

Har lingon postprandiell påverkan på glykemisk respons hos friska, vuxna individer?

En systematisk översiktsartikel

Sara Bussqvist, Lina Johansson Sjödin och Josefin Söderberg

Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Heléne Bertéus Forslund

Examinator: Anna Winkvist

2017-05-24

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel:	Har lingon postprandiell påverkan på glykemisk respons hos friska, vuxna individer?
Författare:	Sara Bussqvist, Lina Johansson Sjödin och Josefin Söderberg
Handledare:	Heléne Bertéus Forslund
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2017-05-24

Bakgrund: Metabola syndromet ökar i alla världens befolkningar och kan på sikt leda till bland annat typ 2-diabetes. År 2014 publicerades en artikel från Lunds universitet där forskning gjord på möss som visade positiva metabola effekter av lingon. På så sätt lyftes hypotesen om att detta skulle kunna vara användbart vid förebyggandet/behandlandet av metabola sjukdomar hos människor. Sedan publiceringen av Lundastudien framställs lingon som ett ”superbär” i media, med egenskaper som att kunna stabilisera plasmaglukos.

Syfte: Undersöka, granska och gradera det vetenskapliga underlaget gällande lingons postprandiella påverkan på glykemisk respons hos friska, vuxna individer.

Sökväg: Databaserna Pubmed, Cochrane och Scopus användes för att finna artiklar. Sista sökningen genomfördes 2017-03-24. Följande sökord användes i samtliga databaser: *lingon*, *lingonberries*, *lingonberry*, *vaccinium vitis-idaea*, *glycemic load*, *glycemic index*, *blodglukos*, *blodsocker*, *glukos*, *blood glucose*, *glucose* och *insulin*.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var randomiserade kontrollstudier/crossover-humanstudier, utförda på friska vuxna samt visa data på plasmaglukos och angiven mängd färska lingon i interventionen. Studier exkluderades om de var skrivna på andra språk än svenska eller engelska och om studiedeltagarna diagnostiserats med diabetes.

Datainsamling och analys: Baserat på titlar och sammanfattningar valdes fem studier ut under sökningsprocessen. Två studier matchade inte syfte och inklusionskriterier och valdes bort efter närmare granskning. Återstående studier granskades med SBU:s mall för randomiserade kontrollstudier. Därefter exkluderades en studie på grund av låg studiekvalitet. Kvarvarande studier sammanvägdes och vardera effektmått bedömdes enligt GRADE-systemet.

Resultat: Studiernas resultat var enstämigt och visade att intag av lingon i form av pulver/puré/nektar i samband med måltid/annat livsmedel förhindrar snabb postprandiell plasmaglukoshöjning med efterkommande snabb sänkning, jämfört med samma måltid/annat livsmedel utan lingon supplement. Detta innebär att lingon har positiv effekt på glykemisk respons hos friska, vuxna individer.

Slutsats: Utifrån underlaget i denna systematiska översiktsartikel finns det *måttligt starkt vetenskapligt underlag* (+++) för att lingon i form av pulver/puré/nektar (som motsvarar 150-400 g färska lingon) förbättrar postprandiell glykemisk respons hos friska, vuxna individer.

Nyckelord: Lingon, *vaccinium vitis-idaea*, plasmaglukos, insulin, glykemisk respons, metabola syndromet och typ 2-diabetes.

Abstract

Title: Do lingonberries have an impact on the postprandial glycemic response in healthy adults?
Author: Sara Bussqvist, Lina Johansson Sjödin and Josefin Söderberg
Supervisor: Heléne Bertéus Forslund
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: May 24, 2017

Background: The Metabolic Syndrome is increasing worldwide and can eventually lead to type 2 diabetes. In 2014, an article from Lund University was published where research conducted on mice showed positive metabolic effects of lingon, resulting in the hypothesis that this could be useful in the prevention/treatment of metabolic diseases in humans. Since the publication of this study, lingon has been described as a "superberry" in media, with characteristics such as stabilizing plasma glucose.

Objective: Explore, investigate and grade the scientific grounds concerning lingonberries and their postprandial effect on glycemic response in healthy adults.

Search strategy: Databases; Pubmed, Cochrane and Scopus were used to obtain articles. Last search date was performed 2017-03-24. Search terms that were used in all databases included *lingon, lingonberries, lingonberry, vaccinium vitis-idaea, glycemic load, glycemic index, bloodglucose, blodsocker, glucose, blood glucose, glucose and insulin.*

Selection criteria: Studies included had to be Randomized Controlled Trial/Crossover-studies, executed on healthy adult human beings. The studies had to present data showing plasma glucose values and amount of lingonberries used in the interventions. Studies written in other languages than swedish or english were excluded as well as studies including participants diagnosed with diabetes.

Data collection and analysis: Based on the titles and abstracts of articles, 5 studies were chosen. Two studies were rejected after further audit. Remaining studies were audited using SBU's template for Randomized Controlled Trials. One of these studies were then excluded due to low quality. Each outcome in the remaining studies were compiled and evaluated according to the GRADE-system.

Main results: The results of the studies were in unison and showed that an intake of lingonberries in the form of powder/purée/nectar together with a meal/other foods prevent rapid postprandial plasma glucose increase, thereafter a rapid decline compared to the same meal/other foods without lingon supplement. This means that lingonberries have a positive effect on glycemic response in healthy adults.

Conclusion:

There is a moderate strong scientific evidence (+++) that lingonberries in the form of powder/purée/nectar (equal to 150-400 g of fresh lingonberries) improve postprandial glycemic response in healthy adults.

Keywords: Lingonberry, vaccinium vitis-idaea, plasma glucose, insulin, glycemic response, metabolic syndrome and type 2-diabetes.

Förkortningar och ordförklaringar

Förkortningar

FAO: Food and Agriculture Organization

GI: Glykemiskt index

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

NNR 2012: Nordiska näringsrekommendationer 2012

RCT: Randomized Controlled Trial, randomiserad kontrollstudie

SBU: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

T2DM: Typ 2-diabetes mellitus

WHO: World Health Organization, Världshälsoorganisationen

Ordförklaringar

Antioxidant: Ämnen med kemiska egenskaper, vilka gör att de kan motverka oxidation

Blodglukos: Blodsocker

Baljväxter: Samlingsnamn för linser, ärtor och bönor

Crossover-studie: Randomiserad kontrollstudie där studiedeltagarna behandlas med både intervention och kontroll

Gelatinering: Gelbildning då stärkelsegranulers kristallina form ändras genom att absorbera vatten och svälla

Glukos: Monosackarid, enkel sockerart

Glykogenes: Den process där glukosmolekyler binds samman och bildar glykogen som lagras i kroppen

Glukosneogenes: Nybildning av glukos i levern

GLUT- 4: Protein som transporterar glukosmolekyler

Hyperkolesterolemi: Höga blodfettshalter i blodet som överskrider referensvärde

Hypoglykemisk: Blodglukossänkande

Insulin: Hormon som reglerar blodglukosnivåer

Insulinresistens: Minskad känslighet för insulin hos kroppens celler

Kristallin: En typ av ordning där molekylerna är tätt förpackade

Metabolism: Samlingsnamn för processer när näringsämnen och läkemedel absorberas, omvandlas och avlägsnas ur kroppen

Monosackarid: Enkel sockerart

Plasmaglukos: Mängden glukos i blodet som kan mätas med blodprov

Perifer: Yttre

Polyfenol: Kemisk förening innehållande minst två hydroxylgrupper bundna till en eller flera aromatiska ringar

Postprandiell: Medicinsk term som anger något som sker efter intag av föda

Retrogradering: När stärkelse har gelatiniserats och sedan återgår till kristallin form

Sackaros: Två monosackarider som tillsammans utgör en disackarid bestående av fruktos och glukos

Svensk MESH (Medical Subject Headings): Medicinsk ordlista som används för att hitta/översätta sökord för databassökning, utvecklad av Karolinska institutet

Systematiska fel (bias): Fel i insamlandet och tolkningen av data

Innehållsförteckning

Introduktion	7
Metabola syndromet.....	7
Glykemisk respons och glykemiskt index	7
<i>Figur 1. P-glukoskurva hämtad från Näringslära för högskolan (6)</i>	7
<i>Tabell 1. Faktorer som påverkar ett livsmedels P-glukoshöjande effekt (6)</i>	8
<i>Figur 2. Ekvation för beräkning av GI (7)</i>	8
Insulin och typ 2-diabetes.....	8
Lingon (<i>Vaccinium-vitis-idaea</i>)	9
Det vetenskapliga underlaget till hypotesen.....	9
Problemformulering	9
Syfte.....	10
Frågeställning	10
Metod	10
Inklusions- och exklusionskriterier	10
Datainsamlingsmetod.....	10
<i>Tabell 2. Beskrivning av litteratursökning som gav träffar</i>	11
Databearbetning.....	12
<i>Figur 3. Flödesschema av studieurvalet</i>	13
Granskning av relevans och kvalitet.....	13
Evidensgradering.....	13
Resultat	14
Enskilda studiers resultat	14
<i>Tabell 3. Beskrivning och resultat av studier</i>	14
<i>Linderborg et al, 2012, The fiber and/or polyphenols present in lingonberries null the glycemic effect of the sugars present in the berries when consumed together with added glucose in healthy human volunteers (25)</i>	15
<i>Törrönen et al, 2012, Postprandial glucose, insulin, and free fatty acid responses to sucrose consumed with blackcurrants and lingonberries in healthy women (23)</i>	17
Evidensgradering.....	19
<i>Tabell 4. Evidensstyrka för effektmåtten</i>	19
Diskussion	20
Styrkor och svagheter med vår metod.....	20
Studiernas styrkor och svagheter	21
Evidensgradering.....	21
Studiernas resultat.....	21
Könsskillnader.....	23
Ur ett globalt perspektiv.....	24
Ekonomiska aspekter	24
Slutsats	24
Referenser	25

Introduktion

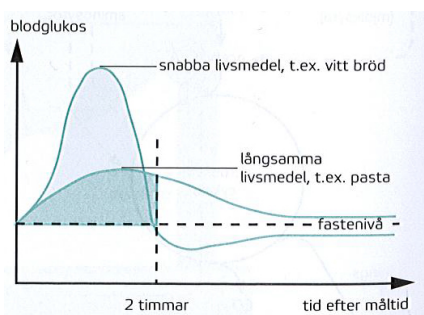
Metabola syndromet

Metabola syndromet är ett tillstånd som ökar i alla världens befolkningar (1) och kan förorsakas av högt energiintag, ogynnsamma matvanor, fysisk inaktivitet, stress och psykosociala förhållanden. Dessa faktorer kan under längre tid bidra till bland annat fetma, bukfetma, insulinresistens och nedsatt glukostolerans, vilka ökar risken att drabbas av typ 2-diabetes (T2DM). (2) Metabola syndromet är mångfacetterat och komplext och beror även till viss del på genetik såsom ämnesomsättning och näringsupptag. Preventiva insatser med evidens som tyder på minskad risk att drabbas av metabola syndromet är bland annat ökad fysisk aktivitet, minskad stressnivå och hälsosam kosthållning. (3)

Nordiska Näringsrekommendationer 2012 (NNR 2012) redogör för vad som är hälsosam kosthållning för friska individer i Norden. Rekommendationerna är att konsumera minst 500 g frukt, grönsaker och bär varje dag. Att äta dessa livsmedel är viktigt eftersom att de innehåller mycket vitaminer, mineraler, fibrer och antioxidanter. NNR 2012 rekommenderar även konsumtion av fiberrika produkter såsom baljväxter och fullkornsprodukter. Rekommendationerna är baserade på studier som visar att intag av fiberrik kost korrelerar med minskad viktökning och därmed minskad risk att drabbas av T2DM. Dessutom rekommenderas ett minskat intag av sötade livsmedel. (4)

Glykemisk respons och glykemiskt index

NNR 2012 rekommenderar en kosthållning där kolhydrater är den främsta energikällan (4). Innan kolhydraterna kan absorberas i tunntarmen (*intesti'num te'nue*) och nyttjas som energi måste de brytas ned eller omvandlas till glukos. När glukosmolekylerna transporteras ut i den perifera blodcirkulationen stiger plasmaglukoskoncentrationen (P-glukoskoncentrationen). Hur mycket en viss typ av kolhydrat påverkar koncentrationen kan analyseras med hjälp av begreppet glykemisk respons. Det är eftersträvaransvärt med en så jämn P-glukoskurva som möjligt, det vill säga att P-glukoshöjningen är något fördröjd och planar ut med tiden. Detta är gynnsamt i följande avseenden; minskad trötthet, minskat sötsug, mindre småätande och ökad koncentrationförmåga. Se figur 1. Långsamma livsmedel ger jämnare P-glukoskurva, t.ex. fullkornsprodukter, rågbröd, råris och baljväxter (5). Livsmedel som ger snabb glykemisk respons är t.ex. söta drycker, vitt bröd och godis (5). För olika faktorer i livsmedel som påverkar glykemisk respons, se tabell 1.



Figur 1. P-glukoskurva hämtad från *Näringslära för högskolan* (6)

Tabell 1. Faktorer som påverkar ett livsmedels P-glukoshöjande effekt (6)

	P-glukoshöjande	P-glukossänkande
Struktur	Liten partikelstorlek	Stor partikelstorlek
	Ostabil cellstruktur	Stabil cellstruktur
Stärkelse		Gelatiniserad
		Kristalliniserad
		Retrograderad
Övrigt		Lösliga kostfiber
		Organiska syror

Glykemisk respons går att mäta med hjälp av begreppet glykemiskt index (GI). GI definieras som blodglukossvaret under två timmar efter intag av 50 g kolhydrater i form av ett livsmedel jämfört med svaret efter 50 g kolhydrater i form av ett referenslivsmedel (vanligtvis vitt bröd eller glukos). Testprodukten får GI-värdet 100 och desto lägre värde referensprodukten får, desto lägre GI-värde. (7) För att räkna ut ett livsmedels GI-värde används nedanstående ekvation.

$$GI = \frac{\text{ytan under } P - \text{glukoskurvan} \text{ efter testprodukten}}{\text{ytan under } P - \text{glukoskurvan} \text{ efter referensprodukten}} \times 100$$

Figur 2. Ekvation för beräkning av GI (7)

Livsmedel med högt GI-värde kallas för snabba eftersom de ger snabb glykemisk respons. Livsmedel med lågt GI-värde kallas för långsamma då de ger långsam glykemisk respons. Måttet GI påvisar inte mängden kolhydrater som intas, vilket är en stor del i P-glukossvaret. Desto större intag, desto högre P-glukossvaret. Detta gör att begreppet GI är missvisande i vissa sammanhang. Exempelvis har morötter högt GI-värde men innehåller bara 9 g kolhydrater per 100 g. Morötter har därför ingen större påverkan på P-glukossvaret vid normal konsumtion. Flertalet studier visar att individer som konsumerar en hög andel livsmedel med ett lågt GI-värde håller sig mättare längre än de som konsumerar en kost innehållande en hög andel livsmedel med högt GI-värde (8). Att hålla sig mätt under en längre tid har visat sig minska småätande och därmed reducera risken för överkonsumtion av mat och drabbas av övervikt samt fetma (3).

Insulin och typ 2-diabetes

Hos friska regleras mängden glukos i blodet av det anabola hormonet insulin. Hormonet produceras av β -cellerna i bukspottskörteln (*pancreas*). Insulin frisätts när P-glukoskoncentrationen ökar och har en hypoglykemisk effekt. Med hjälp av insulin aktiveras GLUT-4 i cellmembranet vilket gör det möjligt för glukos att förflyttas från blodet in till cellerna, där det används som energisubstrat i vävnader. Insulin stimulerar även glykogenes och hämmar glukoneogenes. Sammantaget leder detta till minskade glukosnivåer i blodet. (9) P-glukos hos friska individer bör ligga på $< 6,1$ mmol/L och efter intag av mat/dryck bör nivån vara $\leq 8,9$ mmol/L (10).

Hos personer med T2DM är glukosregleringen rubbad genom otillräcklig insulinproduktion, insulinresistens och/eller en kombination av dessa. T2DM behandlas med kost- och

motionsråd. Ibland ges även medicinsk behandling i form av tabletter och/eller insulin. I dagsläget pågår forskning kring alternativa behandlingsmetoder (11), t.ex. på huruvida enskilda livsmedel har terapeutisk effekt.

Lingon (*Vaccinium-vitis-idaea*)

Lingon kallas för ”skogens röda guld” och är ett bär vars art tillhör familjen ljungväxter (12). Båret växer främst i de nordiska länderna och Ryssland (13). Smaken är frisk och syrlig vilket gör lingon till ett populärt inslag i såväl matlagning som bakning. Båret är rikt på bensoensyra som är ett naturligt konserveringsmedel, vilket ger lingon lång hållbarhet även utan tillsatser. Av lingon tillverkas bland annat sylt, gelé och saft. Det används även som smaksättare i t.ex. bröd, dessert och glass. (12) Lingon står för 3 % av den totala konsumtionen av färska och frysta bär i Sverige. Förbrukningen av lingonsylt i svenska hushåll gör dock att siffran av den totala konsumtionen av lingon är högre. (14)

Lingons kostfiberinnehåll är 2,5 g/100 g (15). Kostfiber definieras som icke-digererbara kolhydrater. Till skillnad från andra kolhydrater gör dess egenskaper att de inte bryts ned och/eller absorberas i intesti'num te'nue. De transporteras istället i oförändrad form till tjocktarmen (colon) där de bryts ner och fermenteras. I lingon finns flera gelbildande kostfiber där Pektin har mest påtaglig effekt. Pektin bidrar till långsammare magsäckstömning och hämmar absorptionen av kolhydrater i intesti'num te'nue vilket resulterar i fördröjd P-glukoshalt. Övriga effekter av kostfibrer är att de bidrar med hög mättnadskänsla samt har förmågan att påverka nivåer av blodfetter och kolesterol (8). Se bilaga 1 för lingons fullständiga näringsinnehåll.

Jämfört med andra bär såsom jordgubbar, krusbär, vinbär och hjortron har lingon ett högt innehåll av polyfenoler (16). Polyfenoler är antioxidanter som hindrar bildningen av fria syreradikaler (ROS) i människokroppen. Vid metabolism av näringsämnen bildas ROS i samband med cellandning. ROS bildas dessutom av tobaksrök, joniserande strålning, vid vävnadsskada då immunförsvaret aktiveras samt vid bruk av alkohol och droger. ROS har skadlig effekt på kroppen genom att de orsakar oxidativ stress vilket i sin tur förhöjer risken att drabbas av sjukdomstillstånd såsom hjärt-kärlsjukdom och cancer. (17)

Det vetenskapliga underlaget till hypotesen

År 2014 publicerades en vetenskaplig artikel från Lunds universitet där forskargruppen bland annat undersökte om intag av lingon kunde förebygga utveckling av metabola syndromet hos möss (18). Hypotesen bakom studien grundar sig i det höga innehållet av polyfenoler och fibrer i lingon (13). Resultatet visade att P-glukoskoncentrationen efter fyra timmars fasta sänktes signifikant hos de möss som fick äta en högfett-diet supplementerad med lingon. Kontrollgrupperna fick antingen en lågfett-diet eller en högfett-diet utan supplementering av lingon. Författarna till studien menar att de metabola effekterna av lingon eventuellt skulle kunna vara användbara vid förebyggandet av metabola sjukdomar hos människor (18), däribland T2DM. Sedan publiceringen av studien förekommer det att lingon framställs i media som ett ”superbär”. Med dess egenskaper påstås lingon kunna stabilisera P-glukos och sänka halten av skadligt kolesterol (19, 20). Med teorin om att lingon skulle kunna förebygga utvecklingen av metabola syndromet hos möss uppkommer frågan om denna hypotes är överförbar på människor?

Problemformulering

Det är påvisat att övervikt och fetma leder till ökad insulinresistens samt förhöjd risk att drabbas av sjukdomsrelaterade metabola komplikationer såsom T2DM (11). Tidigare studier

visar att intag av lingon, med dess speciella sammansättning av antioxidanter och fibrer, kan förbättra det postprandiella P-glukosvärdet hos möss (18). För att se om dessa goda effekter är överförbara på människor med problem att reglera sitt postprandiella P-glukos, exempelvis personer med T2DM, måste studier göras på människor. Att genomföra studier av detta slag på sjuka individer är dock oetiskt. Innan detta steg kan tas måste det finnas påvisbara goda effekter hos friska individer. I dagsläget finns ingen översiktsartikel av de studier som undersöker effekten på glykemisk respons vid intag av lingon hos friska, vuxna individer.

Syfte

Undersöka och granska det vetenskapliga underlaget gällande lingons postprandiella påverkan på glykemisk respons hos friska, vuxna individer.

Frågeställning

Har lingon postprandiell påverkan på glykemisk respons hos friska, vuxna individer?

Metod

Vid insamling av vetenskapliga artiklar till denna systematiska översiktsartikel gjordes sökningar i tre databaser med identiska sökord. Funna studiers sammanfattningar lästes i syfte att gallra ut relevanta artiklar. Utvalda studier laddades ned i fulltext och granskades med hjälp av *Statens beredning för medicinsk och social utvärdering* (SBU) granskningsmall för randomiserade kontroll-studier (RCT) (21). För att fastställa styrkan på det vetenskapliga underlaget för respektive effektmåts resultat vägdes dessa samman och graderades enligt *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE-systemet). Se bilaga 2 för Göteborgs universitets *Mall för sammanvägd bedömning enligt GRADE*.

Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier var RCT/crossover- och humanstudier med data på P-glukos samt angiven mängd färsk lingon i intervention. Endast artiklar skrivna på svenska eller engelska inkluderades. Studiedeltagarna skulle vara vuxna (>18 år) och friska. Individer diagnostiserade med diabetes exkluderades. Även studier med lågt deltagarantal ($n = <7$) exkluderades.

Datainsamlingsmetod

För att finna vetenskapliga studier har sökningar gjorts i tre olika databaser; Pubmed, Cochrane och Scopus. Utifrån frågeställningen identifierades sökord (*lingon, lingonberries, lingonberry, glyceimic load, glyceimic index, blodglukos, blodsocker, glukos, blood glucose* och *glucose*). Därefter användes Karolinska institutets sökverktyg Svensk MESH för att få en bredare sökning. Med hjälp av sökningen fångades det latinska namnet för lingon (*vaccinium vitis-idaea*) upp. Samma sökord användes i samtliga databaser med olika begränsningar för att försäkra att inga relevanta studier missats. Först gjordes sökningar i alla databaser med *lingon* på svenska och övriga sökord på engelska. Sedan gjordes ytterligare sökningar med enbart svenska termer.

De studier som sökningsprocessen resulterade i, granskades genom att läsa studiernas sammanfattningar för att avgöra deras lämplighet i förhållande till inklusions- och exklusionskriterier. Totalt valdes fem studier (22-26) ut för vidare granskning.

Kompletterande sökningar gjordes i samtliga databaser med motsvarande engelska sökord som tidigare använts men med tillägg av sökordet *insulin*. Detta efter att insulin inkluderats som sekundärt effektmått. Sökningen gjordes för att kontrollera om det fanns ytterligare

studier av relevans för denna systematiska översiktsartikel. Litteratursökning med samtliga sökord och begränsningar, som resulterade i träffar, redovisas i tabell 2.

Artikelsökningen avslutades den 24 mars 2017, kl. 16.00.

Tabell 2. Beskrivning av litteratursökning som gav träffar

Antal sökningar	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2017-03-09	(Lingon OR lingonberries OR Lingonberry OR Vaccinium vitis-idaea) AND (glycemic load OR glycemic index OR blood glucose OR glucose)	Humans RCT	4	3	Adamsson et al 2014 (22) Törrönen et al 2012 (23) Törrönen et al 2013 (24)
2	Cochrane	2017-03-09	(Lingon OR lingonberries OR Lingonberry OR Vaccinium vitis-idaea) AND (glycemic load OR glycemic index OR blood glucose OR glucose)		6(4)*	4(3)	Linderborg et al 2012 (25) (Adamsson et al 2014) (22) (Törrönen et al 2012) (23) (Törrönen et al 2013) (24)
3	Scopus	2017-03-10	(Lingon OR lingonberries OR Lingonberry OR "Vaccinium vitis-idaea") AND ("glycemic load" OR "glycemic index" OR "blood glucose" OR glucose)	English Article	26(4)	5(4)	Rokka et al 2013 (26) (Linderborg et al 2012) (25) (Adamsson et al 2014) (22) (Törrönen et al 2012) (23) (Törrönen et al 2013) (24)
4	Pubmed	2017-03-10	(Lingon OR lingonberries OR Lingonberry OR Vaccinium vitis-idaea) AND (glycemic load OR glycemic index OR blood glucose OR glucose)	Humans	7(5)	5(5)	(Linderborg et al 2012) (25) (Adamsson et al) (22) (Törrönen et al 2012) (23) (Törrönen et al 2013) (24) (Rokka et al 2013) (26)
5	PubMed	2017-03-24	(Lingon OR lingonberries OR Lingonberry OR Vaccinium vitis-idaea) AND (glycemic load OR glycemic index OR blood glucose OR glucose) AND (insulin)	RCT Humans	4(3)	(1)	(Törrönen et al 2012) (23)

6	Cochrane	2017-03-24	(Lingon OR lingonberries OR Lingonberry OR Vaccinium vitis-idaea) AND (glycemic load OR glycemic index OR blood glucose OR glucose) AND (insulin)		6(5)	(2)	(Linderborg et al 2012) (25) (Törrönen et al 2012) (23)
7	Scopus	2017-03-24	(Lingon OR lingonberries OR Lingonberry OR "Vaccinium vitis-idaea") AND ("glycemic load" OR "glycemic index" OR "blood glucose" OR glucose) AND (insulin)	English Article	11(5)	(2)	(Linderborg et al 2012) (25) (Törrönen et al 2012) (23)
Totalt					30	5	Linderborg et al 2012 (25) Törrönen et al 2012 (23) Törrönen et al 2013 (24) Rokka et al 2013 (26) Adamsson et al 2014 (22)

*Dubletter redovisas inom parentes

Databearbetning

Då datainsamlingen avslutades och fem studier utsetts för vidare granskning lästes dessa för att se om de matchade denna systematiska översiktsartikels i förhand formulerade inklusions- och exklusionskriterier samt syfte.

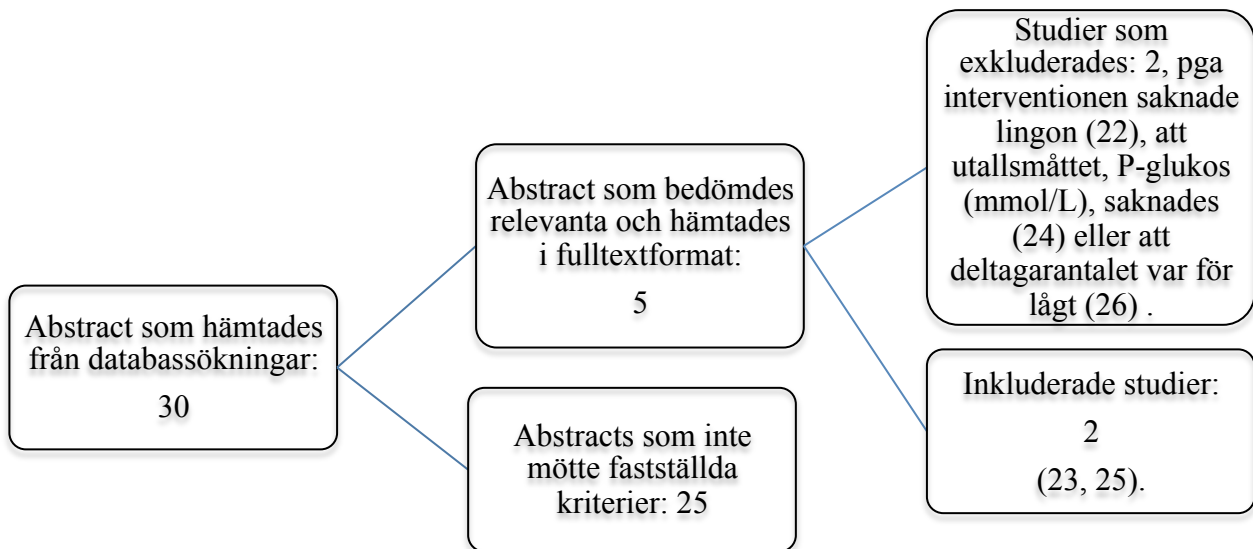
Adamsson et al (22) valdes bort eftersom dess intervention inte överensstämde med denna artikels syfte. Adamsson et al studerade huruvida en väl sammansatt, fettlåg och fiberrik frukost har påverkan på kolesterol och hjärt-kärlsjukdom. Studiedeltagarna fick lov att välja mellan lingon- och blåbärssylt som tillbehör till frukost. Valet registrerades inte och därför fanns det ingen möjlighet att bedöma eller dra någon slutsats om huruvida lingon påverkat den glykemiska responsen. Studiedeltagarna hade dessutom hyperkolesterolemi, vilket är ett exklusionskriterie för denna systematiska översiktsartikel.

Törrönen et al (24) uteslöts bort på grund av att utfallsmåttet P-glukos (mmol/L) inte redovisas studien. Ytterligare en anledning till varför studien exkluderades var att den första interventionen innebar att studiedeltagarna fick välja mellan lingon, blåbär eller jordgubbar. Val av bär redovisas ej vilket gör det omöjligt att dra någon slutsats gällande enbart lingons effekt på glykemisk respons.

Rokka et al (26) är en crossover där deltagarna agerade sina egna kontroller. Totalt utfördes fyra interventioner. Nio personer deltog men alla deltog inte i alla interventioner. Sex deltagare genomförde interventionen som innehöll lingon. Enligt Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) och WHO bör en studie som undersöker glykemisk respons utföras på minst sju personer (7). Författarna till studien uttrycker i

diskussionen att underlaget i interventionen med lingon är otillräckligt för att dra någon slutsats gällande resultatet. Studien matchar inte de i förhand valda inklusions- och exklusionskriterierna.

Resterande studier (23, 25) uppfyllde uppsatta inklusions- och exklusionskriterier samt syftet med denna systematiska översiktsartikel.



Figur 3. Flödesschema av studieurvalet

Granskning av relevans och kvalitet

Individuella, kritiska granskningar av utvalda studier genomfördes med hjälp av SBU:s granskningsmall för RCT-studier (21). Därefter fördes diskussioner och de individuella granskningarna jämfördes. Gemensamma granskningsmallar fylldes därefter i, en för varje studie. Granskningarna gjordes för att avgöra om det förelåg *låg*, *medelhög* eller *hög* risk för systematiska fel (bias) i studierna. De bias som togs hänsyn till i granskningarna var: selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, intressekonflikter samt rapporteringsbias.

Evidensgradering

Med hjälp av SBU:s handbok (21) och Göteborgs universitets *Mall för sammanvägd bedömning enligt GRADE* utfördes sammanvägda bedömningar av studiernas effektmått. Detta gjordes på studier som bedömdes ha låg risk för bias för att fastställa styrkan på det vetenskapliga underlaget. Följande aspekter sammanvägdes; risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision, publikationsbias, effektstorlek, dos-responssamband samt hantering av counfounders. Slutbedömningen kategoriseras i *starkt* (++++), *måttligt starkt* (+++), *begränsat* (++) eller *otillräckligt* (+) vetenskapligt underlag. Se bilaga 2 för Göteborgs universitets *Mall för sammanvägd bedömning enligt GRADE*.

Resultat

Enskilda studiers resultat

I tabell 3 beskrivs de inkluderade studierna med kompletterande text som behandlar inklusions- och exklusionskriterier, studiepopulation, design av intervention- och kontroll, resultat samt studiekvalitet.

Då utvalda studier (23, 25) analyserar insulin inkluderades det som sekundärt effektmått. P-glukoskoncentration och insulinkoncentration efter måltid speglar varandra hos friska, vilket gör det relevant att även studera insulin.

Tabell 3. Beskrivning och resultat av studier

	M. Linderborg et al, 2012, Finland (25)	R. Törrönen et al, 2012, Finland (23)
Studiedesign	Två randomiserade kontroll/crossover studier	Randomiserad kontroll/crossover-studie
Studiepopulation	Vuxna, män, friska, 18-40 år, normalvikt I ₁ : 24,7 +/- 4,6 år (n = 13) I ₂ : 25,6 +/- 5,0 år (n = 10)	Vuxna, kvinnor, friska, 25-69 år, BMI 20-28 kg/m ² 57 +/- 10 år (n = 20) I ₁ : n = 18 I ₂ : n = 19
Intervention	I ₁ : 200 g yoghurt ^a + 40 g lingonpulver ^b + 50 g glukos + 2,5 dl vatten K ₁ : 200 g yoghurt ^a + 50 g glukos + 2,5 dl vatten I ₂ : 200 g yoghurt ^a + 60 g lingonpulver ^c + 35 g rapsolja + 2,5 dl vatten K ₂ : 200 g yoghurt ^a + 35 g rapsolja + 2,5 dl vatten Studielängd: 2 studiedagar med ≥ 6 dagar mellan varje tillfälle Preprandiellt blodprov: 0 min Postprandiellt blodprov: 30, 60, 90, 120, 180, 270, 360 min	I ₁ : 150 g lingonpuré + 35 g sackaros I ₂ : 300 ml lingonnektar ^d + 35 g sackaros K: 300 ml vatten + 35 g sackaros Studielängd: 5 tillfällen à 2h, ≥ 3 dagar mellan varje tillfälle Preprandiellt blodprov: 0 min Postprandiellt blodprov: 15, 30, 45, 60, 90, 120 min
Primärt effektmått P-glukos (mmol/L)	I ₁ och K ₁ = NS vid alla mätpunkter I ₂ och K ₂ = I ₂ högre efter: • 30 min (P = 0,003)	I ₁ och K = I ₁ lägre efter: • 15 min (P < 0,01) I ₁ högre efter: • 60 min (P < 0,001)

	<ul style="list-style-type: none"> • 60 min (P = 0,022) • 90 min (P = 0,011) <p>NS vid övriga mätpunkter</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 90 min (P < 0,001) • 120 min (P < 0,001) <p>NS vid övriga mätpunkter</p> <p>I₂ och K = I₂ högre efter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 min (P < 0,05) • 90 min (P < 0,001) • 120 min (P < 0,05) <p>NS vid övriga mätpunkter</p>
Sekundärt effektmått P-insulin (mU/L)	<p>I₁ och K₁ = NS</p> <p>I₂ och K₂ = I₂ högre efter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 min (P = 0,006) • 120 min (P = 0,046) • 180 min (P = 0,002) • 270 min (P = 0,001) <p>NS vid övriga mätpunkter</p>	<p>I₁ och K = I₁ lägre efter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15 min (P < 0,001) • 30 min (P < 0,05) <p>I₁ högre efter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 min (P < 0,01) • 90 min (P < 0,001) • 120 min (P < 0,001) <p>NS vid övriga mätpunkter</p> <p>I₂ och K = I₂ högre efter:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 90 min (P < 0,001) <p>NS vid övriga mätpunkter</p>
Biverkningar	Inga	Inga
Studiekvalitet	Hög	Hög

^a motsvarar laktos- och fettfri naturell yoghurt, ^b motsvarar 270 g färska lingon, ^c motsvarar 400 g färska lingon, ^d motsvarar 150 g färska lingon.

n = antal

I = intervention

K = kontroll

NS = not significant

Se bilaga 3 för samtliga intervention- och kontrollgruppers P-glukos- och insulinkurvor.

Linderborg et al, 2012, *The fiber and/or polyphenols present in lingonberries null the glycemic effect of the sugars present in the berries when consumed together with added glucose in healthy human volunteers (25).*

Detta är en crossover utförd på friska, icke-rökande och normalviktiga män i åldrarna 18-40 år. Samtliga deltagare hade normal lever-, njur- och sköldkörtelfunktion. Syftet var att undersöka om lingon kan påverka postprandiell glykemisk- och lipemisk kontroll, i samband med intag av måltid innehållande glukos respektive rapsolja. I studien mättes studiedeltagarnas pre- och postprandiella P-glukos (mmol/L)-, P-insulin (mU/L)- samt triglycerolrespons (mmol/L).

Intervention och kontroll

Studiedeltagarna delades in i två interventioner där deltagarna. I interventionsgrupp 1 (I₁) deltog 13 män och i interventionsgrupp 2 (I₂) deltog 10 män. Samtliga studiedeltagare fullföljde studien.

I₁ (glukos) serverades 200 g laktos- och fettfri naturell yoghurt blandat med 40 g lingonpulver (motsvarande 270 g färsk lingon) samt 50 g glukos. Måltidsdryck bestod av 2,5 dl vatten.

K₁ serverades 200 g laktos- och fettfri naturell yoghurt samt 50 g glukos. Måltidsdryck bestod av 2,5 dl vatten.

I₂ (fett) serverades 200 g laktos- och fettfri naturell yoghurt blandat med 60 g lingonpulver (motsvarande 400 g färsk lingon) samt 35 g rapsolja. Måltidsdryck bestod av 2,5 dl vatten.

K₂ serverades 200 g laktos- och fettfri naturell yoghurt samt 35 g rapsolja. Måltidsdryck bestod av 2,5 dl vatten.

Alla grupper erbjöds ytterligare 5 dl vatten som fick intas upp till 6 timmar postprandiellt. Intag av vatten skulle vara lika stort efter både intervention- och kontrollmåltid.

Blodprov togs en gång före intag av testmåltid (0 min) samt 30, 60, 90, 120, 180, 270 och 360 min postprandiellt. P-glukos och P-insulin analyserades med standardiserade biokemiska mätmetoder. Studien pågick två dagar, med minst sex dagar mellan intervention och kontroll. Kvällen innan intervention- och kontrollmåltid fick studiedeltagarna instruktioner om att äta ett standardiserat kvällsmål innehållande vetemjöl baserat bröd, gurka, en banan samt vatten som måltidsdryck.

Resultat

Interventionsgrupp 1

Glukos

Resultatet visade ingen signifikant skillnad mellan I₁ och K₁ gällande de postprandiella P-glukoskurvorna.

Insulin

Ingen signifikant skillnad mellan I₁- och K₁s P-insulinkurvor.

Slutsats

Även om I₁ innehöll 14,7 g mer glukos (från lingonpulver) än K₁ var P-glukoskurvorna identiska. Resultatet indikerar att hypotesen, att fiber- och polyfenolinnehållet i lingon leder till förbättrad P-glukosrespons, stämmer. Författarna framför att, även om insulinresponsen mellan intervention och kontroll inte var signifikant så stärker det hypotesen om att lingon har en påverkan på glykemisk respons. Inga biverkningar av intervention eller kontroll observerades.

Interventionsgrupp 2

Glukos

Resultatet mellan I₂ och K₂ visade signifikant skillnad i P-glukosrespons då I₂s P-glukos var högre efter 30 min (P = 0,003), 60 min (P = 0,022) och 90 min (P = 0,011).

Insulin

P-insulinnivåerna höjdes postprandiellt i I₂, signifikant mer än K₂, efter 90 min (P = 0,006), 120 min (P = 0,046), 180 min (P = 0,002) och 270 min (P < 0,001).

Slutsats

Trots att I₂ innehöll lingonpulver och därmed mer glukos än K₂ så hade I₂ bättre glykemisk respons. Inga biverkningar av intervention eller kontroll observerades.

Studiekvalitet

Kvaliteten på studien bedömdes vara *hög* med *låg* risk för bias. Studien granskades med hjälp av SBU:s granskningsmall för RCT-studier (21). Samtliga bedömningspunkter fick *låg* risk för bias förutom selektionsbias som fick medelhög risk. Eftersom att detta är en crossover är bedömningsunderlaget för selektionsbias inte tillämpningsbart, förutom aspekten att grupperna var sammansatta på ett likartat sätt. Trots att selektionsbias erhöll medelhög risk bedömdes studien vara av hög kvalitet.

Törrönen et al, 2012, *Postprandial glucose, insulin, and free fatty acid responses to sucrose consumed with blackcurrants and lingonberries in healthy women (23).*

Studien är en RCT/crossover. Syftet var att undersöka om lingon och svarta vinbär har postprandiell påverkan på P-glukos-, insulin- och fria fettsyrorers respons hos deltagarna efter intag av sackaros. Studien utfördes på 20 friska kvinnor i åldrarna 25-69 år som rekryterades via en annons i en lokal nyhetstidning i Kuopio, Finland. Inklusionskriterierna var följande; friska, BMI 20-28, icke-rökare, icke-diabetiker eller drabbad av kronisk sjukdom, ej fått antibiotikabehandling under de senaste tre månaderna eller genomgått bloddonation den senaste månaden.

Intervention och kontroll

Studien bestod av två interventioner (I₁ och I₂). I₁ serverades två måltider med bärpuré, en med lingon och en med svarta vinbär. I₂ serverades två måltider med bärnektar, en med lingon och en med svarta vinbär. Samtliga deltagare serverades även en kontrollmåltid (K), totalt serverades fem måltider. Eftersom denna systematiska översiktsartikel fokuserar på lingons effekt kommer inte resultatet av måltiderna med svartvinbärspuré och svartvinbärnektar att analyseras.

I I₁ (lingonpuré) deltog 18 individer. I₁ bestod av en måltid med lingonpuré gjord på hela, frysta lingon. Bären tinades delvis i rumstemperatur och mosades med en matberedare till puré, som sedan frystes ned i 150 grams portioner. Innan interventionen tinades puréerna i mikrovågsugn och 35 g sackaros tillsattes strax innan servering. 1,5 dl vatten serverades som måltidsdryck. Lingonpurén innehöll totalt 23 g glukos.

I I₂ (lingonnektar) deltog 19 individer. Interventionen bestod av en måltid med lingonnektar. I₂ bestod av industriellt framställd lingonnektar vilken innehöll 50 % juicekoncentrat. Natriumbensoat tillsattes som konserveringsmedel och nektarn pastöriserades. Strax innan servering adderades 35 g sackaros i varje portion som bestod av 3 dl nektar, motsvarande 150 g färska bär. Lingonnektarn innehöll totalt 21 g glukos.

K bestod av 35 g sackaros löst i 3 dl kranvatten. Glukosinnehållet i K var totalt 17,5 g glukos.

Studiedeltagarna instruerades att inte förändra sin diet, vikt eller livsstil under studietiden. De ombads avstå från alkohol två dagar och intensiv fysisk aktivitet tolv timmar inför respektive testmåltid. Dagen före varje testmåltid uppmanades deltagarna att inte konsumera bär eller

bärprodukter. Kvällen innan varje besök skulle testdeltagarna äta en liknande måltid som de gjort innan tidigare besök.

I₁, I₂ och K utfördes på morgonen efter 10-12 timmars lång nattfasta. Varje test utfördes med minst tre dagars mellanrum. Måltiderna serverades i randomiserad ordning. Blodprov togs en gång före intag av testmåltid (0 min) samt 15, 30, 45, 60, 90 och 120 min postprandiellt. P-glukos och insulin analyserades med standardiserade mätmetoder. Laboratoriepersonal och analytiker var blindade.

Resultat

Interventionsgrupp 1 (lingonpuré)

Glukos

Jämfört med K, resulterade I₁ i lägre P-glukoskoncentration efter 15 min ($P < 0,01$) och högre P-glukoskoncentration efter 60 min ($P < 0,001$), 90 min ($P < 0,001$) och 120 min ($P < 0,001$). Under andra timmen efter K, sjönk P-glukoskoncentrationen till ett värde under P-glukoskoncentrationen under fasta. Detta skedde inte efter I₁.

Insulin

I I₁ var insulinkoncentrationen lägre efter 15 min ($P < 0,001$) och 30 min ($P < 0,05$) och högre efter 60 min ($P < 0,01$), 90 min ($P < 0,001$) och 120 min ($P < 0,001$) jämfört med K.

Slutsats

Resultatet stärker hypotesen att fiber- och polyfenolinnehållet i lingon bidrar till fördröjd, och inte lika hög, P-glukoshöjning jämfört med K. Detta trots att glukosinnehållet i I₁, på grund av lingonen, var högre än i K. Insulinutsöndringen efter K var högre vilket ledde till att P-glukoskoncentrationer sjönk snabbt efter den andra timmen. Efter I₁ utsöndrades inte lika mycket insulin vilket bidrog till att P-glukos fick en fördröjd sänkning och aldrig sjönk till en nivå under P-glukoskoncentrationen vid fastande. Inga biverkningar av intervention eller kontroll observerades.

Interventionsgrupp 2 (lingonnektar)

Glukos

P-glukoskoncentrationen efter I₂ var högre än K efter 60 min ($P < 0,05$), 90 min ($P < 0,001$) och 120 min ($P < 0,05$).

Insulin

Efter I₂ var insulinkoncentrationen signifikant högre efter 90 min jämfört med K ($P < 0,001$).

Slutsats

I₂ visar samma resultat som I₁ i jämförelse med K, vilket påvisar att fiber- och polyfenolinnehållet i lingon har positiv effekt på glykemisk respons. Inga biverkningar av intervention eller kontroll observerades.

Studiekvalitet

Studiekvaliteten bedömdes vara *hög* med *låg* risk för bias. Med hjälp av SBU:s granskningsmall för RCT (21) fick samtliga bedömningspunkter *låg* risk för bias förutom selektionsbias som fick *medelhög* risk. Då detta är en crossover är bedömningsunderlaget för selektionsbias inte tillämplingsbart, förutom aspekten att grupperna var sammansatta på ett likartat sätt. Trots att selektionsbias fick *medelhög* risk bedömdes studien vara av *hög* kvalitet.

Evidensgradering

Eftersom båda studierna i denna systematiska översiktsartikel är RCT/crossover fastställdes en preliminär evidensgradering som starkt vetenskapligt underlag (++++). Vid sammanvägningen bedömdes studierna ha vissa begränsningar i risk för bias samt viss heterogenicitet i överensstämmelse mellan studierna, vilket beror på att studierna skiljer sig åt i vissa avseenden, t.ex. i studiedesign och metod. I Linderborg et al (25) ges endast instruktioner om att studiedeltagarna skall äta en standardiserad måltid kvällen innan intervention och kontroll. Törrönen et al (23) ger däremot deltagarna fler och mer ingående instruktioner. Ingen av studierna kontrollerar följsamheten för instruktionerna som gavs. Även om utfallen pekar åt samma håll och studierna undersöker samma fråga så kan dessa olikheter påverka resultatet. Överförbarheten bedöms däremot vara god samt att effektmått är relevanta och stämmer väl överens med denna systematiska översiktsartikels syfte. P-glukos och P-insulin mäts från samma blodprov och båda studierna tar flera prover vid samma tidpunkter, resultaten av provtagningarna blir på så sätt lätta att jämföra mellan studierna. Även precisionen i data bedöms vara god. Antalet observationer är tillräckligt många för att visa på en signifikant skillnad mellan intervention och kontroll i båda studierna. Utifrån bedömningen finns det inte några risker för publikationsbias eftersom det vetenskapliga underlaget är tillgängligt i båda studierna. Studierna är dessutom inte publicerade av samma forskargrupp.

På grund av vissa begränsningar i risk för bias samt viss heterogenicitet i överensstämmelse mellan studierna resulterade den sammanvägda evidensstyrkan i måttligt starkt vetenskapligt underlag (+++) för att lagon har postprandiell påverkan på glykemisk respons hos friska, vuxna individer. Nedan redovisas den sammanvägda evidensstyrkan genomförd med Göteborgs universitets Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. Se tabell 4.

Tabell 4. Evidensstyrka för effektmåtten

	P-glukos	P-insulin
Antal studier:	2 RCT/crossover	2 RCT/crossover
Antal studiedeltagare:	n = 43	n = 43
Risk för bias:	Vissa begränsningar (men inte nog för nedgradering)	Vissa begränsningar (men inte nog för nedgradering)
Överensstämmelse:	Viss heterogenicitet (men inte nog för nedgradering)	Viss heterogenicitet (men inte nog för nedgradering)
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet	Ingen osäkerhet
Precision:	Inga problem	Inga problem
Publikationsbias:	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka	Måttligt stark (+++)	Måttligt stark (+++)

Diskussion

Styrkor och svagheter med vår metod

Sökningar gjordes i tre av de största medicinska databaserna; PubMed, Scopus och Cochrane. Ämnet visade sig vara smalt då sökningarna resulterade i begränsat antal studier. Detta beror förmodligen på att lingon enbart växer och konsumeras i avgränsade delar av världen. Genom att söka i samtliga databaser minskade vi risken att gå miste om studier av relevans. Beslutet visade sig vara bra då vi fann unika studier i alla databaser. Sökningarna utfördes primärt på engelska och sedan på svenska då det är språk vi behärskar. Vi ansåg det nödvändigt att kontrollera om det fanns studier som endast publicerats på svenska eftersom lingon växer och konsumeras i Sverige. Det kan vara en begränsning att enbart granska studier på dessa två språk men den risken får ses som liten då engelska är det dominerande fackspråket som de flesta artiklar med hög kvalitet publiceras på.

Musstudien (18) öppnade upp diskussionen i massmedia och efter dess publicering började lingon framställas som ett "superbär". Detta väckte vårt intresse för att granska och gradera det vetenskapliga underlaget gällande ämnet på människor. Till en början undersöks interventionseffekter på friska individer, då det skulle vara oetiskt att utföra studier på individer med exempelvis T2DM. På grund av det relativt utforskade området valde vi att enbart inkludera studier gjorda på friska, vuxna individer, då det var där det fanns underlag. Ytterligare inklusionskriterie var RCT/crossover. Fördelen med att studiedeltagarna agerar sina egna kontroller är att resultatet tydligt visar om interventionen gör skillnad. Om intervention och kontroll utförs på samma testperson blir det tydligt om det är interventionen eller andra omständigheter som påverkar resultatet. Varje individ är unik och övriga faktorer som kan påverka utfall är t.ex. ålder, vikt och genetik.

En styrka i den här systematiska översiktsartikeln är att granskningen för varje studie genomfördes av tre oberoende personer. Efter individuella utvärderingar satte vi oss tillsammans för att resonera oss fram till en slutgiltig kvalitetsbedömning. Det var värdefullt för arbetet att göra på detta sätt. Vi var inte alltid eniga, men efter diskussioner kom vi överens och bedömningarna blev noggrant utarbetade. Gällande bedömningarna för respektive bias, gick vi in med inställningen; "hellre fria än fälla" d.v.s. hellre ge bedömningen *låg risk för bias* än *medelhög/hög risk för bias*. Denna typ av ståndpunkt kan eventuellt ha gjort att den totala sammanvägda bedömningen blivit något högre än vad den faktiskt är i realiteten. I många fall var det svårt att välja ett alternativ och desto fler gånger man väljer "ja" istället för "nej" snedvrids resultatet och den sammanfattande bedömningen av risk för systematiska fel kan ha blivit lägre än vad den är i verkligheten. Vi valde att gå in med inställningen "hellre fria än fälla" p.g.a. att våra lärare har förespråkat det på föreläsningar/seminarier.

Vid bedömning av studie kvalitet tillämpades SBU:s verktyg *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* (21). Då båda våra studier var utformade med crossover-design stötte vi på en del tveksamheter gällande kvalitetsgranskningen. Vissa frågor i mallen var inte relevanta för vår översiktsartikel och alternativet *ej tillämpligt* valdes vid ett flertal tillfällen. Exempel på frågor som inte var tillämpliga är; "användes lämplig randomiseringsmetod?" och "var bortfallets storlek balanserad mellan grupperna?". Det faktum att studierna är crossovers är dock en fördel i denna typ av systematiska översiktsartikel eftersom att intervention och kontroll i studierna blir helt identiska. Detta leder till att risk för bias, såsom selektionsbias och bortfallsbias, blir lägre.

Vid evidensgraderingen användes Göteborgs universitets mall, *Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*. Även här utfördes först en individuell värdering innan diskussioner ledde fram till konsensus gällande bedömningarna. Vi upplevde det svårt att tolka mallens alternativ med studiernas innebörd. Då många av aspekterna i mallen kan ses som subjektiva uppfattade vi det stundtals svårt att fastställa evidensstyrkan kring respektive effektmått.

Eftersom att det är första gången som vi gör bedömningar i form av kvalitetsgranskning och evidensgradering fanns vissa vågspel kring värderingarna. I och med denna oerfarenhet går det inte att utesluta att det gjorts felbedömningar i granskningsmallarna, vilket får ses som en svaghet i metoden.

Studiernas styrkor och svagheter

En styrka som studierna besitter är det faktum att båda är crossover. Ytterligare en styrka är att författarna gav instruktioner till deltagarna om vad som fick/inte fick konsumeras kvällen innan intervention/kontroll. De fick inte bryta nattfastan de dagar testmåltiderna skulle genomföras eftersom att blodproverna skulle tas vid fasta. Studiedeltagarna var inte kontrollerade i den mening att de som utförde studierna visste vad/om deltagarna ätit eller druckit innan intervention/kontroll. Andra faktorer som kan påverka glykemisk respons är alkohol och träning. Om följsamheten hade dokumenterats skulle risken för bias vara lägre och studierna skulle få högre sammanvägd evidensstyrka. Dessutom hade det faktum om det var interventionen som påverkade resultatet blivit ännu tydligare.

I Linderborg et al (25) deltog 23 individer och i Törrönen et al (23) 20 individer. Det är visserligen få deltagare sett till hela målpopulationen men eftersom teorin om lingons påverkan på glykemisk respons är relativt outforskad faller det naturligt att de första humanstudierna är gjorda på få individer. Optimalt hade varit om studierna utförts på större studiepopulationer. Det finns flera tänkbara orsaker till att studierna är små, t.ex ekonomiska faktorer som budget och ersättning. Vidare kan intresset för lingon i samband med glykemisk respons vara lågt i de delar av världen där de inte växer och konsumeras. Eventuellt skulle resultatet från denna översiktsartikel kunna väcka internationellt intresse då denna forskning kan vara av värde. Detta skulle öppna upp möjligheter för att utföra studier med högre budget och därmed större studier med fler deltagare. Tänkbara aktörer som skulle kunna vara intresserade av att finansiera denna typ av forskning är privata livsmedelsföretag som producerar/säljer lingon och patientföreningar som t.ex. Svenska diabetesförbundet.

Evidensgradering

Vår slutliga sammanvägda bedömning enligt *GRADE* av de utvalda studierna (23, 25) resulterade i ett *måttligt starkt vetenskapligt underlag* (+++) för att lingon har postprandiell påverkan på glykemisk respons hos friska, vuxna individer. Det är inte överraskande att bedömningarna av effektmåtten är identiska eftersom glukoskoncentrationen i blodet hos en frisk människa regleras av insulinkoncentrationen. Effektmåtten mäts på samma sätt, med hjälp av blodprover tagna vid i förhand bestämda tidpunkter, vilket gör att man tydligt kan se hur kurvorna speglar varandra.

Studiernas resultat

Resultaten i båda studierna är enstämmiga och visar att lingonsupplement i form av pulver/puré/nektar påverkar P-glukoskoncentrationen då det intas i kombination med måltid/livsmedel. Det är viktigt att förtydliga att lingon i sig inte sänker P-glukoskoncentrationen i blodet, utan att lingonsupplement i kombination med

måltid/livsmedel bidrar till bättre glykemisk respons jämfört med samma måltid/livsmedel utan intag av lingonsupplement.

Fettets betydelse för glykemisk respons

Fett bromsar magens rörelser vilket leder till fördröjd magsäckstömning. Då P-glukos inte höjs förrän maten lämnar magsäcken (*ventriculus*) och når intestinum te'neue är detta en avgörande faktor för den glykemiska responsen (27). Syftet med Heyman et al studien (18) var att undersöka åtta sorter bär, däribland lingons, påverkan på förebyggande av fetma och metabola tillstånd som är associerade med T2DM. Under 13 veckor blev mössen tilldelade någon av följande dieter: lågfett, högfett (45 % fett) eller högfett (45 % fett) supplementerad med bär (20 %). Mössen som fick högfett-dieten supplementerad med lingon hade mindre viktuppgång och lägre fasteinsulin än kontrollgruppen som fick högfettdiet utan supplementering. De som fick lingon hade även signifikant minskning av kroppsfett, leverförfettning och inflammatoriska markörer (PAI-1) i plasma. Heyman et al drar slutsatsen att lingon, helt eller delvis, förebygger de skadliga metabola effekterna som induceras av en högfett-diet och att de positiva metabola effekterna som lingon bidrar med skulle kunna vara användbara i förebyggandet av fetma och dess relaterade sjukdomar.

Med ovanstående i åtanke är det intressant att jämföra I₁ (glykemisk måltid) och I₂ (fettrik måltid) i Linderborg et al (25), där båda interventionerna fick lingonpulver. Jämförelsen visar att personerna i I₂ hade bättre glykemisk respons än I₁. Sett till P-glukos syns en högre höjning hos I₁ efter 30 min (ca 8 mmol/L) till skillnad från I₂ (5,5 mmol/L). P-glukoskurvan hos I₁ svänger mer, med högre toppar och djupare dalar, medan I₂ har en mer gynnsam kurva med lägre stigning och flackare sänkning, som planar ut över tid. Utifrån detta kan slutsatsen dras att intag av fett och lingonpulver i måltid med tillsatt sackaros leder till förbättrad glykemisk respons jämfört med intag av måltid med tillsatt sackaros supplementerad med enbart lingonpulver.

I Törrönen et al (23) görs ingen intervention supplementerad med fett. Resultatet från I₁ och I₂ är dock överensstämmande med studierna skrivna av Linderborg et al (25) och Heyman et al (18). Samtliga studiers resultat är enstämmigt och tyder på att det finns ett samband gällande lingonsupplement i form av pulver/puré/nektar och förbättrad glykemisk respons.

Fibrer- och polyfenolers betydelse för glykemisk respons

Resultatet från studierna kan kopplas till lingons höga fiber- och polyfenolinnehåll. Fibrer, till skillnad från andra sorters kolhydrater, har flera fördelaktiga attribut och bryts inte ned och/eller absorberas i intestinum te'neue. En viktig egenskap gällande påverkan på glykemisk respons är partikelstorlek. Detta är jämförbart med att äta apelsin i olika former. Apelsin som frukt består av stora partiklar medan apelsinjuice har genomgått flera processer och består av små partiklar. Ju mindre partiklar, desto mer ofördelaktig glykemisk respons. I studierna serverades deltagarna lingon i form av pulver, puré och nektar. Studierna redovisar inte fiberinnehållet i interventionerna, vilket hade varit intressant för att säkerställa att det just är fibrerna som bidrar till positiv effekt på glykemisk respons. Lingonnektar, som är den mest processade interventionen, bör innehålla minst fibrer. Törrönen et al påvisar liknande resultat gällande P-glukoskurvorna för både puré och nektar vilket stärker hypotesen om att även polyfenoler bidrar till förbättrad glykemisk respons. I *in vitro* och djurstudier har det visat sig att polyfenoler och polyfenolrika extrakt från olika livsmedel, inklusive bär, inhiberar digestion och absorption av kolhydrater samt undertrycker postprandiell glykemisk respons (28). I och med detta kan man förmoda att polyfenoler har denna effekt även hos människor.

Lingonpulver kontra lingonsylt

Om vi fokuserar på den svenska befolkningen skulle det vara intressant att se om lingonsylt, som innehåller mer sockerarter än råa lingon, ger samma resultat som studiernas interventioner. Det är framförallt i form av lingonsylt som svenskar konsumerar lingon (14). I vår översiktsartikel varierar den faktiska mängden färska lingon mellan 150-400 g i interventionerna. Med tanke på att flertalet individer inte når upp till Livsmedelsverkets rekommendationer om ett intag på 500 g frukt, grönsaker och bär per dag (14) kan dessa siffror tyckas höga och orimliga att uppnå för många.

För att få i sig motsvarande mängd lingon genom att äta lingonsylt krävs ett intag på 430-1140 g sylt per måltid. Denna typ av konsumtion skulle leda till ett intag på 155-411 g sockerarter per måltid, vilket resulterar i ett energiintag på 628-1665 kcal utöver måltidens ursprungliga socker- och energiinnehåll. (29) Detta är ett omöjligt konsumtionssätt att tillgodose sig effekten på, då mängderna är höga och orimliga att förtära i en varierad, balanserad kost. Ett så pass högt socker- och energiintag ökar risken att drabbas av bl.a. T2DM, övervikt, fetma och karies. Kommersiellt lingonpulver får därför ses som en mer verklighetsförankrad metod till att få i sig motsvarande mängd lingon. Huruvida det föreligger en dos-responseffekt går inte att fastställa. Det krävs fler studier för att kunna avgöra om ett högre intag av lingon leder till bättre glykemisk respons jämfört med ett lägre intag.

Lingons medicinska potential

Friska människors blodsocker regleras automatiskt efter kroppens behov av insulin från bukspottkörteln, i och med detta förekommer inga större avvikande värden. Studiernas resultat visar dock att det går att få stabilare P-glukosvärde med hjälp av lingon supplement hos friska, vuxna individer. För att hårdra det hela skulle man kunna påstå att det går att göra friska människor ”ännu friskare”. Detta förefaller som ett intressant fynd, då det i tidigare rekommendationer från t.ex. Livsmedelsverket har framgått att individen ska fokusera på faktorer som jämn måltidsordning och välja kolhydratkällor i form av fullkorn och fibrer för stabilare P-glukos (30). Vad som händer med rekommendationerna i framtiden är svårt att förutspå, men om fler studier görs inom området kanske fiber- och polyfenolrika bär kommer få större utrymme.

Nu har positivt resultat påvisats hos friska, vuxna individer, vilket bör betyda att effekten även skulle vara överförbar på sjuka personer med icke-fungerande bukspottkörtel och oreglerad P-glukoskontroll. I praktiken skulle denna upptäckt leda till att det skulle finnas ytterligare en behandlingsmetod för personer med exempelvis T2DM.

Enligt artikel 12 i FN:s konvention om mänskliga rättigheter fastställs att alla människor har rätt till bästa möjliga fysiska och psykiska hälsa. Det åligger konventionsstaterna att vidta handlingar som till fullo innefattar åtgärder att förebygga, behandla och bekämpa alla typer av sjukdomar. (31) Om lingon i framtiden skulle rekommenderas i behandlande/förebyggande syfte bör det eventuellt subventioneras som läkemedel även om det är klassat som ett livsmedel. Detta för att samtliga, oavsett ekonomiska eller geografiska förhållanden, skall ha möjlighet att få god och jämställd vård.

Könsskillnader

Det finns inga belägg i dagsläget som fastställer att det skulle finnas någon metabol skillnad gällande glykemisk respons mellan män och kvinnor. Studiedeltagarna i Linderborg et al (25) var män och i Törrönen et al (23) var deltagarna kvinnor. I och med att båda studierna har ett resultat som går åt samma riktning så är könsskillnaden av mindre betydelse. Däremot

föreligger det en skillnad kring totalt intag av frukt och bär mellan könen. Enligt Riksmaten äter kvinnor i genomsnitt 147 gram frukt och bär per dag medan genomsnittsmannen äter 105 gram (14). En kost rik på frukt och bär minskar risken att drabbas av fetma och hjärt- och kärlsjukdom vilket i praktiken skulle innebära att kvinnor, som har ett högre intag av dessa, löper lägre risk att drabbas av metabola syndromet och dess komplikationer (32).

Ur ett globalt perspektiv

Lingon är lätt att tillgå i Sverige då det odlas och växer i hela landet, kräver lite näring och är mycket köldtåligt. Båret växer även långs med hela norra halvklotet. Efterfrågan av lingon i andra delar av världen tillgodoses med export som ofta innebär långa transporter. Varje år exporterar Sverige stora mängder lingon till flera olika länder, framförallt Tyskland. (12) Huruvida det skulle vara miljömässigt hållbart att rekommendera individer globalt med T2DM att inta lingon i behandlande syfte bör övervägas. För att kunna möta den då växande efterfrågan skulle exporterna behöva bli större och fler, samtidigt som påfrestningen på miljön skulle öka.

Ekonomiska aspekter

Lingonpulver, lingonpuré och lingonnektar är produkter som är tillgängliga för allmänheten och skulle på så sätt kunna konsumeras av privatpersoner genom att köpas i mataffärer, apotek eller hälsokostbutiker. Vad som dock inte nämns i någon av studierna är kostnaden för dessa produkter. Vid eventuella framtida rekommendationer gällande intag av lingon vid T2DM skulle tillgängligheten och priserna spela roll i huruvida individer väljer att köpa dem. I båda studierna syns en förbättrad glykemisk respons efter måltid/livsmedel innehållande lingonsupplement. Vad som dock inte testats är om effekten håller i sig till nästkommande intag eller om konsumenten måste äta lingonsupplement i samband med samtliga intag under dygnet för att få önskvärd effekt. Om så är fallet kommer konsumenterna bli tvungna att inta lingon i någon av de prövade formerna till samtliga intag. Om en person äter i genomsnitt fyra till sex gånger per dygn blir priset fyra till sex gånger högre. Är detta ekonomiskt hållbart för privatpersoner och kommer alla individer ha råd med detta? Ett exempel då detta kan bli problematiskt är för pensionärer, eftersom de är en samhällsgrupp med högre risk att drabbas av T2DM. Samtidigt som många befinner sig i en ekonomiskt utsatt situation. Ytterligare en aspekt att väga in är att lingon endast växer under perioden augusti-september här i Sverige. Kommer tillgängligheten att påverka priset och kommer det att höjas under den tid på året som lingon inte växer?

Slutsats

Utifrån underlaget i denna systematiska översiktsartikel finns det *måttligt starkt vetenskapligt underlag* (+++) för att lingon i form av pulver/puré/nektar (som motsvarar 150-400 g färska lingon) förbättrar postprandiell glykemisk respons hos friska, vuxna individer. Evidensen gäller enbart ovanstående livsmedel. För att fastställa rekommendationer inom hälso- och sjukvården behöver studier av hög kvalitet på sjuka individer genomföras.

Referenser

1. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs)[Internet]. Genève: World Health Organization; 2016 [12 april 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
2. Alberti K, George MM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 366(9491):1059-62.
3. Andersson A, Hambraeus L, Johansson I, Risérus U. Kost och hälsa - kostrelaterade symtom och sjukdomar. In: Nilsson G, editor. *Näringslära för högskolan*. 6 ed. Stockholm: Liber AB; 2013.
4. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Köpenhamn: Nordic Council of Ministers; 2014.
5. Atkinson F, Foster-Powel K, Brand-Miller J. International Tables of Glycemic Index and Glycemic Load Values: 2008. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2281-3.
6. Sonestedt E. Kolhydrater. In: Nilsson G, editor. *Näringslära för högskolan*. 6 ed. Stockholm: Liber AB; 2013.
7. FAO/WHO Expert Consultation. Carbohydrates in human nutrition: report of a joint FAO/WHO Expert consultation. Rome: Food and Agriculture Organization; 1998.
8. Overby NC, Sonestedt E, Laaksonen DE, Birgisdottir BE. Dietary fiber and the glycemic index: a background paper for the Nordic Nutrition Recommendations 2012. *Food & nutrition research*. 2013;57.
9. Lännergren J, Westerblad H, Ulfendahl M, Lundeberg T. *Fysiologi*. 6 ed. Lund: Studentlitteratur; 2017.
10. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. Genève: World Health Organization(WHO); 1999.
11. Berne C, Fritz T. Diabetes mellitus. In: Örtqvist P, editor. *Läkemedelshandboken*. Uppsala: Läkemedelsverket; 2014.
12. Olsson OG, Fernqvist I. Lingon 2017 [updated 2017-03-20. Available from: <http://www.ne.se.ezproxy.ub.gu.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/lingon>.
13. Ek S, Kartimo H, Mattila S, Tolonen A. Characterization of phenolic compounds from lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea*). *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006;54(26):9834-42.
14. Riksmaten - vuxna 2010-11[Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket; 2012.
15. Livsmedelsdatabasen[Internet] [Internet]. Livsmedelsverket. Available from: <http://www7.slv.se/SokNaringsinnehall/Home/FoodDetails/573>.
16. Kahkonen MP, Hopia AI, Vuorela HJ, Rauha JP, Pihlaja K, Kujala TS, et al. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *Journal of agricultural and food chemistry*. 1999;47(10):3954-62.
17. Ellegård L, Rothenberg E, Nilsson G. Vitaminer och övriga bioaktiva ämnen. In: Nilsson G, editor. *Näringslära för högskolan*. 6 ed. Stockholm: Liber AB; 2013.
18. Heyman L, Axling U, Blanco N, Sterner O, Holm C, Berger K. Evaluation of Beneficial Metabolic Effects of Berries in High-Fat Fed C57BL/6J Mice. *Journal of nutrition and metabolism*. 2014;2014:403041.
19. Ståhl A-B. Ett svenskt superbär. *Dagens nyheter* [Internet]. 28 februari 2014 [citerad 10 april 2017]. Available from: <https://www.svd.se/ett-svenskt-superbar>.

20. Paulún F. Superbären för din hälsa. Expressen [Internet]. 28 april 2008[citerad 10 april 2017]. Available from: <http://www.expressen.se/halsoliv/superbaren-for-din-halsa/>.
21. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
22. Adamsson V, Reumark A, Marklund M, Larsson A, Riserus U. Role of a prudent breakfast in improving cardiometabolic risk factors in subjects with hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2015;34(1):20-6.
23. Torronen R, Kolehmainen M, Sarkkinen E, Mykkanen H, Niskanen L. Postprandial glucose, insulin, and free fatty acid responses to sucrose consumed with blackcurrants and lingonberries in healthy women. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(3):527-33.
24. Torronen R, Kolehmainen M, Sarkkinen E, Poutanen K, Mykkanen H, Niskanen L. Berries reduce postprandial insulin responses to wheat and rye breads in healthy women. *The Journal of nutrition*. 2013;143(4):430-6.
25. Linderborg K, Jarvinen R, Lehtonen H-M, Viitanen M, Kallio H. The fiber and/or polyphenols present in lingonberries null the glycemic effect of the sugars present in the berries when consumed together with added glucose in healthy human volunteers. *Nutrition research (New York, NY) [Internet]*. 2012; 32(7):[471-8 pp.].
26. Rokka S, Ketoja E, Järvenpää E, Tahvonen R. The glycaemic and C-peptide responses of foods rich in dietary fibre from oat, buckwheat and lingonberry. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2013;64(5):528-34.
27. Diabeteshandboken.se. Kost vid gastropares (fördröjd magsäckstömning) [Internet] Alingsås: Diabeteshandboken.se; [13 december 2015 citerad 4 maj 2017]. Available from: <http://www.diabeteshandboken.se/inneh%C3%A5ll/bilaga-kost-vid-gastropares-13754437>.
28. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkanen H, et al. Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010;11(4):1365.
29. Orkla, Foods, Sverige, AB. Lingonsylt, refill [Internet] Malmö: Orkla Foods Sverige AB; [Uppdaterad: 2016 citerad: 4 maj 2017]. Available from: <https://www.bob.se/sortiment/sylt/lingonsylt/>.
30. Livsmedelsverket. Vad är nyttiga och onyttiga kolhydrater? [broschyr]. Uppsala: Livsmedelsverket; 2015.
31. FN. Internationell konvention om ekonomiska, sociala och kulturella rättigheter, artikel 12 [Internet]. New York: Förenta nationerna; 1966.
32. Livsmedelsverket. Hjärt- och kärlsjukdomar [Internet] Uppsala: Livsmedelsverket; 2016 [uppdaterad: 2 september 2016 citerad: 4 maj 2017]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/hjart--och-karlsjukdomar>.

Bilaga 1. Totalt näringsinnehåll i lingon per 100 g

Näringsämne	Innehåll/100 g
Energi	237 kJ
Energi	57 kcal
Kolhydrater	11,00 g
Fett	0,05 g
Protein	0,70 g
Fibrer	2,50 g
Vatten	85,00 g
Alkohol	0,00 g
Aska	0,30 g
Monosackarider	8,50 g
Disackarider	0,20 g
Sackaros	0,20 g
Summa mättade fettsyror	0,02 g
Fettsyra 4:0-10:0	0,00 g
Laurinsyra C12:0	0,00 g
Myristisinsyra C14:0	0,00 g
Palmitinsyra C16:0	0,02 g
Steatinsyra C18:0	0,00 g
Arakidinsyra C20:0	0,00 g
Summa enkelomättade fettsyror	0,06 g
Palmitinoljesyra C16:1	0,00 g
Oljesyra C18:1	0,05 g
Fleromättade fettsyror	0,32 g
Linolsyra C18:2	0,14 g
Linolensyra C18:3	0,18 g
Arakidonsyra C20:4	0,00 g
EPA C20:5	0,00 g
DPA C22:5	0,00 g
DHA C22:6	0,00 g
Kolesterol	0,00 mg
Retinol	0,00 µg
Vitamin A	0,70 µg
Betakaroten	8,00 µg
Vitamin D	0,00 µg
Vitamin E	1,60 mg
Vitamin K	7,90 µg
Tiamin	0,05 mg
Riboflavin	0,04 mg
Vitamin C	7,90 mg
Niacin	0,30 mg
Niacinekvivalenter	0,42 mg
Vitamin B ₆	0,01 mg
Vitamin B ₁₂	0,00 µg
Folat	24,5 µg
Fosfor	16,0 mg
Jod	0,02 µg

Järn	0,40 mg
Kalcium	16,0 mg
Kalium	87,0 mg
Magnesium	9,00 mg
Natrium	1,00 mg
Salt	0,00 g
Selen	0,00 µg
Zink	0,20 mg
Avfall(skäl etc.)	6,0 %

Källa

Livsmedelsdatabasen[Internet] [Internet]. Livsmedelsverket. Available from:

<http://www7.slv.se/SokNaringsinnehall/Home/FoodDetails/573>.

Bilaga 2. Göteborgs universitets *Mall för sammanvägd bedömning enligt GRADE*

Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE

RCT utgår från +++, observationsstudier utgår från ++. Sänk därefter graderingen utifrån risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, och risk för publikationsbias. För observationsstudier (men ej för RCT som redan börjar med +++) kan höjning ske pga effektstorlek, dos-respons och confounders enligt nedan. **Läs SBU:s Handbok, Kap 10, för vägledning.**

Sjukdom/tillstånd:	
Intervention/åtgärd:	
Effektmått:	
Ingående studier: RCT <input type="checkbox"/> (++++) Observationsstudier <input type="checkbox"/> (++) Antal studier: Antal pt:	+ 4 alt. +2
Sänkning av antal + pga följande aspekter (RCT, Observationsstudier)	
A. Risk för bias (Selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias, intressekonfliktbias) <input type="checkbox"/> Inga begränsningar <input type="checkbox"/> Vissa begränsningar (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>) <input type="checkbox"/> Allvarliga begränsningar (<i>minska ett steg</i>) <input type="checkbox"/> Mycket allvarliga begränsningar (<i>minska två steg</i>) Kommentera begränsningar eller grundvalen för nedgradering:	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1 <input type="checkbox"/> -2

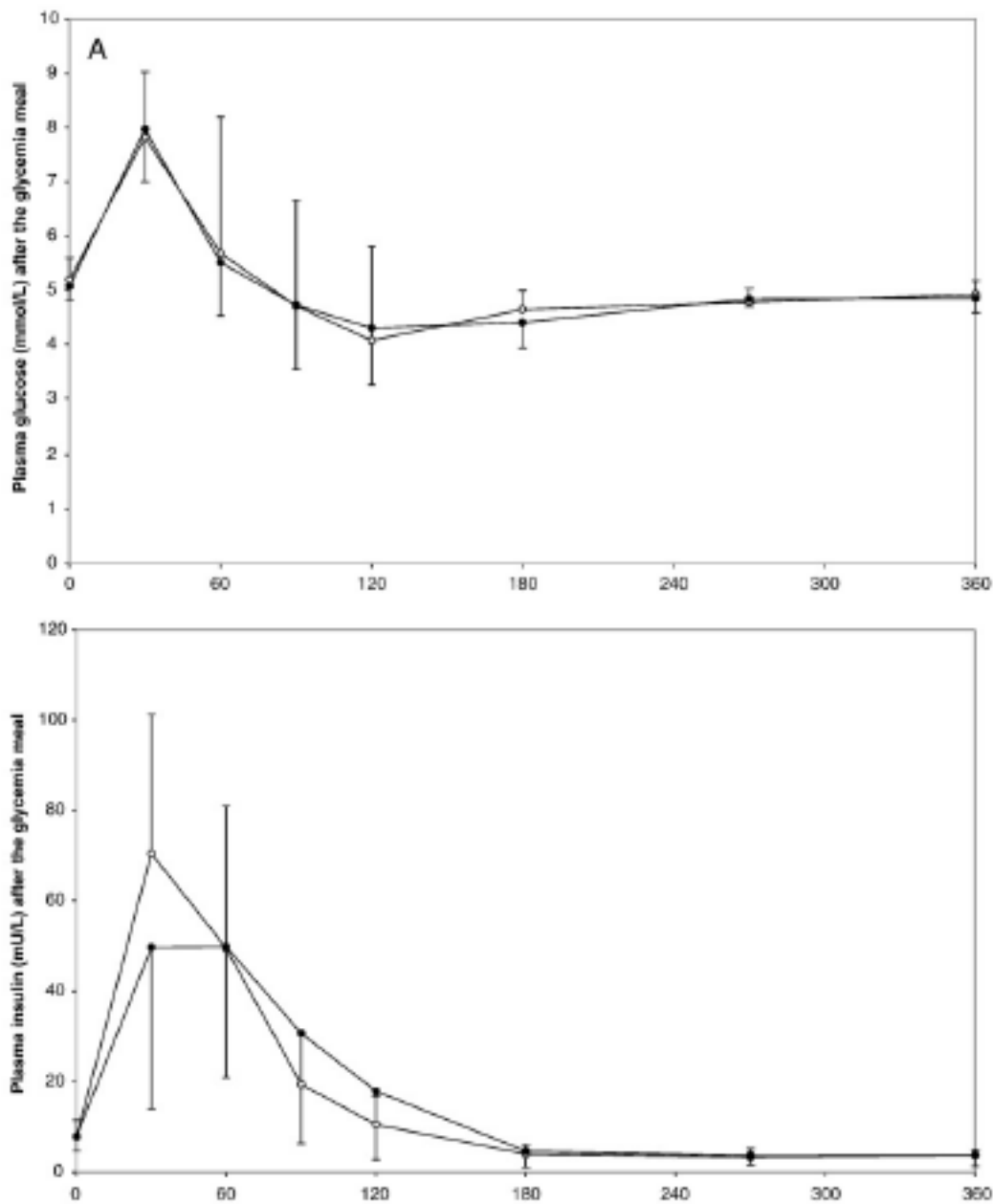
¹ Se punkten på slutet "Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg?"

<p>B. Överensstämmelse mellan studierna (Estimat av relativa effekten lika storlek och riktning mellan studierna? Överlappande konfidensintervall?)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Viss heterogenicitet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Bekymmersam heterogenicitet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera brist på överensstämmelse eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>C. Överförbarhet (effektmåttets relevans, relevans av jämförelsemetod, sjukvårdsmiljö, adekvat uppföljningstid)</p> <p><input type="checkbox"/> Ingen osäkerhet</p> <p><input type="checkbox"/> Viss osäkerhet (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Osäkerhet (<i>minska ett steg</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Påtaglig osäkerhet (<i>minska två steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> -2</p>
<p>D. Precision (Få händelser/dödsfall, vida konfidensintervall som infattar möjlig ogynnsam effekt)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p> <p><input type="checkbox"/> Vissa problem med precision (<i>men inte nog för nedgradering¹</i>)</p> <p><input type="checkbox"/> Oprecisa data (<i>minska ett steg</i>)</p> <p>Kommentera viss osäkerhet eller grundvalen för nedgradering:</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> ?</p> <p><input type="checkbox"/> -1</p>
<p>E. Publikationsbias (Få och små studier från samma forskargrupp eller företag som alla visar samma sak)</p> <p><input type="checkbox"/> Inga problem</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p>

<input type="checkbox"/> Vissa problem (men inte nog för nedgradering ¹) <input type="checkbox"/> Klar risk för publikationsbias (<i>minska ett steg</i>) Kommentera grundvalen för nedgradering	<input type="checkbox"/> ? <input type="checkbox"/> -1
Höjning av antal + pga följande aspekter (enbart Observationsstudier)	
F. Effektstorlek Vid stor effekt eller mycket stor effekt kan man uppgradera evidensstyrkan <input type="checkbox"/> Ej relevant <input type="checkbox"/> Stor effekt (RR<0,5 eller >2) (öka ett steg) <input type="checkbox"/> Mycket stor effekt (RR<0,2 eller >5) (öka två steg) Kommentera grundvalen för uppgradering	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> +1 <input type="checkbox"/> +2
G. Dos-responssamband Vid dos-responssamband mellan exponering och utfall kan man uppgradera evidensstyrkan <input type="checkbox"/> Ej relevant <input type="checkbox"/> Dos-responssamband uppvisat Kommentera grundvalen för uppgradering	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> +1
H. Hantering av counfounders Om man hanterat counfounders mycket bra i studien så att den verkliga effekten inte underskattats pga counfounders kan man uppgradera evidensstyrkan <input type="checkbox"/> Ej relevant <input type="checkbox"/> Counfounders väl hanterade	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> +1

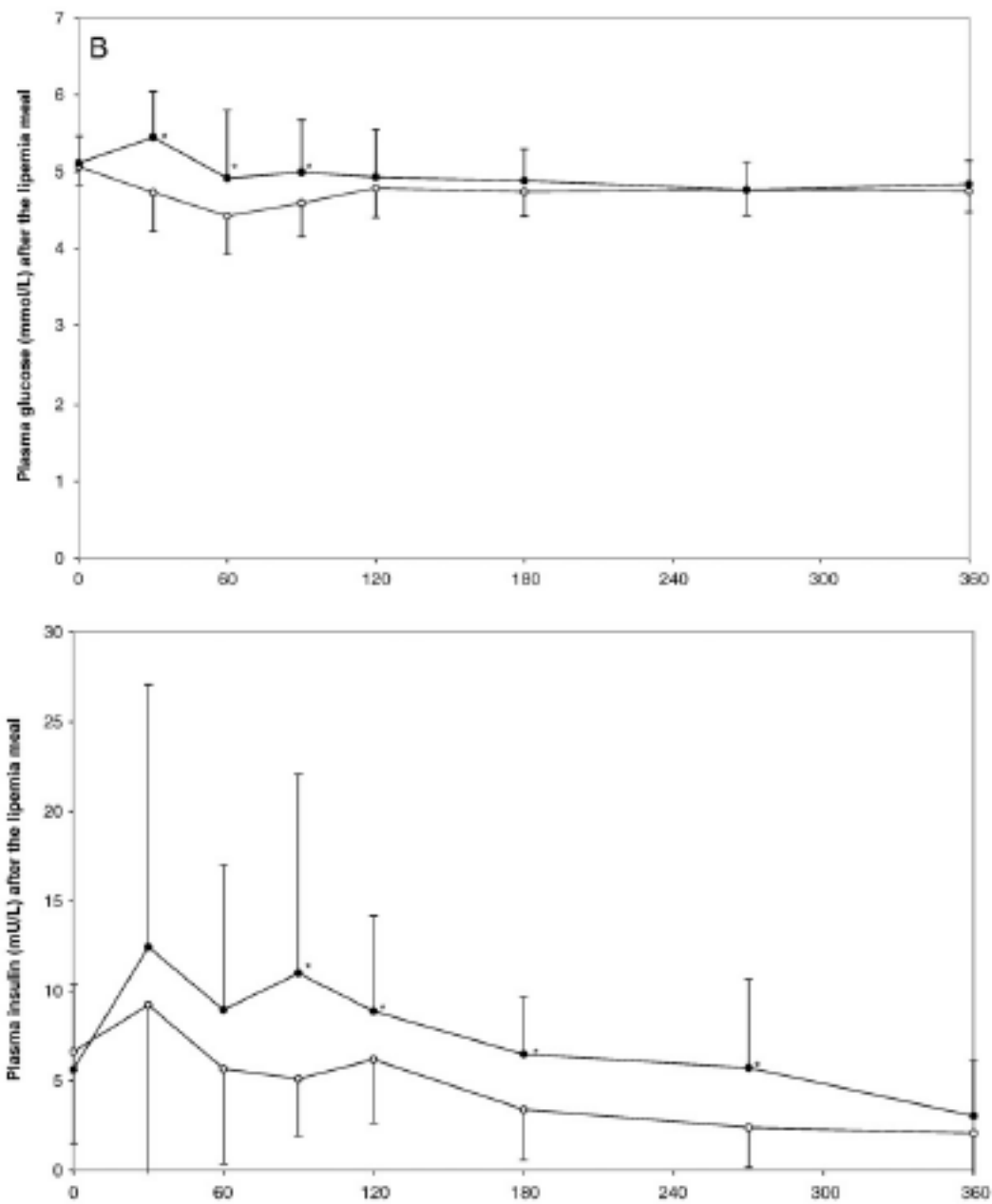
Kommentera grundvalen för uppgradering	
<p>Räcker summan av smärre brister under flera punkter till en nedgradering med ett helt steg? (beräkna antal ? i ovanstående frågor)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja</p> <p><input type="checkbox"/> Nej</p>	<p><input type="checkbox"/> -1</p> <p><input type="checkbox"/> 0</p>
<p>Evidensstyrka för detta effektmått</p> <p><input type="checkbox"/> Hög (++++)</p> <p><input type="checkbox"/> Måttlig (+++)</p> <p><input type="checkbox"/> Låg (++)</p> <p><input type="checkbox"/> Mycket låg (+) (= saknas vetenskapligt underlag)</p>	

Bilaga 3. Resultat från Linderborg et al och Törrönen et al



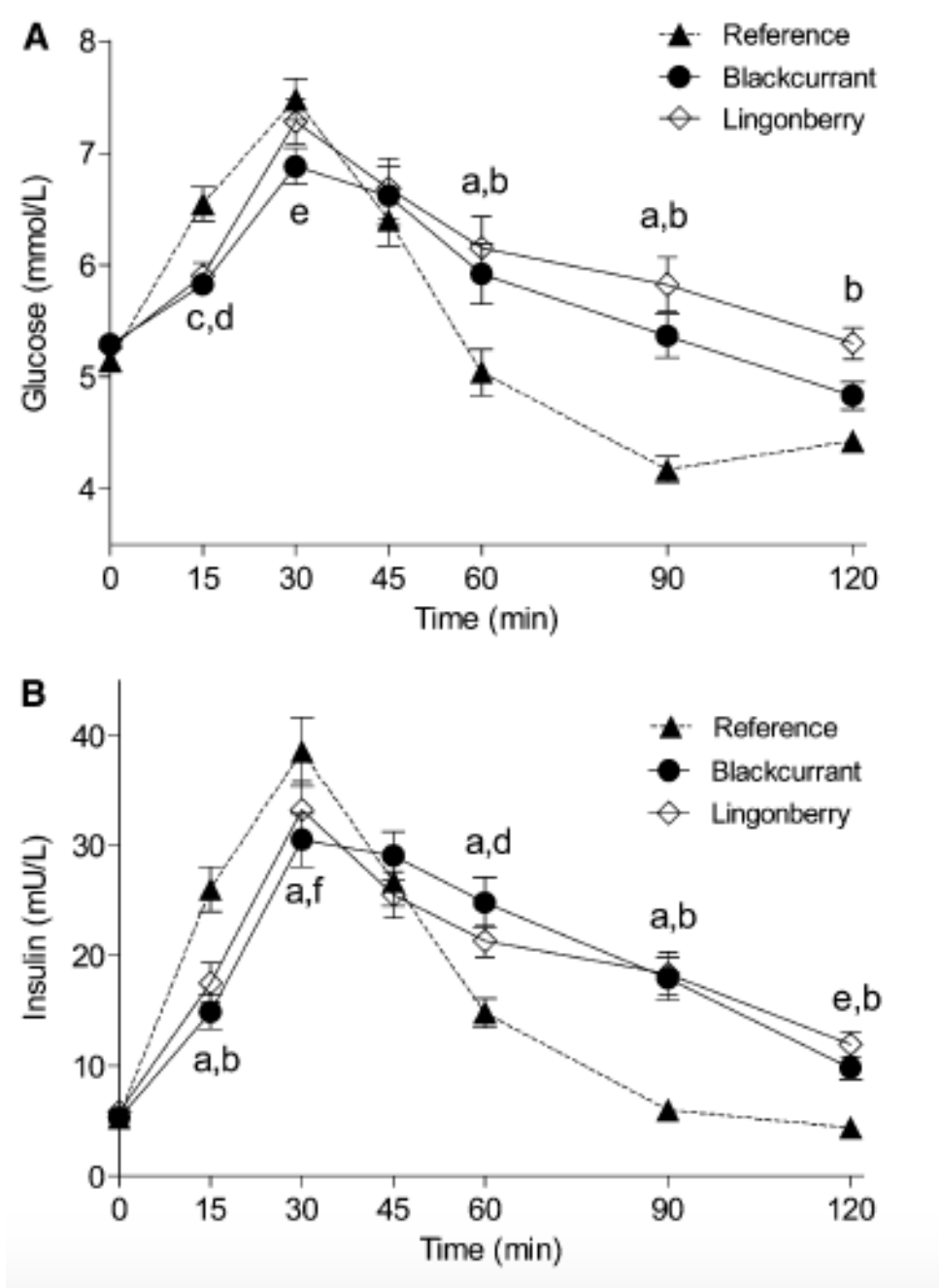
Figur 1. Resultat av intervention 1 och kontroll 1 hämtad från Linderborg et al

- = med lingonpulver
- = utan lingonpulver

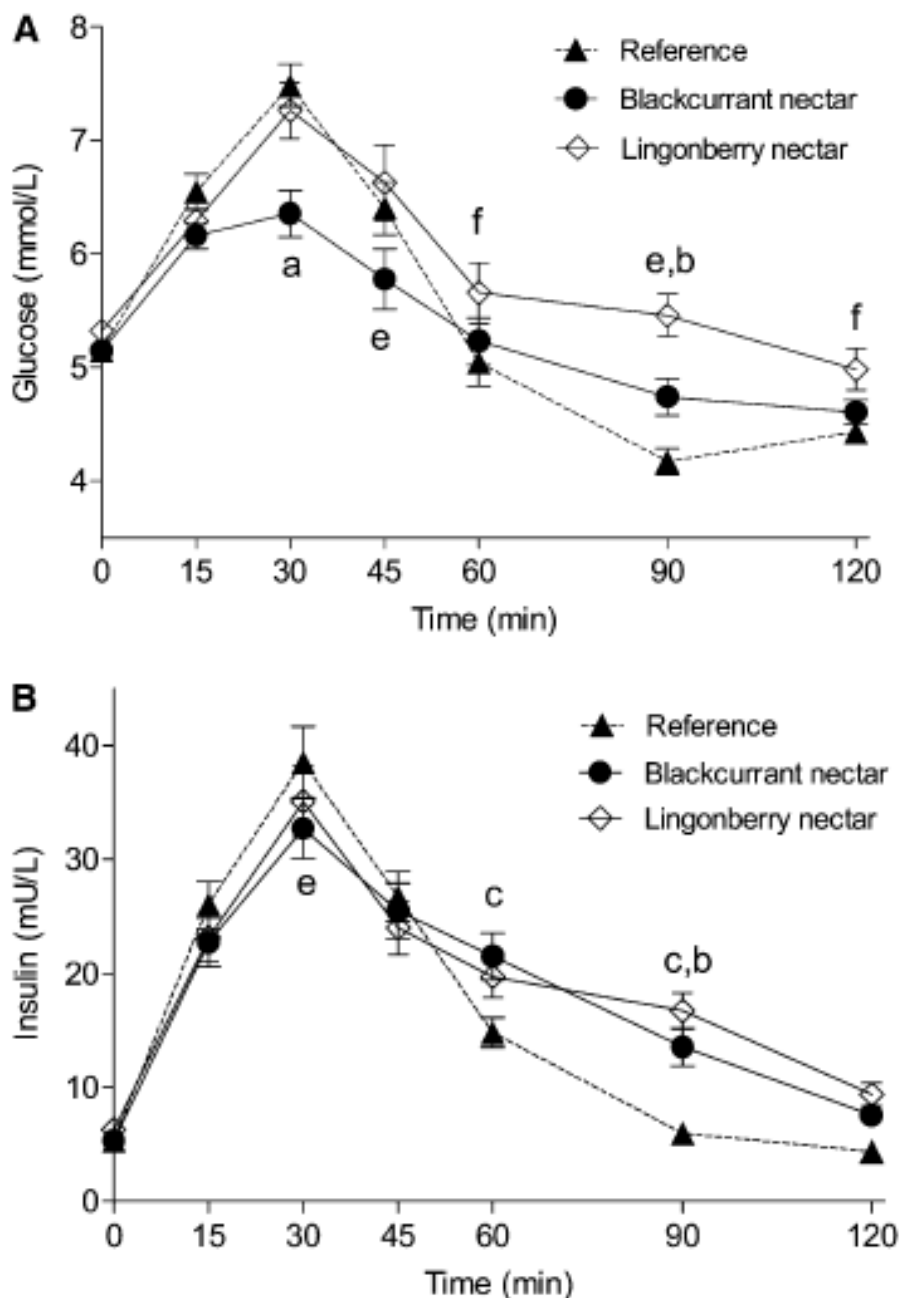


Figur 2. Resultat av intervention 2 och kontroll 2 hämtad från Linderborg et al

- = med lingonpulver
- = utan lingonpulver



Figur 3. Resultat av intervention 1 och kontroll hämtad från Törrönen et al



Figur 4. Resultat av intervention 1 och kontroll hämtad från Törrönen et al

Källor

Linderborg K, Jarvinen R, Lehtonen H-M, Viitanen M, Kallio H. The fiber and/or polyphenols present in lingonberries null the glycemic effect of the sugars present in the berries when consumed together with added glucose in healthy human volunteers. *Nutrition research (New York, NY)* [Internet]. 2012; 32(7):[471-8 pp.].

Torronen R, Kolehmainen M, Sarkkinen E, Mykkanen H, Niskanen L. Postprandial glucose, insulin, and free fatty acid responses to sucrose consumed with blackcurrants and lingonberries in healthy women. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(3):527-33.