

# Effekten av resistent stärkelse på HbA1c hos människor med typ 2 diabetes mellitus

En systematisk översiktsartikel

**Peter Enocson och Mikael Seroka**

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Frode Slinde

Examinator: Helen Lindqvist

2016-04-06

Sahlgrenska akademien



## Sammanfattning

Titel:	Effekten av resistent stärkelse på HbA1c hos människor med typ 2 diabetes mellitus
Författare:	Peter Enocson och Mikael Seroka
Handledare:	Frode Slinde
Examinator:	Helen Lindqvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2016-04-06

---

**Bakgrund:** Typ 2 diabetes mellitus (T2DM) medför svårigheter för kroppen att omsätta glukos, vilket bland annat manifesteras med ett högt HbA1c. Ett högt HbA1c medför en ökad risk för sjukdomsrelaterade komplikationer. Resistent stärkelse (RS) har visat sig sänka det postprandiella blodglukosvärdet, men huruvida det påverkar HbA1c saknar allmän konsensus. RS har även uppvisat gynnsamma långtidseffekter på glukoshomeostas och insulinkänslighet i djurstudier samt humanstudier med friska individer och personer med metabola syndromet.

**Syfte:** Syftet med studien var att undersöka det vetenskapliga underlaget gällande effekten av resistent stärkelse på HbA1c hos människor med typ 2 diabetes mellitus.

**Sökväg:** Litteratursökningen gjordes via databaserna PubMed, Scopus och Cochrane Library. Följande sökord användes: resistant starch, diabetes, randomized, glucose, HbA1c, insulin, metabolic syndrome, HAM-RS2, hemoglobin. Olika kombinationer av ovan nämnda termer användes i sökningen.

**Urvalskriterier:** Inklusionskriterier var randomiserade kontrollerade studier (RCT) utförda på vuxna människor, författade på engelska eller svenska. Studielängden skulle vara minst åtta veckor. Individerna i studiepopulationen skulle vara diagnostiserade med T2DM. Därutöver skulle de ej ha nedsatt tarmfunktion och/eller hjärt-kärlsjukdom. Valt effektmått var HbA1c.

**Datainsamling och analys:** Tre RCT-studier inkluderades i granskningen. Vid kvalitetsgranskningen användes "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier", utgiven av SBU. Vid bedömningen av studiernas sammanvägda evidensgradering för effektmåttet användes "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", från Göteborgs Universitet.

**Resultat:** Två av de inkluderade studierna visar på ett lägre HbA1c i interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna efter intag av RS och en studie visar inte någon skillnad. Huruvida skillnaden i HbA1c är kliniskt relevant är svårbedömt.

**Slutsats:** Evidensstyrkan för att ett intag av RS påverkar HbA1c hos personer med T2DM bedöms som låg (++) . Antalet studier som berör ämnet är begränsat och frågetecken finns kring omsättning och effekter av RS hos människor. Fler studier behövs för att ge klarhet i ämnet.

**Nyckelord:** *Resistent stärkelse, RS2, HbA1c, diabetes mellitus.*

## Abstract

Title: The effect of resistant starch on HbA1c in humans with type 2 diabetes mellitus

Authors: Peter Enocson och Mikael Seroka

Supervisor: Frode Slinde

Examiner: Helen Lindqvist

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp

Date: April 6, 2016

---

**Background:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) makes it difficult for the body to metabolize glucose, which is manifested with a high HbA1c-level. An increase in the HbA1c-level translates to a higher risk of developing disease-related complications. Resistant starch (RS) has been shown to lower the post prandial blood glucose level, but whether it affects the HbA1c-level is not yet clear. RS has also shown beneficial long term effects on the glucose homeostasis and insulin sensitivity in animal studies and in human studies on healthy individuals and individuals with the metabolic syndrome.

**Objective:** The aim of this study was to investigate the scientific evidence regarding the effect of resistant starch on the HbA1c-level in human with type 2 diabetes mellitus.

**Search strategy:** The literature search was conducted with the help of the databases PubMed, Scopus and Cochrane Library. The following search terms were used: resistant starch, diabetes, randomized, glucose, HbA1c, insulin, metabolic syndrome, HAM-RS2 and hemoglobin. Different combinations of the above mentioned terms were used in the search.

**Selection criteria:** The inclusion criteria for this review was randomized controlled trials (RCTs) conducted on adult humans, written in English or Swedish. The study length had to be at least eight weeks. The subjects in the study population had to be diagnosed with T2DM. Moreover, they were not to have reduced bowel function or heart disease. The clinical endpoint was HbA1c.

**Data collection and analysis:** Three RCTs were included in the review. The quality control of the individual studies was conducted with the help of "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier", published by SBU. The assessment of the studies weighted evidence grading for the endpoint was conducted with the help of "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", published by the University of Gothenburg.

**Main results:** Two of the included studies show a lower HbA1c-level in the intervention groups compared to the control groups after an intake of RS, while the third study show no such effect. Whether the difference in HbA1c is clinically relevant or not is difficult to assess.

**Conclusion:** The strength of evidence regarding the effect of the intake of RS on the HbA1c-level in patients with T2DM is low (++) . The number of studies examining the effect is scarce and questions remain regarding metabolism and effects of RS in humans. More studies are needed to bring clarification.

**Keywords:** *Resistant starch, RS2, HbA1c, diabetes mellitus.*

# Förkortningar och ordförklaringar

Apoptos	Programmerad celldöd
Euglykemisk hyperinsulemisk clamp	En metod vid mätning av insulinsekretion och resistens
Glukoshomeostas	Blodsockerreglering
Glykosylering	En reaktion då ett kolhydrat fästs vid en annan molekyl
Magnetisk resonanstomografi	En metod som ger bilder på kroppens anatomi och funktioner
Meal tolerance test	Ett test i vilken kroppens funktioner efter intag av en måltid mäts
Nefropati	Skador på njuren
Neuropati	Skador på nervsystemet
Postprandiell	Efter måltid
Retinopati	Kärlförändring i ögats näthinna
Washout-period	En period då deltagarna inte genomgår någon behandling
BMI	Body Mass Index, $\text{kg}/\text{m}^2$
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
HbA1c	Hemoglobin A1c
PYY	Peptid YY
RCT	Randomiserad kontrollerad studie
RDS	Rapidly digestible starch
RS 1-4	Resistent stärkelse typ 1-4
SCFA	Kortkedjiga fettsyror
T2DM	Typ 2 diabetes mellitus

# Innehållsförteckning

<b>Introduktion</b> .....	6
Bakgrund Diabetes .....	6
Bakgrund Kostfiber.....	7
Faktaruta 1. Huvudtyper av kostfiber enligt NNR.....	7
Figur 1. Resistent stärkelses potentiella hälsoeffekter.....	8
Problemformulering.....	9
Syfte .....	9
Frågeställning .....	9
<b>Metod</b> .....	10
Kriterier för inklusion .....	10
Kriterier för exklusion .....	10
Metod för datainsamling .....	10
Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen .....	11
Databehandling .....	12
Figur 2. Flödesschema av studieurvalet.....	12
Kvalitetsgranskning .....	12
<b>Resultat</b> .....	13
Tabell 2. Beskrivning av studier.....	13
Sammanställning av studier .....	13
Evidensgradering.....	15
Tabell 3. Evidensstyrka .....	15
<b>Diskussion</b> .....	16
Metoddiskussion.....	16
Resultatdiskussion.....	16
Klinisk relevans .....	18
Jämställdhet .....	18
Hållbar utveckling .....	18
Behov av ytterligare forskning av RS:s långtidseffekter .....	19
Slutsats .....	19
<b>Referenser</b> .....	21
<b>Bilagor</b> .....	23
1. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE	

## Introduktion

### Bakgrund Diabetes

Globalt sett har idag cirka 347 miljoner människor diabetes (1) och sjukdomen är en av de främsta orsakerna till blindhet, amputation och njursvikt (2). År 2012 uppskattades antalet dödsfall som direkt orsakats av diabetes till 1,5 miljoner (3). Diabetes förväntas vara den sjunde vanligaste dödsorsaken år 2030 (4), vilket innebär en ökning på mer än 50 % de nästkommande tio åren (2).

Det finns olika typer av diabetes, vilka orsakas av och yttrar sig på olika vis. Typ 2-diabetes mellitus (T2DM) är en ärftlig sjukdom som innefattar en kraftigt nedsatt insulinkänslighet, vilket bidrar till ett minskat glukosupptag till skelettmuskulerna och en ökad glukosproduktion från levern (5). Detta tros bero på hyperglykemi och förhöjda nivåer av fria fettsyror (5). T2DM kan förebyggas genom bland annat ökad fysisk aktivitet och hälsosam kosthållning (6). Det finns även andra diabetesformer såsom typ 1-diabetes, graviditetsdiabetes och sekundär diabetes, medan nedsatt glukostolerans är ett förstadium till diabetes, vilket innebär att man har ett försämrat glukosupptag i blodet, men inte försämrat nog för att möta kriterierna för diabetes (7). I Sverige är prevalensen av diabetes mellan 5 % och 10 % (8) och T2DM utgör 85 %-90 % av all diabetes (9).

Diabetes diagnostiseras med hjälp av glukosbelastningstest (5) där gränsvärdena för diagnosen är ett postprandiellt plasmaglukosvärde på 11,1 mmol/L eller högre (7), alternativt ett fasteplasmaglukosvärde på 7,0 mmol/L eller högre (7).

Risikfaktorer för T2DM är bland annat genetik, övervikt, fysisk inaktivitet, ålder, högt blodtryck, etnicitet, nedsatt glukostolerans (10) och en kost bestående av ett högt innehåll av fett och ett lågt innehåll av fibrer (11). Diabetes i kombination med metabola syndromet har visat sig öka risken för flera cancerformer (5). Även risken för hjärt- och kärlsjukdomar (12) och mikrovaskulära komplikationer såsom retinopati, nefropati och neuropati ökar (12). Sjukdomen fördubblar risken att dö i förtid, jämfört med personer utan diabetes (13).

Den rekommenderade behandlingen vid diabetes varierar beroende på symtom (5). Typiska behandlingar är reglering av kost, ökad motion, viktnedgång (vid övervikt) och medicinering (bl.a. insulin och metformin) (5). Även rökstopp rekommenderas (6). Ett mål med behandlingen är ett normaliserat HbA1c (5), vilket är ett mått på medelblodglukosvärdet under de senaste 2-3 månaderna (14). Hemoglobin, vars främsta uppgift är att transportera syre i blodet, kan glykosyleras vid förekomst av glukos i blodet (14), vilket innebär att hemoglobin binds till glukos (14). Ju mer glukos som återfinns i blodet, desto mer hemoglobin som glykosyleras, desto högre HbA1c-värde (14). Värdet på HbA1c avspeglar risken att utveckla diabetesrelaterade komplikationer (15). Ett högt värde ökar risken, medan ett lågt värde är mer gynnsamt (15). Vid diabetes är målvärdet för HbA1c lägre än 52 mmol/mol (16). Från och med 2007 använder man IFCC units (mmol/mol) för att mäta nivån på HbA1c (17). Detta efter konsensus mellan the American Diabetes Association, the European Association for the Study of Diabetes, the International Diabetes Federation och the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (17). Andra sätt att mäta nivån är bland annat i procent (14).

Både en måttlig lågfettdiet och en måttlig lågkolhydratdiet har visat sig ha gynnsamma effekter på HbA1c (18). En lågfettdiet med ett ökat kostfiberintag i kombination med motion har visat sig förebygga diabetes bland personer som har nedsatt glukostolerans (18).

## Bakgrund kostfiber

Kostfiber (dietary fiber) är ett begrepp som tidigare saknade en universell definition. Begreppet kunde innefatta olika kriterier beroende på världsdelar, länder eller regioner. Definitionskriterier var vanligtvis kemisk struktur, fysiologiska effekter och i vissa fall även ursprung (19). Detta ledde till viss oenighet ur ett internationellt perspektiv. Det fanns olika tolkningar av kostfiber som innefattade olika hälsoeffekter, definierade på olika vis beroende på regioners egna riktlinjer.

2009 publicerades en kostfiberdefinition av CODEX Alimentarius Commission, ett internationellt regelverk för livsmedel inom Förenta Nationerna, FN (20). Till grund för denna låg närmare 20 års diskussioner bland forskare och FN:s medlemsländer. I publikationen definieras kostfiber som kolhydratpolymerer med tio eller fler monomeriska enheter vilka inte hydrolyseras av de endogena enzymerna i tunntarmen hos människor. Många länder valde att anpassa sina definitioner av kostfiber efter denna, vilket slutligen gav begreppet större enhetlighet (20). I enighet med ovanstående definition har NNR2012 delat in kostfiber i följande huvudtyper (21):

*Faktaruta 1. Huvudtyper av kostfiber enligt NNR (21). Exemplifieringar i kursiv text är tillagda av den här artikelns författare.*

- **Icke-stärkelsepolysackarider**  
Cellulosa, hemicellulosa, pektiner, etc.
- **Resistenta oligosackarider**  
Frukto- oligosackarider, galakto- oligosackarider och andra resistenta oligosackarider.
- **Resistent stärkelse, RS 1-4:**
  1. Stärkelse som är innesluten av en fysisk barriär, *tex i intakta celler i bönor.*
  2. Resistenta, råa stärkelsegranuler. *Finns i tex okokt potatis och potatismjöl.*
  3. Retrograderad stärkelse. *Stärkelse som återfår resistent form genom kylning. Finns bland annat i nedkyld färdigkokt pasta eller potatis.*
  4. Kemiskt modifierad stärkelse
- **Lignin** (och andra vanligtvis små komponenter associerade med kostfiberpolysackarider)

Begreppet *Resistent stärkelse* (RS) användes för första gången 1982 i samband med en analys av icke-stärkelsepolysackarider (22). Begreppet grundades på att vissa stärkelse typer fortfarande var intakta efter passage genom tunntarmen, och var följaktligen resistenta mot den enzymatiska nedbrytningsprocess som sker i tunntarmen. Enligt WHO fermenteras RS i tjocktarmen och stimulerar bakterietillväxt, sålunda klassas RS som prebiotika (23). Genom fermenteringen uppstår kortkedjiga fettsyror (SCFA), främst butyrat i RS:s fall (23). Butyrat tas i första hand upp av celler i tjocktarmen där de reglerar celltillväxt och främjar apoptos (23).

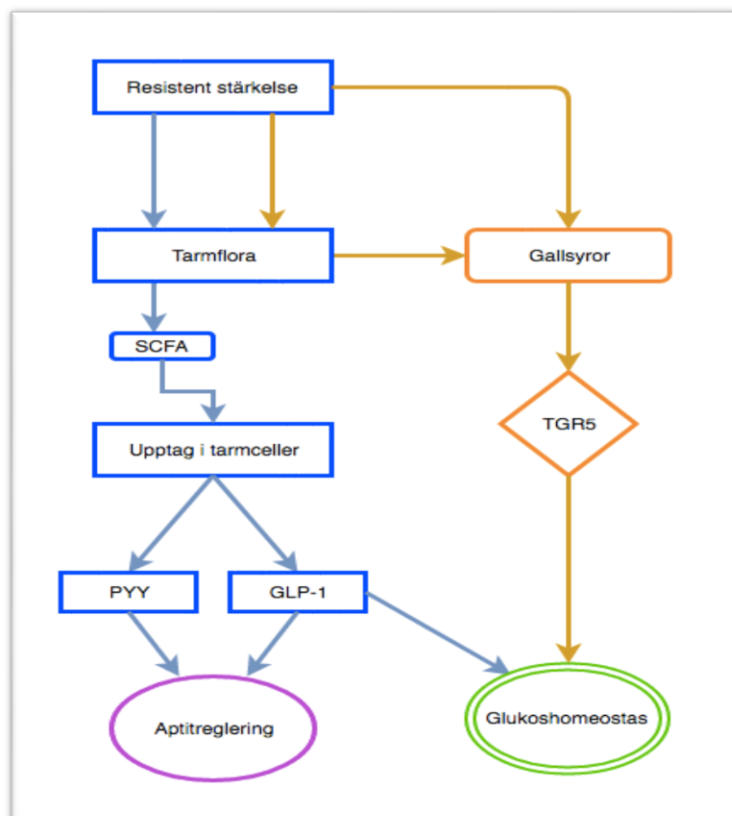
I en översiktsartikel skriver Bindels et al om RS:s roll vid metabola sjukdomar, baserat på både djur- och människostudier (24). I artikeln nämns bland annat att RS kan ha positiv effekt på

insulinkänslighet, mättnadskänsla och glukoshomeostas. Vidare nämns att flera metaboliseringsvägar förmodligen är inblandade – somliga beroende av tarmbakterier, andra ej. Två potentiella mekanismer kan vara utsöndring av SCFA samt påverkan på sammansättning och utsöndring av gallsyror (figur 1). Tarmfloras exakta funktion är oklar, men den tros vara en nyckelfaktor i omsättningen av flera metabola effekter (24).

Det finns mer forskningsresultat tillgängligt om RS kortsiktiga effekt än dess långvariga effekt. Det enda hälsopåstående gällande RS som är godkänt av European Food Safety Authority (EFSA) kan summeras på följande vis: RS reducerar den postprandiella glykemiska responsen, förutsatt att RS ersätter glykemiska kolhydrater och utgör minst 14 % av det totala stärkelseinnehållet (25).

Överlag dras slutsatser om RS som helhet vid studier där en viss typ av RS har använts. Detsamma gäller utlåtandet från EFSA angående RS (25), vilket grundar sig på studier utförda med RS2. Inom begreppet RS ryms olika strukturer, och det är oklart om dessa har samma effekt och omsättning i kroppen. Tidigare studier visar att fermenteringen av olika typer av RS påverkas av olika sorters bakterier i tarmen (26, 27), vilket även berörs i en översiktsartikel om sambandet mellan kemisk struktur och tarmaktivitet (28).

Flera av RS:s rapporterade långtidseffekter på människor, däribland förbättrad insulinkänslighet och glukoshomeostas, har framkommit vid studier på personer med metabola syndromet eller friska personer (29, 30). Förbättrad insulinkänslighet och glukoshomeostas är två fundamentala faktorer vid behandling av T2DM, vilket gör RS till ett potentiellt behandlingsalternativ. Långtidsstudier av RS inverkan på T2DM-patienter har dock inte utförts under lång tid. 2008 publicerades följande uttalande i Diabetes Care, utgiven av American Diabetes Association (31): "... there are no published long-term studies in subjects with diabetes to prove benefits from the use of resistant starch".



Figur 1. Sammanfattning av tänkbara mekanismer bakom RS:s potentiella hälsoeffekter (24). I tjocktarmen bildas SCFA vid fermentering av RS. SCFA ökar i sin tur produktionen av peptid YY (PYY) och glucagon-like peptide 1 (GLP-1). GLP-1 förstärker insulinfrisättning, hämmar frisättning av glukagon, ger flackare glukoskurva efter måltid genom bromsad ventrikeltömning (5, 32). I djurförsök har RS påverkat utsöndring och sammansättning av gallsyror på två vis. Endera genom att direkt binda sig till dessa eller genom fermentering i tjocktarmen (33). Gallsyror kan reglera glukosnivåer, bland annat genom att bindas till TGR5, en membranreceptor (34).



## **Problemformulering**

T2DM har en hög global prevalens och sjukdomen kan medföra allvarliga konsekvenser för den drabbade. Tidigare studier visar på att intag av RS kan förbättra det postprandiella plasmaglukosvärdet, men huruvida det har någon effekt på det långsiktiga plasmaglukosvärdet (HbA1c) är ännu oklart. En normalisering av HbA1c är av stor vikt för att undvika sjukdomsrelaterade komplikationer.

## **Syfte**

Att undersöka det vetenskapliga underlaget gällande effekten av resistent stärkelse på HbA1c hos människor med typ 2 diabetes mellitus.

## **Frågeställning**

Har intag av resistent stärkelse en gynnsam effekt på HbA1c hos människor med typ 2 diabetes mellitus?

## **Metod**

I den här systematiska översiktsartikeln har insamlingen av data gjorts genom litteratursökning på internetbaserade databaser. Abstract i vetenskapliga artiklar som sökningarna resulterat i har granskats, och därefter inkluderats eller exkluderats. För de utvalda artiklarna användes granskningsmallar från SBU för att bedöma kvaliteten på de enskilda studierna, därefter sammanvägdes studiernas resultat och kvalitet enligt GRADE.

### **Kriterier för inklusion**

Inklusionskriterier för studieutformningarna var RCT-studier utförda på vuxna människor ( $\geq 19$  år) under minst 8 veckors tid. Individerna i dessa studier skulle vara diagnostiserade med T2DM. Därutöver skulle individerna ej ha nedsatt tarmfunktion och/eller hjärt-kärlsjukdom. Om en andel individer i en studie potentiellt uppfyllde de individuella inklusionskriterierna, exempelvis vid metabola syndromet, skulle resultaten från dessa individer kunna utläsas separat. Effektmåttet var HbA1c.

### **Kriterier för exklusion**

Exklusionskriterierna var något/några av följande: studier utförda på djur, studier skrivna på andra språk än engelska eller svenska, studier med kontrollgrupper som ej konsumerade placebopreparat samt studier som ej fanns tillgängliga för kostnadsfri nedladdning eller beställning.

### **Metod för datainsamling**

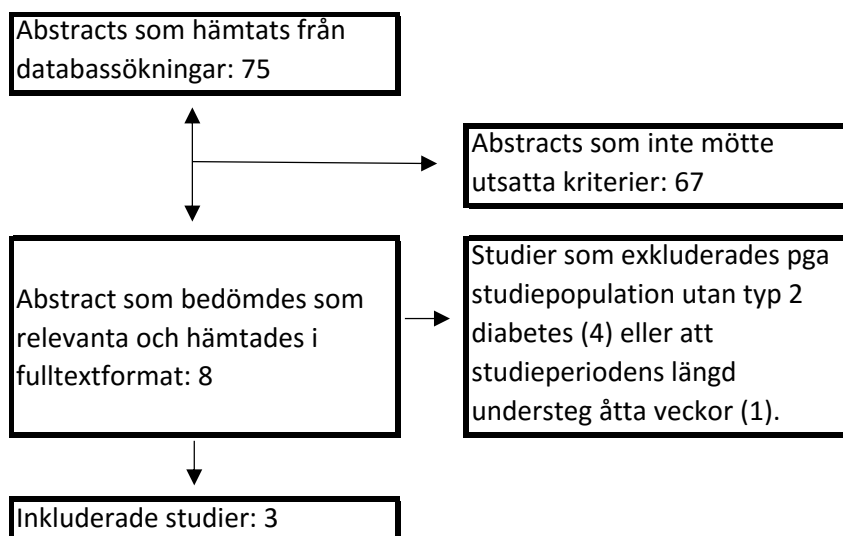
Pubmed, Scopus och Cochrane Library var de databaser som användes vid litteratursökningen. Litteratursökningen redovisas i Tabell 1. Urvalet av sökresultatet inleddes med att läsa abstracts från de artiklar som genererades. De studier som uppfyllde de på förhand uppsatta kriterierna laddades ned i fulltext. Figur 2 visar ett flödesschema över hur urvalet genomfördes.

Tabell 1: Beskrivning av litteratursökningen

Sökning	Databas	Datum	Sökord	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar efter abstract (antal dubletter)	Referenser till utvalda artiklar
1	Pubmed	2016-01-28	"resistant starch" AND diabetes AND randomized		25	7	30, 35, 36, 37, 38, 40, 41
2	Pubmed	2016-01-28	"resistant starch" AND glucose	RCT, humans	46	4 (4)	30, 35, 36, 37
3	Pubmed	2016-01-28	"resistant starch" AND HbA1c		2	2 (1)	39, 41
4	Pubmed	2016-02-01	"resistant starch" AND insulin	RCT, humans	29	4 (4)	30, 36, 37, 38
5	Pubmed	2016-02-01	"resistant starch" AND "metabolic syndrome"	RCT, humans	6	3 (3)	30, 35, 37
6	Scopus	2016-02-01	"resistant starch" AND diabetes AND randomized	Humans	17	5 (5)	30, 35, 37, 38, 41
7	Scopus	2016-02-01	"resistant starch" AND "metabolic syndrome" AND randomized	Humans	7	3 (3)	30, 35, 37
8	Cochrane	2016-02-01	"resistant starch" AND diabetes AND randomized		20	5 (5)	30, 35, 36, 37, 41
9	Pubmed	2016-03-04	"HAM-RS2" AND diabetes AND randomized		2	1 (1)	37
10	Pubmed	2016-03-04	"HAM-RS2" AND glucose AND randomized		4	1 (1)	37
11	Pubmed	2016-03-04	"HAM-RS2" AND HbA1c AND randomized		0	-	
12	Pubmed	2016-03-04	"HAM-RS2" AND insulin AND randomized		4	1 (1)	37
13	Pubmed	2016-03-04	"HAM-RS2" AND insulin AND randomized		1	1 (1)	37
14	Pubmed	2016-03-04	"resistant starch" AND hemoglobin AND randomized		2	2 (2)	40, 41
15	Scopus	2016-03-04	"HAM-RS2" AND diabetes AND randomized		1	1 (1)	37
16	Scopus	2016-03-04	"HAM-RS2" AND "metabolic syndrome" AND randomized		1	1 (1)	37
17	Cochrane	2016-03-04	"HAM-RS2" AND diabetes AND randomized		1	1 (1)	37
18	Pubmed	2016-03-04	"resistant starch" AND glucose AND randomized		61	5 (5)	30, 35, 36, 37, 40
19	Pubmed	2016-03-04	"resistant starch" AND insulin AND randomized		43	5 (5)	30, 36, 37, 38, 40
20	Pubmed	2016-03-04	"resistant starch" AND "metabolic syndrome" AND randomized		7	3 (3)	30, 35, 37
Totalt antal utvalda artiklar efter abstract:						8	

## Databehandling

Sökningarna genererade 75 träffar. Totalt åtta artiklar laddades ned i fulltext., av dessa ansågs fem stycken falla utanför de utsatta kriterierna. I fyra av dessa var individer med T2DM ej med eller specificerade (30, 35-37) samt en studie där interventionen var under för kort tid (38). De tre artiklar som slutligen uppfyllde de på förhand uppsatta kriterierna är skrivna av Bodinham et al (39), Karimi et al (40), samt Gargari et al (41).



Figur 1: Flödesschema av studieurvalet

## Kvalitetsgranskning

Som hjälpmedel vid kvalitetsgranskning och underlag för kvalitetsbedömning tillämpades *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* (42), utgiven av SBU, Statens Beredning för medicinsk Utvärdering. Mallen består av frågeställningar för utvärdering av en studies komponenter och sammanfattar dessa med något av omdömena låg, medelhög eller hög studiekvalitet. Slutligen summerades artiklarnas sammanlagda resultat och evidens med hjälp av *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE* (bilaga 1) från Göteborgs Universitet.

## Resultat

Tre studier har granskats och resultatet av granskningen visas i tabell 2. Tabellen följs av beskrivningar av dessa studier och motivering till bedömningen av deras kvalitet. Studiernas resultat redovisas som skillnaden i HbA1c mellan kontroll- och interventionsgrupperna efter interventionen.

Tabell 2: Beskrivning av studier

	Bodinham (2014)	Gargari (2015)	Karimi (2015)
Studiedesign	RCT, Crossover	RCT	RCT
Studiepopulation	n: 17 (♀5, ♂12) n (I) = 17 n (K) = 17  Ålder: 55 år BMI: 30,6 kg/m <sup>2</sup>	n: 60 (♀60) n (I) = 28 n (K) = 32  Ålder: 50 år BMI: 31,1 kg/m <sup>2</sup>	n: 56 (♀56) n (I) = 28 n (K) = 28  Ålder: 49 år BMI: 31,3 kg/m <sup>2</sup>
Bortfall	0 %	6 %	10 %
Intervention	I: 67 g Hi-maize 260 /dag (40 g RS2, 27 g RDS) K: 27 g RDS /dag  Duration: 12 veckor	I: 10 g Hi-maize 260 /dag (6 g RS2, 4 g RDS) K: 10 g maltodextrin /dag  Duration: 8 veckor	I: 10 g Hi-maize 260 /dag (6 g RS2, 4 g RDS) K: 10 g maltodextrin /dag  Duration: 8 veckor
Effektmått: HbA1c	Skillnad: Icke-signifikant (P>0,5)	Skillnad: -0,3 procentenheter* (P<0,5)	Skillnad: -0,8 procentenheter (P<0,5)
Studiekvalitet	Låg till medelhög	Låg till medelhög	Låg till medelhög

RCT = Randomiserad kontrollerad studie, I = Interventionsgrupp, K = Kontrollgrupp, BMI = Body Mass Index, RS2 = Resistent stärkelse typ 2, RDS = Rapidly digestible starch, KI = Konfidensintervall (95%).

\*Justerad för baslinjevariabler med kovariansanalys.

## Sammanställning av studier

### Bodinham et al. (2014) *Efficacy of increased resistant starch consumption in human type 2 diabetes*

Syftet med studien var att undersöka effekten av ett ökat intag av RS på insulinkänslighet, glukoskontroll och kroppsfett samt eventuella förändringar i postprandiella metaboliter.

Studiepopulationen bestod av 17 individer med en välkontrollerad diabetes, vilket kunde utläsas ur deras HbA1c vid baslinjen vars medelvärde var 46,6 mmol/mol. I en crossover-studie randomiserades dessa att antingen inta ett tillskott som bestod av 40 gram RS2 och 27 gram lättillgängliga kolhydrater, rapidly digestible starch (RDS) dagligen eller enbart 27 gram RDS dagligen under 12 veckor. Detta följdes av en 12 veckors washout-period för att sedan följas av ytterligare en interventionsperiod på 12 veckor då deltagarna i studien bytte tillskott. Den tidigare interventionsgruppen blev nu kontrollgrupp och vice versa. Tillskottet delades ut i doseringspåsar märkta med A eller B, vilka blandades ut i dryck två gånger om dagen. Efter varje interventionsperiod genomgick deltagarna diverse tester för att mäta interventionens effekter. Blodprov togs på fastande mage. Kroppsvikt och kroppssammansättning mättes med bioimpedans. Därefter skedde en glukosbelastning med ytterligare blodprov. I samband med detta

användes euglykemisk hyperinsulemisk clamp för att mäta insulinkänsligheten. Ett meal tolerance test utfördes för att mäta skelettmuskulaturens metabolism. Magnetisk resonanstomografi (MRI) användes för att ytterligare mäta kroppssammansättning och med hjälp av magnetisk resonansspektroskopi mättes kroppsfettdistribution. Antalet deltagare som kunde delta vid respektive test varierade till följd av venös svåråtkomlighet och oförutsedd klaustrofobi. Det redovisas inga uppgifter om bortfall vid blodprov för HbA1c.

Skillnaden på HbA1c mellan interventions- och kontrollgruppen var icke-signifikant, vilket visar att interventionen inte påverkat den långsiktiga glukoskontrollen. Detta kunde enligt författarna möjligtvis berott på att deltagarna hade optimalt HbA1c vid studiens början och därför skulle en studie med en längre duration eventuellt kunna visa på en effekt av RS2 på HbA1c.

Studiens kvalitet bedöms som låg till medelhög. Studiens främsta brist är avsaknad av baslinjevariabler, vilket försvårar bedömningen av resultatet. Tre baslinjevariabler (ålder, vikt och BMI) redovisas, men dessa gäller hela populationen vid starten av första interventionsperioden. Baslinjevariabler vid andra interventionsperiodens början saknas. Dessutom var studiens singelblindad utan motivering till valet att avstå ifrån dubbelblindning.

**Gargari et al. (2015) *Is there any place for resistant starch, as alimentary prebiotic, for patients with type 2 diabetes?***

Syftet med studien var att undersöka effekten av RS på metaboliska parametrar och inflammation hos kvinnor med typ 2 diabetes.

Studiepopulationen bestod av 60 kvinnor med T2DM. Interventionsgruppen bestående av 28 individer intog 6 gram RS2 och 4 gram RDS per dag och kontrollgruppen bestående av 32 individer intog 10 gram maltodextrin per dag. Tillskotten delades ut i paket med 5 gram i varje och detta skulle blandas ut med dryck och konsumeras i samband med måltid två gånger per dag. Interventionen pågick under 8 veckor. Kroppsvikt och längd mättes före och efter interventionen. En tredagars kostdagbok genomfördes även vid samma tidpunkter. Blodprov togs på fastande mage före och efter interventionen.

Resultatet visade en signifikant skillnad på HbA1c mellan grupperna efter interventionen. Detta var en skillnad som inte återfanns innan interventionen. Slutsatsen som dragits är att ett intag av RS2 sänker HbA1c hos kvinnor med T2DM.

Studiens kvalitet bedöms som låg till medelhög. Studien saknar ett på förhand angivet studieprotokoll. Dessutom baseras diskussionen och slutsatsen på att interventionsgruppen har intagit 10 gram RS2 när de i själva verket intagit 6 gram RS2 och 4 gram RDS.

**Karimi et al. (2015) *The therapeutic potential of resistant starch in modulation of insulin resistance, endotoxemia, oxidative stress and antioxidant biomarkers in women with type 2 diabetes: A randomized controlled clinical trial***

Studiens syfte är att undersöka effekten av RS2 på glykemisk status, metabolisk endotoxemi och markörer för oxidativ stress.

Studiepopulationen bestod av 56 kvinnor med T2DM som slumpmässigt delats in i en interventionsgrupp och en kontrollgrupp bestående av lika många individer. Interventionsgruppen intog 6 gram RS2 och 4 gram RDS per dag och kontrollgruppen intog 10 gram maltodextrin per dag. Båda tillskotten var i delades ut till deltagarna i pulverform i liknande paket. Intervention pågick under 8 veckor. Kroppsvikt och längd mättes före och efter interventionen. En tredagars kostdagbok genomfördes även vid samma tidpunkter. Blodprov togs på fastande mage före och efter interventionen.

Före interventionen återfanns ingen signifikant skillnad på HbA1c mellan interventions- och kontrollgruppen. Efter interventionen var skillnaden däremot signifikant. Slutsatsen som dragits är att RS2 kan sänka HbA1c hos patienter med T2DM, men ytterligare studier behövs.

Studiens kvalitet bedöms som låg till medelhög. Studien saknar ett på förhand angivet studieprotokoll. Dessutom baserat diskussionen och slutsatsen på att interventionsgruppen har intagit 10 gram RS2 när de i själva verket intagit 6 gram RS2 och 4 gram RDS.

## Evidensgradering

Evidensstyrkan för att ett intag av RS påverkar HbA1c hos personer med T2DM bedöms som låg (++) . Betygsskalan sträcker sig mellan mycket låg (+) och hög (++++) evidensstyrka och bedöms utifrån kriterierna risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias. Resultatet från evidensgraderingen visas i tabell 3.

RCT-studier har en hög evidensstyrka som däremot kan dras ner då det förekommer brister som försvårar möjligheten till en rättvis slutsats. De tre studier som ingår i den här översiktsartikeln är randomiserade kontrollerade sådana, men har brister. Gargari et al. (41) och Karimi et al. (40) saknar studieprotokoll, vilket ökar risken för bias. Dessutom har de två sistnämnda studier utförts av en forskargrupp som delvis är densamma, vilket medför en klar risk för publikationsbias. Bodinham et al. (39) försämrar evidensstyrkan då den saknar baslinjevariabler och är singelblindad. Båda dessa faktorer ökar risken för bias.

*Tabell 3: Evidensstyrka*

	Effektmått: HbA1c
Antal studier	3
Risk för bias	Allvarliga begränsningar
Överensstämmelse mellan studierna	Inga problem
Överförbarhet	Ingen osäkerhet
Precision	Inga problem
Publikationsbias	Klar risk för publikationsbias
Evidensstyrka	Låg (++)

## Diskussion

### Metoddiskussion

Efter genomgång av resultat och sammanvägning av studierna bedömdes det primära effektmåttet som fortfarande relevant. HbA1c ger en översikt kring de senaste 6-8 veckornas glukosnivåer. T2DM karaktäriseras av högt blodsocker på grund av nedsatt förmåga att omsätta glukos från blodbanan. Således bör HbA1c vara en bra indikator vid granskning av effekterna av RS på T2DM under en period som varar minst två månader.

Vid sökningen fanns inga kriterier för dosering eller typ av RS. Orsaken till detta var att tidigare humanstudier med uppgett resultat har varierat i dosering och RS-typ. Vid fastställandet av söktermer bedömdes "resistant starch" vara en term som skulle förekomma i abstractet för att studien skulle vara relevant. Initialt gjordes en svensk MeSH-sökning av termen på Karolinska Institutets hemsida utan resultat. Vid ett senare tillfälle utfördes en MeSH-sökning på PubMed med två resultat; HAM-RS2 och Hi-maize 260. HAM-RS2 bedömdes som relevant då det är en annan term för resistent stärkelse typ 2. Hi-maize 260 är däremot inte ren stärkelse och en sökning av termen utan några andra kombinationer av ord gav endast tre resultat, vilka inte hade med blodglukos att göra. Därför bedömdes denna term vara irrelevant för sökning.

Granskningen av artiklarnas studiekvalitet enligt SBU samt sammanvägningen enligt GRADE var ett tidskrävande moment i arbetet. Den främsta utmaningen låg vid fokus för vad som höjer respektive sänker en studies omdöme. Författarna fann en tregradig skala (låg – medelhög – hög) begränsande, och lade därför till två steg på skalan (låg/medelhög respektive medelhög/hög). Detta berodde på att författarna ansåg att de granskade artiklarna var svåra att placera på den ursprungliga tregradiga skalan utan att kännas missvisande.

En svaghet med den här artikeln är författarnas brist på erfarenhet. Det var första gången som någon av författarna använde dessa mallar och underlag i en systematisk översiktsartikel. Enda erfarenheterna av dessa är ett fåtal artikelgranskningar. Granskningsmallarna lämnade utrymme för subjektiva bedömningar, och därför skall inte risken för felaktiga resultat uteslutas.

Engelska och svenska var de språk som inkluderades. Det finns risk att relevanta studier ej har tagits upp för granskning. Vid sökningen fanns en studie som tycktes vara relevant efter genomgång av abstract (43), men studien fanns endast tillgänglig på kinesiska i fulltext. Mail skickades till korresponderande författare till nämnda studie. Där efterfrågades en engelsk version, men mailet besvarades ej.

De styrkor som kan tillskrivas är att översiktsartikelns arbete har skett systematiskt efter en på förhand framtagen arbetsplan. Bägge författare har granskat studierna individuellt och har bedömt dessa efter beprövade granskningsmallar. Samarbetet mellan författarna har fungerat utmärkt, där individuella kunskaper, arbetsmetoder och tankesätt kompletterat varandra.

### Resultatdiskussion

I den här systematiska översiktsartikeln har evidensstyrkan för RS och dess påverkan på HbA1c granskats. Som underlag har tre studier använts, vilka uppfyllde de inklusionskriterier som utsatts.



Studiernas resultat varierar med två studier som visar på en positiv effekt och en studie som inte visar på någon effekt. En möjlig orsak till detta skulle kunna vara att studiepopulationen i Bodinham et al. (39) hade en välkontrollerad diabetes (46,6 mmol/mol) med ett betydligt gynnsammare HbA1c vid studiens början än deltagarna i Karimi et al. (40) (I: 8,2 % = 66,1 mmol/mol, K: 7,9 % = 62,8 mmol/mol) och Gargari et al. (41) (I: 8,1 % = 65,0 mmol/mol, K: 7,9 % = 62,8 mmol/mol). Samtliga studier har mätt effekten genom att jämföra HbA1c för kontroll- och interventionsgrupperna efter interventionen. Karimi et al. (40) och Gargari et al. (41) visade på en skillnad mellan gruppernas HbA1c efter interventionen, men jämför man baslinjevärdena med slutvärdena var grupp för sig så förekommer det ingen statistiskt signifikant skillnad. Med andra ord så har varken interventionsgrupperna eller kontrollgrupperna höjt eller sänkt sitt HbA1c.

Alla tre studier har bristande kvalitet. Bodinham et al. (39) saknar baslinjevariabler och ingen motivering till detta presenteras. Att det är en crossover-studie skulle kunna lindra effekten av eventuella olikheter mellan studiegrupperna, men detta förutsätter att inga större förändringar sker i studiepopulationens mätvärden under washout-perioden. Sådana förändringar skulle potentiellt kunna påverka resultatet om de inte är väl balanserade mellan grupperna. En annan brist i studien är att den är singelblindad. Även för detta anges inga skäl. Det finns inget i studiedesignen som motiverar till valet att avstå från dubbelblindning. Ovan nämnda faktorer lämnar utrymme för bias som inte kan förbises.

Styrkan som Bodinham et al. (39) har gentemot de andra två studierna är att dess intervention innebar ett högre intag av RS2 under en längre tidsperiod. Interventionen pågick i tolv veckor och innebar ett intag av 40 gram RS2 per dag, jämfört med Karimi et al. (40) och Gargari et al. (41) i vilka interventionen pågick i åtta veckor och intaget av RS2 var 6 gram per dag.

Gargari et al. (41) och Karimi et al. (40) har båda använt sig av en likadan studiedesign med samma inklusions- och exklusionskriterier, randomiseringsmetod och intervention. Båda studierna kommer till samma slutsats, vilket är föga förvånande med tanke på studiedesignen och det faktum att de är utförda av samma forskargrupp. Dessutom verkar de vara utförda på samma studiepopulation då mätvärdena för interventionsgrupperna är identiska. Båda studierna uppger ett registreringsnummer hos Iranian registry of clinical trials som gäller en studie med en annan intervention. Skälet till detta är okänt. En möjlig orsak skulle kunna vara att kostnaden för att registrera en klinisk studie kanske bedömdes som för hög. Detta är dock endast spekulationer, vilket är ett tecken på att studierna lämnat vissa frågor obesvarade.

En annan brist som Karimi et al. (40) och Gargari et al. (41) har gäller interventionen. De baserar sina resultat och slutsatser på att interventionsgruppen intagit 10 gram RS2 per dag, när de i själva verket intagit 10 gram Hi-amyloze maize 260 per dag. Hi-amyloze maize 260 består i sin tur av 60 procent RS2 och 40 procent RDS, vilket innebär att det verkliga intaget av RS2 var 6 gram per dag. Därtill intog de 4 gram RDS per dag. Detta innebär att skillnaden i kost mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen inte bara bestod av intag av RS2 gentemot intag av maltodextrin, som skulle fungera som placebo. Interventionsgruppen har dessutom intagit RDS. Detta medför svårigheter att dra någon slutsats om vilken effekt som RS2 har, då både RDS och maltodextrin skulle kunna ha påverkat resultaten.

Överförbarhet av resultaten från Karimi et al. (40) och Gargari et al. (41) till svensk sjukvård bedöms som oproblematiskt, med förbehåll för de faktum att de dels är utförda på kvinnor och att dessa kvinnor bor i Iran. Kvinnor och män skiljer sig åt biologiskt, inte minst hormonellt och detta

skulle möjligtvis påverka resultatets applicerbarhet på män. Huruvida en iransk kost skiljer sig från en svensk på ett sätt som skulle kunna påverka studiens resultat är något som är svårt att bedöma och har därför inte påverkat resultatet av evidensgraderingen.

De granskade studierna har alla använt sig av intag av RS2 som interventionsåtgärd. Då det är oklart vilka potentiella skillnader som finns mellan de olika typerna av RS, är det tveksamt om slutsatserna som dras i dessa studier är applicerbara på mer än bara den av typ 2. Styrkor som samtliga av de granskade studierna har är att det inte finns några uppgivna intressekonflikter.

## **Klinisk relevans**

Klinisk relevans är en kvalitativ bedömning som påverkas av vem bedömaren är (44). Det handlar ofta om att väga fördelar gentemot nackdelar (44) och olika aktörer i en behandling har olika aspekter att ta i beaktande. En som finansierar en behandling väger den ekonomiska aspekten tyngre än den som behandlas, medan en forskare kan nöja sig med att skillnaden är statistisk signifikant för att kalla den för klinisk relevant. Karimi et al. (40) och Gargari et al. (41) visade att ett intag av RS2 innebär ett lägre HbA1c för interventionsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna. Behandlingen bedöms inte ha nackdelar, då den inte innebar någon nämnvärd påverkan på vardagen och inga biverkningar rapporterades. Därför skulle man kunna dra slutsatsen att resultatet är kliniskt relevant.

Huruvida behandlingen har en påtaglig effekt på sjukdomen är svårare att bedöma. Karimi et al. (40) och Gargari et al. (41) påvisade en skillnad mellan interventionsgrupperna och kontrollgrupperna efter interventionen, men storleken på skillnaden är svårbedömd. Inga av studierna rapporterar förändringar i symtom till följd av skillnaden i HbA1c och den påvisade effekten har inte lett till att patienterna nått fram till målvärdet gällande en välkontrollerad diabetes. Detta skulle kunna tolkas som att effekten inte är stor nog för att räknas som klinisk relevant, men med en interventionsperiod på åtta veckor så är en sådan bedömning potentiellt förhastad. En studie med en längre interventionsperiod skulle kunna ge en större effekt. En annan faktor som påverkar relevansen är avsaknaden av effekt inom de individuella grupperna. Då interventionsgrupperna inte visade på någon signifikant sänkning av HbA1c medför det tveksamheter kring om man kan uttala sig om huruvida RS2 påverkar HbA1c.

## **Jämställdhet**

Som tidigare nämnt råder det tveksamhet kring överförbarheten av resultaten mellan könen, då två av de granskade studierna utförts enbart på kvinnor. Något skäl till detta har inte uppgetts i studierna, vilket lämnar ett frågetecken obesvarat. Huruvida valet av studiepopulation beror på diskriminering, att man ville ha en mer homogen studiegrupp eller något annat skäl spelar mindre roll då det medför en problematik gällande tolkningen av resultatet. Det är dock klart att fler studier på män behövs.

## **Hållbar utveckling**

Viktiga källor till RS finns i vegetabiliska produkter, exempelvis baljväxter, potatis och vissa säd- och mjöltyper (45). Att öka sitt intag av RS genom att förslagsvis ersätta köttprodukter med baljväxter innebär en avsevärt mindre klimatpåverkan, eftersom de viktiga källorna till RS generellt

är klimateffektiva att odla och framställa (46). De mjöltyper rika på RS, däribland kornmjöl, kan ersätta RS-fattigare mjöltyper i bröd, bakverk och gröt utan att det ger större klimatpåverkan (45, 46).

För den enskilde individen är inte dessa RS-rika livsmedel dyra. Skulle ytterligare forskning klargöra att RS har positiva hälsoeffekter hos människor med T2DM, finns det gott om källor till RS i en vanlig svensk livsmedelsbutik till ett relativt lågt pris. I sådant fall bör detta ses som hållbart i sig.

## **Behov av ytterligare forskning av RS:s långtidseffekter**

I nuläget finns studier på djur och människor som indikerar att RS har potential att påverka flera metabola mekanismer. Det råder dock oenighet om till vilken utsträckning. I sin översiktsartikel om RS:s inverkan vid metabola sjukdomar ställer Bindels et al. (24) fyra relevanta frågor som är betydande inför framtida forskning kring RS:

- Vad är tarmfloras exakta roll i hälsoeffekterna av RS?
- Vad förklarar skillnaderna mellan djur- respektive människostudier?
- Vad förklarar den bristande överensstämmelsen mellan människostudier?
- Är den strukturella skillnaden mellan RS-typer relevant, funktionellt sett?

Det finns studier som indikerar att olika typer av RS fermenteras av olika tarmbakterier (22-24). Detta skulle delvis kunna förklara de blandade resultat som finns i människostudier, eftersom människors tarmflora påverkas av faktorer som ålder, diet, miljö, fysisk aktivitet, sjukdomar och åkommor (47). Det går inte att utesluta att vissa människor kan ha en större andel bakterier i tjocktarmen som olika RS-typer reagerar med än andra. Ett tänkbart tillägg bland mätvärden vore att analysera bakteriesammansättning i fekalieprover. Eventuellt skulle detta ge större insikt kring sambandet mellan intag av RS och dess omsättning i tjocktarmen. Huruvida RS påverkar människors sammansättning och utsöndring av gallsyror bör utredas noggrannare. TGR5, som binder till gallsyror, har i djurstudier visat sig påverka utsöndring av bland annat GLP-1. Ökad utsöndring av GLP-1 innebär en rad potentiella fördelar för personer med T2DM, därav förbättrad glukoskontroll och förstärkt insulinfrisättning. De flesta djurstudier är utförda på gnagare, vilka har en annan sammansättning av tarmbakterier än människor. I djurstudier har även högre doser av RS använts, i vissa fall närmare 50 % av totala energiintaget. Om resultaten från djurstudierna är beroende av dosering är det svårt att genomföra humanstudier med motsvarande doseringskvot, eftersom det vore mycket svårt att konsumera.

## **Slutsats**

Den här artikeln har granskat evidensstyrkan för att resistent stärkelse kan påverka HbA1c. Som underlag för bedömningen ligger tre studier med brister i studiekvaliteten, vilket har lett till evidensstyrkan för ovan nämnda påstående bedöms som låg (++). Tveksamheter råder kring huruvida de studier som påvisat en effekt har tolkat resultaten på ett korrekt sätt. Det är dessutom inte säkert huruvida resultaten kan bedömas som kliniskt relevanta, då skillnaden i HbA1c mellan interventions- och kontrollgrupperna inte innebär att någon utav grupperna nått målvärdet för en välkontrollerad diabetes.

Då de studier som finns kring resistent stärkelses påverkan på HbA1c är få och av bristande kvalitet finns det incentiv till ytterligare forskning.

## Referenser

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
2. WHO. 10 facts about diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [updated 2014; cited 2016]. Available from: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/en/index8.html>.
3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: 2014.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine*. 2006;3(11):e442.
5. Berne C, Fritz T. Läkemedelsboken: Diabetes Mellitus Uppsala: Läkemedelsverket; 2015 [updated 2015; cited 2016]. Available from: [http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/diabetes\\_mellitus.html](http://www.lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/diabetes_mellitus.html).
6. WHO. Diabetes [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [updated 2015; cited 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
7. WHO. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. Geneva: 2006.
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Brussels: 2015.
9. Socialstyrelsen. Folkhälsorapport 2009. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009.
10. International Diabetes Federation. About diabetes: Risk factors [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2015 [updated 2015; cited 2016]. Available from: <http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors>.
11. Steyn NP, Mann J, Bennett PH, Temple N, Zimmet P, Tuomilehto J, et al. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutrition*. 2004;7(1a):147-65.
12. International Diabetes Federation. About diabetes: Complications of diabetes [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2015 [updated 2015; cited 2016]. Available from: <http://www.idf.org/complications-diabetes>.
13. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes care*. 2005;28(9):2130-5.
14. American Diabetes Association. A1c and eAG [Internet]. Alexandria: American Diabetes Association; 2013 [updated 2014;2016]. Available from: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/blood-glucose-control/a1c/>.
15. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. Stockholm: 2010.
16. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård: stöd för styrning och ledning. Stockholm: 2015.
17. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, the International Diabetes Federation. Consensus statement on the worldwide standardisation of the HbA1c measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetologia*. 2007;50(10):2042-3.
18. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mat vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: 2010.
19. Food and Nutrition Board: Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). 1 ed. Washington: The National Academies Press; 2005.

20. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutrition Journal*. 2014;13(1):34-.
21. Nordic Council of Ministers. *Nordic Nutrition Recommendations 2012*. 5 ed. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014.
22. Englyst H, Wiggins HS, Cummings JH. Determination of the non-starch polysaccharides in plant foods by gas-liquid chromatography of constituent sugars as alditol acetates. *The Analyst*. 1982;107(1272):307.
23. FAO/WHO. Carbohydrates in human nutrition. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. FAO food and nutrition paper. 1998;66:1-140.
24. Bindels LB, Walter J, Ramer-Tait AE. Resistant starches for the management of metabolic diseases. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2015;18(6):559.
25. EFSA NDA Panel. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to resistant starch and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 681), “digestive health benefits” (ID 682) and “favours a normal colon metabolism” (ID 783) pursuant to Article 13. *EFSA Journal*. 2011;9(4).
26. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *The ISME journal*. 2012;6(8):1535-43.
27. Martínez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PloS one*. 2010;5(11):e15046.
28. Hamaker BR, Tuncil YE. A perspective on the complexity of dietary fiber structures and their potential effect on the gut microbiota. *Journal of molecular biology*. 2014;426(23):3838-50.
29. Keenan MJ, Zhou J, Hegsted M, Pelkman C, Durham HA, Coulon DB, et al. Role of resistant starch in improving gut health, adiposity, and insulin resistance. *Advances in nutrition*. 2015;6(2):198.
30. Johnston KL, Thomas EL, Bell JD, Frost GS, Robertson MD. Resistant starch improves insulin sensitivity in metabolic syndrome. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(4):391-7.
31. American Diabetes Association. *Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes*. *Diabetes Care*. 2008;31:S61.
32. Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the effectiveness of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(8):3853-60.
33. Ebihara K, Shiraishi R, Okuma K. Hydroxypropyl-modified potato starch increases fecal bile acid excretion in rats. *The Journal of nutrition*. 1998;128(5):848.
34. Li T, Chiang JYL. Bile acids as metabolic regulators. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2015;31(2):159-65.
35. Nichenametla SN, Weidauer LA, Wey HE, Beare TM, Specker BL, Dey M. Resistant starch type 4-enriched diet lowered blood cholesterol and improved body composition in a double blind controlled cross-over intervention. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2014;58(6):1365-9.
36. Kwak JH, Paik JK, Kim HI, Kim OY, Shin DY, Kim H-J, et al. Dietary treatment with rice containing resistant starch improves markers of endothelial function with reduction of postprandial blood glucose and oxidative stress in patients with prediabetes or newly diagnosed type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):457-64.
37. Robertson MD, Wright JW, Loizon E, Debarde C, Vidal H, Shojaee-Moradie F, et al. Insulin-sensitizing effects on muscle and adipose tissue after dietary fiber intake in men and women with metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(9):3326-32.
38. Ble-Castillo JL, Aparicio-Trápala MA, Francisco-Luria MU, Córdova-Uscanga R, Rodríguez-Hernández A, Méndez JD, et al. Effects of native banana starch supplementation on body weight and insulin sensitivity in obese type 2 diabetics. *International journal of environmental research and public health*. 2010;7(5):1953-62.

39. Bodinham CL, Smith L, Thomas EL, Bell JD, Swann JR, Costabile A, et al. Efficacy of increased resistant starch consumption in human type 2 diabetes. *Endocrine connections*. 2014;3(2):75.
40. Karimi P, Farhangi MA, Sarmadi B, Gargari BP, Zare Javid A, Pouraghaei M, et al. The Therapeutic Potential of Resistant Starch in Modulation of Insulin Resistance, Endotoxemia, Oxidative Stress and Antioxidant Biomarkers in Women with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Annals of nutrition & metabolism*. 2016;68(2):85.
41. Gargari BP, Namazi N, Khalili M, Sarmadi B, Jafarabadi MA, Dehghan P. Is there any place for resistant starch, as alimentary prebiotic, for patients with type 2 diabetes? *Complementary therapies in medicine*. 2015;23(6):810.
42. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2014 [updated 2014; cited 2016]. Available from: [http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall\\_randomiserade\\_studier.pdf](http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf).
43. Zhang L, Li HT, Shen L, Fang QC, Qian LL, Jia WP. Effect of Dietary Resistant Starch on Prevention and Treatment of Obesity-related Diseases and Its Possible Mechanisms. *Biomedical and environmental sciences : BES*. 2015;28(4):291-7.
44. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Hur liten får en effekt vara? [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2012 [updated 2012; cited 2016]. Available from: <http://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap--praxis/vetenskap-och-praxis/hur-liten-far-en-effekt-vara/>.
45. Åkerberg AKE, Liljeberg HGM, Granfeldt YE, Drews AW, Björck IME. An in vitro method, based on chewing, to predict resistant starch content in foods allows parallel determination of potentially available starch and dietary fiber. *Journal of Nutrition*. 1998;128(3):651-60.
46. Adelsköld N. Baljväxter minskar jordbrukets utsläpp av växthusgaser [Internet]. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet; 2012 [updated 2012; cited 2016]. Available from: <http://www.slu.se/sv/samverkan-och-innovation/kunskapsbank/2012/4/baljvaxter-minskar-jordbrukets-utslapp-av-vaxthusgaser/>.
47. American Gut. Preliminary Characterization of the American Gut Population [Internet]. San Diego: American Gut; 2016 [updated 2016; cited 2016]. Available from: [http://americangut.org/wp-content/uploads/2016/02/mod1\\_main.pdf](http://americangut.org/wp-content/uploads/2016/02/mod1_main.pdf).