risk för att en person ska få en eller flera sjukdomar. Exempel: förekomst av ärftlig sjukdom i släkten eller tobaksrökning

Signifikansnivå	Signifikansnivån anger sannolikheten för att man av en slump skulle få det erhållna resultatet, eller ett mer extremt resultat även om ingen skillnad förelåg. Signifikansnivån uttrycks som ett p-värde, där p står för probabilitet, dvs sannolikhet. Den högsta risk som accepteras är ofta $p=0,05$. Olika signifikansnivåer markeras ibland med asterisker: * för $p<0,05$, ** för $p<0,01$ och *** för $p<0,001$
Standardavvikelse (SD)	Ett statistiskt mått på spridningen av observationer omkring medelvärdet
Standardfel (SEM)	”Standard error of mean”, standardavvikelsen dividerat med antalet observationer, ett mått på precisionen vid skattningen av medelvärdet
Strikt lågfettkost	En kost som jämfört med annan lågfettkost har ett fettintag reducerat med ytterligare 5–10 E%
Studie	Allmän benämning på vetenskaplig undersökning. Termerna ”studie” och ”undersökning” används synonymt i denna ordlista. Olika former av studie/undersökning har dessutom speciella benämningar som framgår av denna ordlista
Totalkolesterol	Koncentration i blodet av kolesterol oavsett vilka proteiner det är bundet till
Toxicitet	Graden av giftverkan
Transfett	Fett som innehåller transfettsyror vilket är en typ av omättade fettsyror. Sådana bildas vid industriell härdning av fetter, men förekommer också naturligt i små mängder i bl a mejeriprodukter

Triglycerider	Kemiska föreningar av glycerol och tre fettsyra-molekyler. Fetter är triglycerider
Triglycerider (TG)	En typ av fetter bestående av glycerol förestrad med tre fettsyror. Fettet i födan består huvudsakligen av TG
Uppföljning	”Follow-up”. Regelbundna undersökningar under en viss tidsperiod av deltagarna i en interventions- eller kohortstudie
Urval	Stickprov, ”sample”. De enheter i en population som valts ut för en undersökning. I medicinska sammanhang är ett urval de patienter (ibland friska personer) som, från en större population, valts ut för en studie. Idealt ska urvalet vara slumpmässigt, dvs varje person i populationen (t ex alla i ett geografiskt område som har en viss sjukdom) ska ha haft lika stor sannolikhet för att ingå i undersökningen. I praktiken uppfylls detta sällan
VLCD	VLCD (lågenergikost, ”very low calorie diet”) definieras som produkter som ger en balanserad, fullvärdig kost, men endast mellan 400 och 800 kilokalorier (kcal) per dag, oftast av proteinkällor såsom mjölk- och sojaprodukter
VLDL	”Very low density lipoprotein”, transporterar fett i blodet. Ett förstadium till LDL

11. Projektgrupp, externa granskare, bindningar och jäv

Projektgrupp

Kjell Asplund (ordförande)

Professor, Stockholm

Mette Axelsen

Universitetslektor, Avdelningen för klinisk näringslära, Göteborgs universitet

Göran Berglund

Professor, Institutionen för kliniska verksamheter, Malmö universitetssjukhus

Christian Berne

Professor, Institutionen för medicinska vetenskaper, Uppsala universitet

Brita Karlström

Professor, Institutionen för kostvetenskap, Uppsala universitet

Bernt Lindahl

Docent, Överläkare, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Norrlands universitetssjukhus

Jonas Lindblom (projektledare)

SBU, Stockholm

Anders Norlund

Hälsoekonom, SBU, Stockholm

Måns Rosén (biträdande projektledare)
Direktör, SBU, Stockholm

Ewalotte Ränzlöv (projektassistent)
SBU, Stockholm

Eva Toft
Docent, överläkare, Hjärt- och diabetesmottagningen,
Ersta sjukhus, Stockholm

Inge-Bert Täljedal
Professor, Institutionen för integrativ medicinsk biologi,
Umeå universitet

Alicja Wolk
Professor, Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet

Övriga författare

Helena Göransson (adjungerad för Bilaga 7)
Läkarstudent, Karolinska Institutet

Externa granskare

Hans Arnqvist
Professor, EM-kliniken, Linköping

Ingrid Larsson
Med dr, Obesitasmottagningen, Sahlgrenska universitetssjukhuset,
Göteborg

Staffan Lindeberg
Docent, Vårdcentralen S:t Lars, Lund

Mai-Lis Hellénus

Professor, Institutionen för Medicin, Enheten för kardiologi, Karolinska Institutet, Solna

Uffe Ravnskov¹

Docent, Lund

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part som kan ha intresse i de frågor gruppen studerar. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder. Inom projektgruppen har följande medlemmar deklarerat någon form av arvoderade samband med läkemedelsindustrin eller liknande.

Projektgruppen

Kjell Asplund

Medlem av Stockholms läns landstings måltidsråd.

Mette Axelsen

Under åren 1999–2006 konsult åt Metcon Medicin AB. Konsultuppdraget involverade kliniska studier och litteraturgranskning.

Mot ersättning ställd till Göteborgs Universitet:

Anlitad av diverse företag för att fastställa glykemiskt index på livsmedel, 2006–2007.

Faktagranskare åt ICA förlag. Bok: ”Diabeteskokboken” av Louise Hamilton, 2007.

¹ Uffe Ravnskov utformade sin granskning som en alternativ kunskapsöversikt som publicerats på www.ravnskov.nu/SBU.

Mot privat ersättning:

Medförfattare till Folkhälsorapporten. Kapitel: Kost och motion, 2007–2008.

Sakkunnig åt Socialstyrelsen. Riktlinjearbete ”Levnadsvanor”, ordförande i gruppen ”Matvanor” och ”Diabetes”, 2007–2008.

Artikelförfattare för tidskriften Perspektiv. Titel: ”The glycemic index in practice”. Uppdragsgivare: Danisco Sugars, 2006.

Sakkunnig vid granskning av produktdokumentation gällande lågt GI. Uppdragsgivare: Swedish Nutrition Foundation, 2005–2007.

Diverse föreläsningar för myndigheter, specialistföreningar och industri.

Erhållit pris år 2006 för forskningsprojekt av typen ”unrestricted grant”, sponsor: Dr Pers Food.

Göran Berglund

Styrelseuppdrag i West Air Sweden AB, West Air Europé AB, European Turboprop Management AB, Biolin Scientific AB, och Medicinkonsulterna Berglund AB.

Aktier i Astra Zeneca.

Christian Berne

Deltagit i kliniska prövningar för Sanofi-Aventis (pågående), AstraZeneca, Creative peptides, Medcom AB, Roche (avslutade).

Arvoderade föreläsningar, ej produktinriktade, om diabetes vid efterutbildningar för läkare arrangerade av Amgen, Sanofi-Aventis, NovoNordisk, MSD, Novartis, GSK och Roche (ungefär 2–3 gånger/år).

Arvoderade föredrag vid internationella forskarmöten (Boehringer-Ingelheim, Pfizer).

Utlåtande till Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) till stöd för att orlistat ingår i läkemedelsförmånen (Roche).

Ledamot i expertgrupp för kost och hälsa på Livsmedelsverket
2006–2012.

Ledamot i nämnden för Uppsala Livsmedelscentrum (ULC, en samarbetsorganisation mellan Uppsala universitet, Statens lantbruksuniversitet och Livsmedelsverket) 2000–2007.

Ledamot i styrelsen för Centrum för klinisk prövning av livsmedel (ett samarbetsprojekt mellan Uppsala universitet, SLU, Länsstyrelsen i Uppsala Län och Uppsala Läns Landsting) 2002–2007.

Ledamot i forskningsnämnden för Swedish Nutrition Foundation (SNF)
2004–2008.

Brita Karlström

Egen enskild firma: B.E. Karlström Nutritionskonsult

Medförfattare i nedanstående böcker och broshyrer:

Bra Mat för alla – Mat vid diabetes och Hjärt-kärlsjukdom
(utgåvor 1990, 1994, 2006, Gothia förlag).

Mat helt enkelt (utgåvor 2000, 2008, Gothia förlag).

Geriatrisk nutrition, kapitel om kost och äldre personer med diabetes
(hösten 2010, Studentlitteratur).

Medlem av ”The European Association for the Study of Diabetes”
(EASD) och ”The Diabetes Nutrition Study Group” (DNSG). Medförfattare till DNSG:s diabeteskostrekommendationer 1995 och 2004.

Ledamot och sekreterare i Dietisternas Riksförbunds Referensgrupp
för geriatrik 1991–pågå

Bernt Lindahl

Arvoderade föredrag om livsstil och livsstilsfaktorer till möten
och utbildningar givna eller sponsrade av NovoNordisk, MSD,
AstraZeneca, Roche och Pfizer 1–2 gånger/år (fr o m 2007 ingår upp-
dragen i den kliniska delen av tjänstgöringen och ersättningen går
till Västerbottens läns landsting).

Eva Toft

Arvoderade föreläsningar, ej produktinriktade, för Sanofi-Aventis, Wyeth, MSD.

Deltagit i kliniska prövningar för Sanofi-Aventis (pågående), Pfizer och Bayer (avslutade).

Faktagranskat undervisningsmaterial om typ 2-diabetes framställt av MSD i samarbete med PRO, 2007 och 2009, arvoderat. Mindre aktiepost i AstraZeneca.

Alicja Wolk

Medlem i "Scientific Board, NutriNet-Santé Centre at Paris University", France (2009–).

Medlem i "Steering Committee for Strategic Cancer Grants", Research Council of Norway (2008–).

Medlem i expertgrupp om kost och hälsa frågor vid Livsmedelsverket (2008–).

Medlem i "Evaluation Committee of Center for Epidemiology and Public Health", Paris, France (2008–2009).

Ledamot i forskningsnämnden, Cancerfonden (2006–2009).

Expert i kost och cancerfrågor vid Cancerfonden (2004–)

Medlem i "Evaluation Committee of Department of Epidemiology at Tampere University", Finland (2004).

Medlem i nutritionsråd vid SNF (Swedish Nutrition Foundation) ej arvoderad (2004–2008).

Ledamot i "Scientific Board, Twin Registry", Karolinska Institutet (2003–)

Granskare av forskningsanslag, priser, professortjänster och utvärderingar av vetenskaplig verksamhet vid olika universitet på uppdrag från Vetenskapsrådet, Finnish Academy of Science, French National Institute of Health & Medical Science (INSERM), Royal Netherlands Academy of Arts and Science, World Cancer Research Fund (WCRF), American Association for Cancer Research (AACR), Nordic Cancer Research

Foundation, Danish Cancer Foundation, Cancerfonden, FAS, Harvard Medical School, University of California (UCLA) och European Union Research Council.

En till två arvoderade föreläsningar om kost och hälsa/år.

Helena Göransson, Jonas Lindblom, Anders Norlund, Måns Rosén, Ewalotte Ränzlöv och Inge-Bert Täljedal har uppgivit att de inte har några förhållanden avseende jäv eller andra bindningar/intressekonflikter.

Externa granskare

Hans Arnqvist

Klinisk prövningsledare Pfizer Protokoll A2171084 rörande exubera, ett inhalerbart insulin.

Mai-Lis Hellénus

Föredrag vid internationella och nationella forskarmöten (Pfizer, MSD, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, COOP, Unilever, Sveriges Försäkringsförening, AFA, Nordea, Posten m fl). Arvoden har gått till forskningskonto på Karolinska Institutet.

Författare till patientinformationsmaterial som givits ut av Pfizer, AstraZeneca, MSD och Schering-Plough (tillfälliga arvoden).

Ledamot i referensgrupp gällande behandling av höga blodfetter för AstraZeneca samt MSD (2007–2009).

Styrelseledamot, högskolestyrelsen, Gymnastik och Idrottshögskolan, Stockholm (2005–).

Expertgrupp Socialstyrelsen, riktlinjer för arbete med levnadsvanor (2008–)

Ledamot i forskningsnämnden, SNF, (2005–2010).

Forskningsanslag från bl a Pfizer, Hjärt-Lungfonden, Statens Folkhälsoinstitut.

Ingrid Larsson

Arvoderade föreläsningar för hälso- och sjukvård och industri.

Medförfattare till "Fetma från gen- till samhällspåverkan", Studentlitteratur 2007 mot privat ersättning.

Medförfattare till PM Praktisk Medicin, 2007, 2009 mot privat ersättning.

Faktagranskare åt B. Wahlströms förlag: "Livslång hälsa med CSIRO-metoden", 2006 mot privat ersättning.

Kongressresa 2009 delvis finansierad av Abbott.

Forskningsanslag från Pfizer, Cederroths AB och Roche för fetmaforskning (-2009).

Sakkunnig åt Socialstyrelsen. Riktlinjearbete Levnadsvanor. Faktagranskare 2007–2009, tillförordnad ordförande i gruppen Matvanor, 2009–2010.

Staffan Lindeberg

Arvoderade föreläsningar för AstraZeneca, Fitness Education, IQPC Sverige AB, KostCoachen, Mer Vård Mat, Orkla Food, Pfizer, Roche och Svensk Mjök AB.

Uffe Ravnskov

Arvoderat föredrag, Pfizer.

Eget företag med inkomster från föredragsverksamhet och bokförsäljning.

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter (2003–2010)

-
- Mat vid diabetes (2010), nr 201
-
- Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp (2010), 200
-
- Behandling av sömnbesvär hos vuxna (2010), nr 199
-
- Rehabilitering vid långvariga smärttillstånd (2010), nr 198
-
- Triage och flödesprocesser på akutmottagningen (2010), nr 197
-
- Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
-
- Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
-
- Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
-
- Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
-
- Transkraniell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 192. *Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se*
-
- Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
-
- Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
-
- Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
-
- Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
-
- Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
-
- Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. *Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se*
-
- Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
-
- Nytan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
-
- Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
-
- Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
-
- Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
-
- Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
-
- Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2
-
- Riskbedömningar inom psykiatrin – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
-
- Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
-
- Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2
-
- Förebyggande åtgärder mot fetma (2004), nr 173
-
- Måttligt förhöjt blodtryck (2004), två volymer, nr 170/1+2
-

Kronisk parodontit – prevention, diagnostik och behandling (2004), nr 169

Behandling av depressionssjukdomar (2004), tre volymer, nr 166/1+2+3

Sjukskrivning – orsaker, konsekvenser och praxis (2003), nr 167

Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling (2003), två volymer, nr 165/1+2

Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003), nr 164

Strålbehandling vid cancer (2003), två volymer, nr 162/1+2

Vita rapporter (1999–2010)

Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178

Volym och kvalitet (2005), nr 179

ADHD hos flickor (2005), nr 174

Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163

Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157

Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154

Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152

Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149

Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148

Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147

Patient-läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144

Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3

Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2

Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102

Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

SBU Alert-rapporter (2005–2010)

Tidig och riktad ultraljudsundersökning efter fysiskt trauma, nr 2010-03

Silverförband vid behandling av kroniska sår, nr 2010-02

Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens), nr 2010-01

Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05

Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04

Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03

Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02

Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01

Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05

Screening för bukaortaaneurysm, nr 2008-04

Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03

EEG-baserad anestesiidjupsmonitorering, nr 2008-02

Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01

Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05

Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04

Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03

Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02

Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

Nya immunmodulerande läkemedel vid måttlig till svår psoriasis, nr 2006-07

Implanterbar defibrillator, nr 2006-06

Natriuretiska peptider som hjälp vid diagnostik av hjärtsvikt, nr 2006-05

ST-analys i kombination med CTG (STAN) för fosterövervakning under förlossning, nr 2006-04

Individanpassad vård av underburna barn – NIDCAP, nr 2006-03

Sänkning av kroppstemperaturen efter hävt hjärtstopp, nr 2006-02

Bilaterala cochleaimplantat (CI) hos barn, nr 2006-01

Dialektisk beteendeterapi (DBT) vid borderline personlighetsstörning, nr 2005-07

Nedkylning av hårbotten för att förhindra håravfall i samband med cytostatika-behandling, nr 2005-06

Regelbundet byte av perifer venkateter (PVK) för att förebygga tromboflebit, nr 2005-05

Manuellt lymfdränage som tilläggsbehandling vid armlymfödem efter bröstcancer, nr 2005-04

Aromatashämmande läkemedel vid bröstcancer, nr 2005-03

Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2005-02

Rapporter på engelska (1993–2010)

Dementia (2008), three volumes, no 172E

Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E

Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E

Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2

Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl

Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2

Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E

Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E

Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E

Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2

CABG/PTCA or Medical Therapy in Anginal Pain (1998), no 141E

Bone Density Measurement, Journal of Internal Medicine, Volume 241
Suppl 739 (1997), 127/suppl

Critical Issues in Radiotherapy (1996), no 130E

Radiotherapy for Cancer, Volume 1, Acta Oncologica, Suppl 6 (1996), 129/1/suppl

Radiotherapy for Cancer, Volume 2, Acta Oncologica, Suppl 7 (1996), 129/2/suppl

Hysterectomy – Ratings of Appropriateness... (1995), no 125E

Moderately Elevated Blood Pressure, Journal of Internal Medicine, Volume 238
Suppl 737 (1995), 121/suppl

CABG and PTCA. A Literature Review and Ratings... (1994), no 120E

Literature Searching and Evidence Interpretation (1993), no 119E
