

## 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 faset-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<sub>1c</sub>, 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 kostråd-givning. 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<sub>1c</sub> 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 kosters 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 kosters 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 kranskärlssjukdom.

Vår översikt indikerar dock att en strikt lågfettkost har en mer gynnsam påverkan på HbA<sub>1c</sub> ("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 koster 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 kranskärlssjukdom, 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<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub> 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-kärlinsjuknande 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<sub>1c</sub> 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 diabetespecifika. 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<sub>1c</sub> 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.