

Valnötter sänker ett högt LDL-kolesterol hos vuxna individer

En systematisk översiktsartikel

Emma Albinsson och Jessica Nyström

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Frode Slinde

Examinator: Anna Winkvist

2018-05-22

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

Titel: Valnötter sänker ett högt LDL-kolesterol hos vuxna individer
- En systematisk översiktsartikel

Författare: Emma Albinsson och Jessica Nyström

Handledare: Frode Slinde

Examinator: Anna Winkvist

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2018-05-22

Bakgrund: Den vanligaste dödsorsaken globalt och nationellt är till följd av kardiovaskulär sjukdom (KVS). Högt LDL-kolesterol kan bidra till utvecklingen av KVS. Enligt Nordiska näringsrekommendationer 2012 kan ett utbyte av mättat mot omättade fetter sänka LDL-kolesterolet. Valnötter är rika på omättade fetter, men innehåller även andra komponenter som kan motverka utvecklingen av KVS.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att utvärdera evidensen för om ett högt LDL-kolesterol kan sänkas genom ett intag av valnötter.

Sökväg: Litteratursökningen utfördes i databaserna PubMed och Scopus. Sökord och MeSH-termer som användes var bland annat "walnut", juglandaceae, "LDL" och lipoproteins. Snowballing utfördes för att hitta fler relevanta artiklar.

Urvalskriterier: Inklusionskriterierna var RCT på engelska eller svenska, originalartiklar, humanstudier, vuxna individer med LDL-kolesterol >3 mmol/L, intervention med valnötter och rapporterat värde för LDL-kolesterol vid baseline och efter avslutad period. Exklusionskriterierna var korttidsstudier (kortare än tre veckor), studier där deltagarna hade en signifikant viktminskning ($p < 0,05$) samt att interventionen inkluderade valnötter på annat sätt än i sin naturliga form, exempelvis genom valnötsolja eller valnötsextrakt i kapslar.

Datainsamling och analys: Tre RCT med crossover-design inkluderades och kvalitetsgranskades enligt SBU:s "Mall för granskning av randomiserade studier". En av studierna utslöts på grund av låg-medelhög studiekvalitet. Evidensgraderingen utfördes med Göteborgs universitets mall "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE".

Resultat: Båda studierna visade en signifikant sänkning av LDL-kolesterol med ungefär -10% efter interventionsperioderna med valnötter.

Slutsats: Det finns hög evidens (+++++) för att ett högt LDL-kolesterol hos vuxna individer sänks inom sex veckor genom att äta en valnötsrik kost jämfört med en kost utan valnötter.

Nyckelord: Valnötter, LDL, kolesterol, kardiovaskulär sjukdom

Abstract

Title: Walnuts lower a high level of LDL cholesterol in adults
- A systematic review
Author: Emma Albinsson and Jessica Nyström
Supervisor: Frode Slinde
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 22, 2018

Background: The most common cause of death globally and nationally is cardiovascular disease (CVD). A high low density lipoprotein (LDL) cholesterol can contribute to the development of CVD. According to the Nordic Nutrition Recommendations 2012, an exchange of saturated to unsaturated fats may lower LDL cholesterol. Walnuts are rich in unsaturated fats but also contain other components can counteract the development of CVD.

Objective: The objective of this systematic review was to evaluate the evidence whether a high level of LDL cholesterol can be lowered by an intake of walnuts.

Search strategy: The literature search was performed in the databases PubMed and Scopus. Keywords and MeSH terms like "walnut", juglandaceae, "LDL" and lipoproteins were used. Snowballing was performed to find more relevant articles.

Selection criteria: Inclusion criteria were RCT in English or Swedish, original articles, human studies, adults with a LDL cholesterol >3 mmol/L, intervention with walnuts and reported LDL cholesterol at baseline and at follow-up. The exclusion criteria were short-term studies (shorter than three weeks), studies where participants had a significant weight loss ($p < 0,05$) and when the intervention were walnuts other than in its natural form like walnut oil or walnut extract in capsules.

Data collection and analysis: Three RCT with crossover design were included and examined for quality according to the SBU's "Template for review of randomized trials". One of the studies was excluded due to low-moderate study quality. The evidence rating was carried out with the University of Gothenburg's "Template foundation of the compiled evidence" according to GRADE.

Main results: Both studies showed a significant decrease in LDL cholesterol, about -10%, during the intervention period with walnuts.

Conclusions: There is high evidence (+++++) that a high level of LDL cholesterol in adults is lowered within six weeks by eating a walnut-rich diet compared to a diet without walnuts.

Keywords: Walnuts, LDL, cholesterol, cardiovascular disease

Förkortningar

ALA	Alfa-linolensyra
DHA	Dokosahexaensyra
E%	Energiprocent
EPA	Eikosapentaensyra
HDL	High-density lipoprotein
KVS	Kardiovaskulär sjukdom
LA	Linolsyra
LDL	Low-density lipoprotein
MeSH	Medical Subject Headings
NNR 2012	Nordiska näringsrekommendationer 2012
RCT	Randomiserad kontrollerad studie
SBU	Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
SD	Standardavvikelse
TG	Triglycerider
VLDL	Very low-density lipoprotein
WHO	World Health Organization

Ordförklaringar

Blodfetsrubbingar	Förhöjda kolesterol- och/eller triglyceridnivåer eller en balans som är ogynnsam mellan de olika blodfetterna
Cerebrovaskulär sjukdom	Sjukdomar i blodkärl som försörjer hjärnan med blod och syre
Crossover-design	Studier som jämför två eller flera behandlingar, där försökspersonerna genomgår alla behandlingarna i en slumpartad ordning.
Djup ventrombos	Blodproppar i de stora, djupt liggande venerna
Glatt muskulatur	Muskler som utgör den icke viljestyrda muskelvävnaden till exempelvis de inre organen, blodkärlen och hårsäckarna.
Hyperkolesterolemi	Halter av kolesterol i blodet som är onormalt höga
Hypertoni	Ihållande högt blodtryck där det systoliska trycket är >140 mm Hg eller det diastoliska trycket är >90 mm Hg
Kranskärslsjukdom	Ett samlingsnamn för sjukdomar som innefattar en förträngning av de små blodkärlen som försörjer hjärtat med blod och syre till exempel hjärtinfarkt och kärkramp
Lungemboli	Sjukdom där lungartärerna blockeras av exempelvis en blodpropp
Makrofager	Vita blodkroppar vars uppgift är att förstöra främmande material
Metabola syndromet	Faktorer som ökar risken för bland annat kardiovaskulär sjukdom och typ 2-diabetes
Perifer artärsjukdom	Sjukdomar i blodkärlen som försörjer armar och ben med blod och syre
Reumatisk hjärtsjukdom	Skada på hjärtmuskeln och hjärtklaffarna från reumatisk feber orsakad av streptokockbakterier
Simvastatin	Ett läkemedel som tillhör gruppen statiner
Sömnapné	Andningsuppehåll som inträffar i sömnen och som varar mer än tio sekunder
Totalkolesterol	Summan av HDL-, LDL- och VLDL-kolesterol
Washout-period	En period i kliniska studier då deltagarna inte får behandling i syfte att eliminera effekten av föregående behandling

Innehållsförteckning

1. Introduktion	7
1.1 Bakgrund	7
1.1.1 Kardiovaskulär sjukdom och riskfaktorer.....	7
1.1.2 Fett	7
1.1.3 Ateroskleros	7
1.1.4 Gränsvärden och riskvärdering	8
1.1.5 Läkemedelsbehandling	8
1.1.6 Kostens påverkan på kolesterol	8
1.1.7 Valnötter	9
1.2 Problemformulering.....	9
1.3 Syfte.....	10
1.4 Frågeställning	10
2. Metod	10
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	10
2.2 Datainsamlingsmetod	10
2.3 Databearbetning.....	12
2.4 Granskning av relevans och kvalitet.....	12
3. Resultat	13
3.1 Enskilda studiers kvalitet.....	13
3.2 Evidensgradering	18
4. Diskussion	19
4.1 Metoddiskussion	19
4.2 Resultatdiskussion	20
4.2.1 Studiepopulation	20
4.2.2 Studiemetod och design	20
4.2.3 Kvalitetsbedömning och evidensgradering.....	21
4.3 Mänskliga rättigheter och etiska aspekter	22
4.4 Hållbar utveckling	22
4.5 Slutsats.....	23
5. Referenser	24

1. Introduktion

Nötter är ett energitätt livsmedel med högt innehåll av fett som till största del består av enkelomättat fett. Valnötter består däremot främst av fleromättat fett vilket utgör 39% av dess totalvikt. De fleromättade fetterna i valnötter är framför allt de essentiella fettsyrorna linolsyra (LA) och alfa-linolensyra (ALA) (1). Det finns hög evidens för att risken för kardiovaskulär sjukdom (KVS) minskar genom att delvis ersätta mättat fett med omättade fetter enligt en systematisk översiktsartikel av Schwab et al. från 2014 (2).

1.1 Bakgrund

1.1.1 Kardiovaskulär sjukdom och riskfaktorer

Varje år avlider 17,7 miljoner människor i KVS vilket motsvarar 31% av alla dödsfall i världen. KVS är därmed den främsta dödsorsaken globalt (3). I Sverige var KVS den vanligaste dödsorsaken under 2016 och motsvarade 35% av alla dödsfall (4). År 2010 var de totala samhällsekonomiska kostnaderna för KVS 61,5 miljarder kronor i Sverige (5). Detta kan ställas i relation till de totala samhällsekonomiska kostnaderna för cancer och typ 2-diabetes som år 2013 var 36 miljarder respektive 16 miljarder kronor (6, 7).

Begreppet KVS innefattar flera sjukdomar som har gemensamt att de drabbar hjärtat eller blodkärlen. Dessa sjukdomar är cerebrovaskulär sjukdom, djup ventrombos, kranskärlssjukdom, lungemboli, medfödd hjärtsjukdom, perifer artärsjukdom och reumatisk hjärtsjukdom (8). Det har påvisats att risken för KVS ökar av en rad olika faktorer som bland annat hög ålder, ärftlighet, manligt kön, blodfetsrubbnings, fetma, hypertoni, diabetes mellitus, metabolt syndrom, sömnapné, ohälsosam kost, fysisk inaktivitet och rökning (9). De flesta fallen av kardiovaskulära händelser kan förebyggas genom att äta mer hälsosamt och begränsa fysisk inaktivitet, rökning och en skadlig konsumtion av alkohol (10).

1.1.2 Fett

Fettet som finns i vår mat kan delas in i tre grupper; steroler, triglycerider (TG) och fosfolipider. Steroler finns som växtsteroler och kolesterol. Det sistnämnda finns i stort sett bara i animaliska livsmedel. Levern syntetiserar själv drygt ett gram kolesterol per dag vilket är tre till fyra gånger mer än det vi absorberar från kosten per dag. Kroppen behöver kolesterol till strukturen i cellmembranen samt för att kunna producera könshormoner och gallsyra. TG finns lagrat i kroppens fettvävnad och används som en energikälla. Fosfolipider utgör byggstenar i cellmembranen (11).

Eftersom fett inte är vattenlösligt behöver det transporteras i blodbanan tillsammans med lipoproteiner, så kallade blodfetter. Lipoproteinets kärna utgörs av TG och förestrad kolesterol. Lipoproteinets membran består av fritt kolesterol, fosfolipider och proteiner. Lipoproteinerna är indelade i kylomikroner, VLDL, HDL och LDL (11). HDL kallas ”det goda kolesterolet” då det städar upp och tar hand om överblivet kolesterol från blodkärlen och transporterar det tillbaka till levern där en del omvandlas till gallsyror. LDL har som uppgift att transportera kolesterol från levern till kroppens vävnader för uppbyggnad av cellmembran och produktion av hormoner. Om det blir överskott på kolesterol leder det till förhöjda LDL-nivåer. LDL kallas för ”det onda kolesterolet” eftersom överskottet kan fästa på insidan av blodkärlen och utveckla ateroskleros (12).

1.1.3 Ateroskleros

Risken för blodpropp ökar av en process som kallas ateroskleros, åderförfettning, vilket kan leda till syrebrist. Avsaknaden av syre inträffar antingen av att hela kärlet täpps igen av plack

eller att placket brister och förflyttas i blodbanan till ett trängre kärl. Vävnadsdöd eller infarkt inträffar när kärlet är anslutet till exempelvis hjärta eller hjärna. Plackbildning initieras av att kärlväggen utsätts för stress i form av exempelvis ett överskott av LDL-kolesterol, högt blodtryck eller cigarettök. Följden blir att kärlväggen irriteras och blir dysfunktionellt. Små oxiderade partiklar av LDL-kolesterol kan då tränga in i kärlväggen och dra till sig makrofager. Det oxiderade LDL-kolesterolet gör att makrofagerna så småningom dör och omvandlas till skumceller som läcker ut oxiderat fett i kärlväggen och ger upphov till en inflammation. Detta visar sig som en strimma av fett inne i kärlväggen. Glatt muskulatur förflyttar sig och bildar en fiberfylld kapsel runt fettstrimmorna. Kärlets insida blir mindre i diameter vilket gör att blodet får ett större motstånd när det ska passera. Kärlet blir även stelare eftersom kalcium dras till kapseln (13).

1.1.4 Gränsvärden och riskvärdering

För att minska risken för KVS har Läkemedelsverket satt generella gränsvärden till totalcholesterol <5 mmol/L (14), LDL-kolesterol <3 mmol/L, TG <1,8 mmol/L samt HDL-kolesterol >1,2 mmol/L för kvinnor och >1,0 mmol/L för män. Vid hög risk för KVS bör LDL-kolesterolet vara <2,5 mmol/L och vid mycket hög risk <1,8 mmol/L (15). För riskvärdering av KVS används ofta kvoten mellan det onda och det goda kolesterolet. Det kan uttryckas som exempelvis LDL/HDL (16). Förhöjda blodfetter ger inga direkta symptom, men ökar risken för KVS (17). I en metaanalys av 14 randomiserade studier på statinbehandling visades en relation mellan riskreduktion av KVS inom en 5-årsperiod och en sänkning av LDL-kolesterol. Ju större sänkningen var av LDL-kolesterol desto större var riskreduktionen (18).

1.1.5 Läkemedelsbehandling

Höga blodfetter behandlas ofta med en läkemedelsgrupp som kallas statiner. I första hand sänker de LDL-kolesterol men i viss mån sänker de även TG och höjer HDL-kolesterol. Det finns eventuellt fler verkningsmekanismer, exempelvis antiinflammatoriska, som förklarar varför statiner har en positiv påverkan på aterosklerosprocessen (15). Enligt en studie av Pedersen et al. från 1994 utförd på 4444 individer med hyperkolesterolemi fick studiedeltagarna läkemedlet Simvastatin. I genomsnitt sänktes LDL-kolesterol med 38% och HDL-kolesterol ökade med 8% under 6 veckor. Efter en genomsnittlig uppföljningsperiod på 5,4 år var medelsänkningen av LDL-kolesterol 35%. Studien visade även att långtidsbehandling med Simvastatin ökar överlevnaden hos personer med KVS (19). Enligt en metaanalys av Sattar et al. från 2010 är de vanligaste biverkningarna vid statinbehandling leverpåverkan och muskelsmär. Den visar även att individer som behandlas med statiner har en ökad risk för att utveckla typ 2-diabetes (20).

Etappmålet *Ökad miljöhänsyn i EU:s läkemedelslagstiftning och internationellt* har inte uppnåtts och bedöms inte nås inom uppsatt tid, år 2030, enligt Naturvårdsverkets rapport från 2018 (21). Etappmålet ingår i Sveriges arbete för miljö kvalitetsmålet *Gifrfri miljö*. Syftet är att minska miljöpåverkan av läkemedel vid tillverkning och användning och Läkemedelsverket har genom flera insatser arbetat för att öka den internationella förståelsen gällande miljöhänsyn för läkemedel. För att kunna nå etappmålet behöver EU:s regelverk införa krav på att begränsa utsläpp vid tillverkning av aktiv substans i läkemedel, men även att öka kraven på åtgärder för att minska risk vid användning av läkemedel (21).

1.1.6 Kostens påverkan på kolesterol

För att minska risken för kardiovaskulära händelser rekommenderar Nordiska näringsrekommendationer 2012 (NNR 2012) bland annat att äta mer fisk och magert kött samt

fiberrika livsmedel som fiberrikt bröd, pasta, ris och gryn, grönsaker, frukt och bär, bönor och rotfrukter (11). I en metaanalys av Sood et al. från 2008 påvisades det att glukomannan, en typ av lösliga fibrer, statistiskt signifikant sänkte LDL-kolesterol, total kolesterol och TG. Sänkningen i LDL-kolesterol var dessutom kliniskt signifikant (22). Ytterligare två metaanalyser av Anderson et al. från 2000 och Brown et al. från 1999 har visat att även andra typer av lösliga fibrer, bland annat psyllium och pektin, sänker LDL-kolesterol samt total kolesterol (23, 24).

NNR 2012 rekommenderar även att delvis ersätta mättat fett med enkel- och fleromättade fetter då det kan sänka LDL-kolesterol. Enligt NNR 2012 bör fett bidra med 25–40 E%. Intaget av enkelomättat fett bör vara 10–20 E% och fleromättat fett 5–10 E%, varav omega-3 bör bidra med minst 1 E%. De rekommenderar även att begränsa intaget av mättat fett till max 10 E% (11). I en översiktsartikel av Kris-Etherton och Dietschy från 1997, om designkriterier för fettsyror effekt på riskfaktorer för KVS, fastställs det att förändringar i kolesterol orsakat av kostintervention stabiliseras inom mindre än fyra veckor (25).

Ytterligare en kost som har visat potential att sänka LDL-kolesterol är medelhavskosten. Enligt en studie av Fitó et al. från 2007 innebär en medelhavskost användning av olivolja och tomatsås, ökad konsumtion av grönsaker, nötter och fisk, utbyte av rött processat kött mot vitt kött och för alkoholkonsumenter; följa ett måttligt rödvinsintag. I studien av Fitó et al. delades studiedeltagarna in i tre grupper. Grupp ett fick en lågfettkost som var kontrollkosten, grupp två medelhavskost + jungfruolivolja och grupp tre medelhavskost + valnötter, hasselnötter och mandlar. Grupp två och tre var interventionerna. Studien visade en signifikant sänkning av LDL-kolesterol i båda interventionsgrupperna med medelhavskost jämfört med kontrollgruppen (26).

1.1.7 Valnötter

Valnötter är rikt på omega-3 och omega-6. Omega-3 utgörs av bland annat ALA, eikosapentaensära (EPA) och dokosahexaensära (DHA). Omega-6 utgörs av bland annat LA och arakidonsyra. En funktion omega-3 har är att minska blodets förmåga att levera sig vilket i sin tur minskar risken för blodpropp. Kroppen kan inte tillverka ALA själv och måste därför tillföras via kosten (11). Valnötter består främst av LA, men även av ALA och oljesyra i likvärdiga mängder. Valnötter innehåller även fenoler och polyfenoler som har starka antioxidativa och radikalavlägsnande egenskaper. Övrigt innehåll i valnötter är bland annat tokoferoler, fosfolipider, växtsteroler, sfingolipider, kolväten samt proteiner som arginin, glutaminsyra och asparaginsyror (27). Dock skiljer sig sammansättningen beroende på valnötssort (28).

I en studie av Hans Blonk et al. från 2008 delas orsakerna till växthuseffekten från koldioxid in i sex olika delar och utgör livscykeln för enskilda livsmedel. Dessa delar är lantbruk, bearbetning, transport, förpackning, distribution och detaljhandel. Gällande valnötter bidrog lantbruket till närmare 75% av koldioxidutsläppen i dess livscykel. I studien presenteras även påverkan av andra livsmedel på växthuseffekten genom koldioxidutsläpp vilket visar att valnötter har en lägre påverkan än bland annat ägg, cashewnötter, ost och Quorn (29).

1.2 Problemformulering

Högt LDL-kolesterol är en känd riskmarkör för KVS. Det finns rekommendationer från NNR 2012 att delvis ersätta mättat fett med och fleromättat fett då det har en positiv inverkan på LDL-kolesterol. Ett sätt skulle kunna vara att ersätta ett livsmedel rikt på mättat fett mot valnötter. En systematisk översiktsartikel av Banel och Hu från 2009 visade en signifikant

förbättring av LDL-kolesterol genom en hög konsumtion av valnötter jämfört med en kontrollgrupp utan valnötter. De studier som ingick inkluderade individer oavsett värden på serumlipider vid baseline (30). I dagens läge saknas en systematisk översiktsartikel som sammanställer evidensen för om valnötter har en sänkande effekt på ett högt LDL-kolesterol hos vuxna individer.

1.3 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att utvärdera evidensen för om ett högt LDL-kolesterol kan sänkas genom ett intag av valnötter.

1.4 Frågeställning

Har en valnötsrik kost en sänkande effekt på ett högt LDL-kolesterol hos vuxna individer jämfört med en kost utan valnötter?

2. Metod

En systematisk litteratursökning genomfördes och därefter utfördes en kvalitetsgranskning med hjälp av Statens beredning för medicinsk och social utvärderings (SBU) granskningsmall för randomiserade studier. De återstående studierna evidensgraderades enligt GRADE vilket gav underlag för att besvara frågeställningen i denna systematiska översiktsartikel.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

De inklusionskriterier som användes var randomiserade kontrollerade studier (RCT) publicerade på engelska eller svenska, originalartiklar, humanstudier, vuxna individer med LDL-kolesterol >3 mmol/L, intervention med valnötter, rapporterat värde för LDL-kolesterol vid baseline och efter avslutad period.

Exklusionskriterierna som användes var korttidsstudier (kortare än tre veckor), studier där deltagarna hade en signifikant viktminskning ($p < 0,05$) samt att interventionen inkluderade valnötter på annat sätt än i sin naturliga form, exempelvis genom valnötsolja, kött berikat med valnötspasta eller valnötextrakt i kapslar.

2.2 Datainsamlingsmetod

Sökorden valdes utifrån frågeställningen innan sökningarna inleddes. Första litteratursökningen gjordes i databasen PubMed och därefter gjordes en snarlikt sökning i databasen Scopus. I sökningarna ingick både MeSH-termer och fria sökord som var synonymer till MeSH-termerna. För exakta söktermer som användes se *Tabell 1*. Avgränsningar som användes i PubMed var Randomized Controlled Trial, humans, engelska och svenska. Avgränsningar som användes i Scopus var human, humans, engelska och svenska.

När författarna hittade en studie som stämde överens med kriterierna utfördes så kallad snowballing genom att författarna läste artiklar de fann via funktionen "Similar articles" på PubMed och sökte även i referenslistan för samtliga inkluderade artiklar. Referenslistan lästes också igenom i en systematisk översiktsartikel av Banel och Hu från 2009 som framkom från litteratursökningarna (30). Samtliga tillvägagångssätt användes för att försöka hitta ännu fler studier som var aktuella, men inga studier från snowballingen stämde överens med inklusions- och exklusionskriterierna. Författarna undersökte vilka sökord artiklarna hade använt för att vara säkra på att inget relevant sökord hade missats i sökningen.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökningen

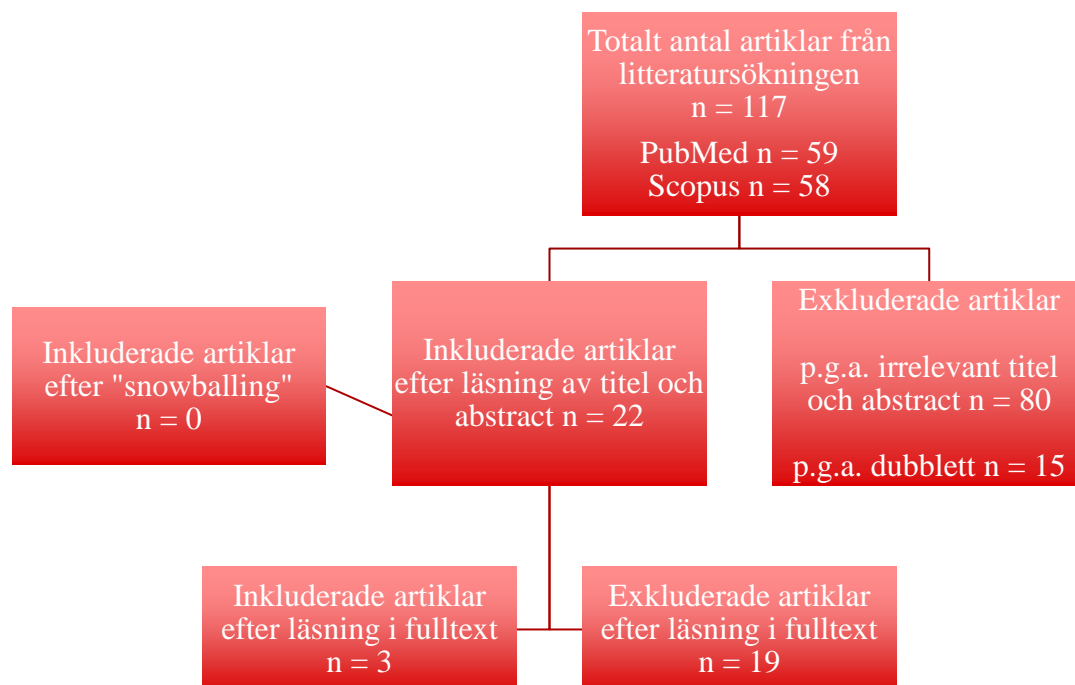
Sökning	1	2	3	Totalt antal studier:	
Databas	PubMed	Scopus	"Snowballing"		
Datum	18-03-19	18-03-20	18-03-21		
Sökning, fri sökning	("Juglandaceae" OR "walnut" OR "walnuts" OR "Juglans nigra" OR "Black Walnut" OR "Black Walnuts" OR "Walnut, Black" OR "Walnuts, Black" OR "Juglans regia" OR "English Walnut" OR "English Walnuts" OR "Walnut, English" OR "Walnuts, English" OR "Juglans regia" OR "Circassian walnut" OR "Circassian walnuts" OR "White walnut" OR "White walnuts" OR "Juglans cinerea" OR "Perisan walnut" OR "Perisan walnuts" OR "walnut tree" OR "California black walnut" OR "California black walnuts" OR "Juglans californica" OR "Butternut tree" OR "genus juglans") AND ("Glycerides" OR "Triacylglycerol" OR "Triacylglycerols" OR "Acylglycerols" OR "Acylglycerol" OR "triglycerides" OR "triglyceride" OR "Cholesterol" OR "Epicholesterol" OR "cholesterin" OR "LDL cholesterol" OR "Esters, Cholesterol" OR "Cholesteryl Esters" OR "Esters, Cholesteryl" OR "Lipoproteins" OR "Lipoprotein" OR "Circulating lipoproteins" OR "Lipoproteins, Circulating" OR "low-density lipoprotein" OR "LDL" OR "beta-lipoprotein" OR "Low Density Lipoprotein Cholesterol" OR "beta-Lipoprotein Cholesterol" OR "Cholesterol, beta-Lipoprotein" OR "beta Lipoprotein Cholesterol" OR "LDL Cholesterol" OR "Cholesteryl Linoleate, LDL" OR "LDL Cholesteryl Linoleate" OR "serum lipid" OR "Serum lipids" OR "hyperlipidemia" OR "hyperlipidaemia" OR "hyperlipemia" OR "hyperlipaemia" OR "plasma lipids" OR "plasma lipid" OR	(((TITLE-ABS-KEY ("Juglandaceae" OR "walnut" OR "walnuts" OR "Juglans nigra" OR "Black Walnut" OR "Black Walnuts" OR "Walnut, Black" OR "Walnuts, Black" OR "Juglans regia" OR "English Walnut" OR "English Walnuts" OR "Walnut, English" OR "Walnuts, English")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Juglans regia" OR "Circassian walnut" OR "Circassian walnuts" OR "White walnut" OR "White walnuts" OR "Juglans cinerea" OR "Perisan walnut" OR "Perisan walnuts" OR "walnut tree" OR "California black walnut" OR "California black walnuts")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Juglans californica" OR "Butternut tree" OR "genus juglans"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Glycerides" OR "Triacylglycerol" OR "Triacylglycerols" OR "Acylglycerols" OR "Acylglycerol" OR "triglycerides" OR "triglyceride" OR "Cholesterol" OR "Epicholesterol" OR "cholesterin" OR "LDL cholesterol" OR "Esters, Cholesterol" OR "Cholesteryl Esters"))) OR (TITLE-ABS-KEY ("Esters, Cholesteryl" OR "Lipoproteins" OR "Lipoprotein" OR "Circulating lipoproteins" OR "Lipoproteins, Circulating" OR "low-density lipoprotein" OR "LDL" OR "beta-lipoprotein" OR "Low Density Lipoprotein Cholesterol" OR "beta-Lipoprotein Cholesterol"))) OR (TITLE-ABS-KEY ("Cholesterol, beta-Lipoprotein" OR "beta Lipoprotein Cholesterol" OR "LDL Cholesterol" OR "Cholesteryl Linoleate, LDL" OR "LDL Cholesteryl Linoleate" OR "serum lipid" OR "Serum lipids" OR "hyperlipidemia" OR "hyperlipidaemia" OR "hyperlipemia"))) OR (TITLE-ABS-KEY ("hyperlipaemia" OR "plasma lipids" OR "plasma lipid" OR "Cholesterol, LDL/blood*" OR "Lipids/blood")))) AND (TITLE-			

	“Cholesterol, LDL/blood*” OR “Lipids/blood”	ABS-KEY (“RCT” OR “randomized controlled trial” OR “randomized controlled trials”))		
Avgränsningar	Randomized Controlled Trial, Humans, engelska, svenska	Human, humans, engelska, svenska		
Antal träffar	59	58	0	
Antal utvalda artiklar*	19	18 (15)	0	22
Referenser till utvalda artiklar*	31–49	(31–45) 50–52		31–52

* Dubletter redovisas inom parentes

2.3 Databearbetning

De två litteratursökningarna som utfördes resulterade i totalt 117 träffar, se *Figur 1*. Titel och abstract lästes individuellt av författarna på samtliga träffar. Efter gemensam diskussion exkluderades 95 artiklar, 80 stycken på grund av irrelevant titel och abstract och 15 stycken på grund av dubletter. De mest återkommande anledningarna till varför artiklar uteslöts var att interventionsgruppen fick valnötter i form av exempelvis olja eller pasta och att studien inte hade inklusionskriterie på LDL-kolesterol >3 mmol/L. Antalet artiklar som lästes översködligt i fulltext var 22 stycken då det inte framgick av titel och abstract om dessa mötte kriterierna. Även detta moment inleddes individuellt följt av gemensam diskussion. Av de 22 artiklarna exkluderades 19 stycken på grund av att de inte uppfyllde samtliga inklusions- och exklusionskriterier och totalt 3 studier inkluderades i granskningen.



Figur 1. Flödesschema över datainsamling och databearbetning

n = antalet artiklar

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Efter att datainsamlingen var slutförd granskades tre studiers kvalitet. Granskningen genomfördes med hjälp av “Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier” framtagen av SBU. Mallen användes för att utvärdera risken för selektions-, behandlings-, bedömnings-,

bortfalls-, rapporterings- och intressekonfliktbias. Riskerna för bias vägdes samman och resulterade i att studierna graderades till låg, medelhög eller hög studiekvalitet. För en mer nyanserad bedömning av studiernas kvalitet kunde de även graderas till låg-medelhög eller medelhög-hög. Studierna bedömdes först individuellt av författarna för att sedan gemensamt diskuteras och nå konsensus om rimlig slutbedömning. Ros et al. (45) bedömdes ha låg-medelhög studiekvalitet och inkluderades därför inte i GRADE.

Efter kvalitetsgranskningen vägdes de två återstående studierna samman med hjälp av mallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE". Mallen är utformad av Göteborgs universitet för utvärdering av risk för bias, överensstämmelse mellan studier, överförbarhet av resultat, precision av data samt risk för publikationsbias. RCT utgår från "hög evidensstyrka (++++)". Beroende på bedömningen kunde de nedgraderas till måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+) evidensstyrka. Evidensgraderingen utfördes först individuellt av författarna till denna systematiska översiktsartikel för att sedan gemensamt sammanvägas.

3. Resultat

Resultatet baseras på tre studier (34, 45, 48) som har kvalitetsgranskats. Två studier har tilldelats medelhög-hög studiekvalitet och en studie låg-medelhög studiekvalitet.

3.1 Enskilda studiers kvalitet

Damasceno et al., 2010: Crossover study of diets enriched with virgin olive oil, walnuts or almonds. Effects on lipids and other cardiovascular risk markers (34)

Syfte: Syftet med studien var att undersöka effekten på blodfetter samt oxidation- och inflammationsmarkörer för kardiovaskulär risk. Detta genom att ersätta 40% av fettets i en medelhavskost med jungfruolivolja, valnötter eller mandlar.

Studiedesign: En RCT med crossover-design utförd i Spanien.

Studiepopulation: Deltog i studien gjorde nio män och nio kvinnor med moderat hyperkolesterolemi utan symptom. Medelåldern för studiedeltagarna var 56±13 år. Inklusionskriterier var LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/L, TG $\leq 2,82$ mmol/L, ingen kronisk sjukdom eller sekundär hyperkolesterolemi samt ingen känd allergi mot nötter. Ingen av deltagarna genomgick hormonersättningsterapi eller åt vitaminsupplement eller mediciner som påverkade lipidmetabolism. Värdena vid baseline var i genomsnitt 5,08 mmol/L för LDL-kolesterol, 1,63 mmol/L för HDL-kolesterol, 3,2 för LDL/HDL och 1,36 mmol/L för TG.

Intervention: Samtliga av deltagarna åt först en medelhavskost i fyra veckor och därefter samlades värdena för baseline in. Efter att dessa fyra veckor hade passerat delades studien in i tre interventionsfaser som pågick i fyra veckor vardera. Deltagarna blev randomiserade till vilken interventionskost de skulle starta med och alla studiedeltagarna genomförde studiens tre interventioner i en ordningsföljd som var slumpartad. Det fanns ingen washout-period mellan de olika faserna. I alla tre interventionerna åt studiedeltagarna medelhavskost. Det som skiljde sig mellan grupperna var att de åt antingen 35–50 g jungfruolivolja per dag, 40–65 g valnötter per dag eller 50–75 g mandlar per dag. Mängden av varje specifikt livsmedel varierade då studien utgick från deltagarnas individuella energibehov. Valnötter bidrog med 22% av det totala energiintaget per dag och 40% av det totala fettintaget.

Datinsamling: Studiedeltagarna fick självrapportera sitt kostsintag vid baseline och under de tre interventionsperioderna genom tre dagars kostanamnes. Deltagarna lämnade blodprov

fastande både vid baseline och i slutet av varje intervention. Förändringar av fettsyror i plasma efter varje interventionsperiod användes som en biologisk markör för följsamhet. Följsamheten bedömdes vara god.

Resultat: Det skedde ingen förändring i kroppsvikt under studiens gång och det självrapporterade kostintaget visade god följsamhet till de givna kostråden. Jämfört med baselinekosten innehöll valnötsinterventionen mindre protein, mättat fett och kolesterol samt mer kolhydrater, fibrer och fleromättat fett. Det var en signifikant sänkning av LDL-kolesterol på -0,51 mmol/L (-10,8%) från baseline. Det visades även en signifikant sänkning av LDL/HDL på -0,4 (-12,5%) från baseline. Ingen signifikant skillnad sågs för HDL-kolesterol och TG i jämförelse med baseline. Då jungfruolivolja och mandlar inte ingår i frågeställningen i denna systematiska översiktsartikel redovisas endast resultat från dessa interventioner i *Tabell 2*, utan kompletterande text.

Studiekvalitet: Studien bedömdes ha låg risk för selektions-, bedömnings- och bortfallsbias. De två deltagarna som lämnade studien genomförde en respektive två interventionsperioder, men lämnade sedan då de tyckte att det var för krävande. Risken för behandlingsbias klassades som medelhög på grund av att studiedeltagarna inte var blindade och att det inte framgick av texten om behandlare/prövare var blindade. Följsamheten i grupperna var god. Risken för rapporteringsbias bedömdes också vara medelhög på grund av att studieprotokollet var publicerat retrospektivt samt att det inte framgick om biverkningar/komplikationer hade mätts på ett systematiskt sätt. Den bedömda risken för intressekonfliktbias klassades som medelhög-hög eftersom två av författarna hade bindningar då de erhållit forskningspengar från International Nut and Dried Fruit Foundation samt California Walnut Commission. Utöver detta nämns finansiär till studien, men det framkommer inte om denne haft en roll i studien. Det är oklart efter granskningen av studien om det föreligger risk för annan form av intressekonflikt. Baserat på kvalitetsgranskningen enligt SBU samt granskarnas gemensamma helhetsbedömning värderades studien till medelhög-hög kvalitet.

Zambón et al., 2000: Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial (48)

Syfte: Syftet med studien var att uppskatta effekten av en kost rik på valnötter jämfört med en kolesterolsänkande medelhavskost. Studien undersökte interventionkostens effekt på lipoproteiner och motståndet hos LDL-kolesterol för oxidering hos individer med hyperkolesterolemi.

Studiedesign: En RCT med crossover-design utförd i Spanien.

Studiepopulation: Totalt medverkade 55 personer i studien med medelåldern 56±11 år och av dessa fullföljde 49 personer. Av de 49 personerna var 23 kvinnor och 26 män och samtliga hade moderat hyperkolesterolemi. Inklusionskriterier var LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/L, TG $\leq 2,82$ mmol/L och inga tecken på alkohol-, tobak- eller drogmissbruk. Exklusionskriterier var diabetes mellitus, endokrina sjukdomar eller sjukdomar i lever, njure eller sköldkörtel samt intag av mediciner de senaste åtta veckorna som är kända för att påverka lipidmetabolism. Studiedeltagarna fick inte heller ha en känd allergi mot nötter och inte använda multivitamin eller vitamin E-tillskott. Personer vars förhöjda blodkolesterolnivåer hade en stark genetisk bas, såsom heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller familjekombinerade hyperlipidemi, uteslöts. Värdena vid baseline var i genomsnitt 5,05 mmol/L för LDL-kolesterol, 1,44 mmol/L för HDL-kolesterol, 3,6 för LDL/HDL och 1,54 mmol/L för TG.

Intervention: Varje studiedeltagare följde en kontrollkost och en interventionskost under sex veckor vardera. Ingen washout-period användes mellan perioderna. En vecka innan studien påbörjades fick deltagarna kostrådgivning av experter individuellt och i grupp och baselinevärden samlades in. Kosternas energiinnehåll var individuellt anpassade baserat på uppskattat energibehov. Kontrollkosten var en medelhavskost och bestod av naturliga råvaror. Inga nötter var tillåtna och rött kött och ägg skulle begränsas. Studiedeltagarna uppmuntrades till att äta grönsaker, fisk och olivolja för användning till matlagning. Interventionskosten liknade kontrollkosten, men valnötter ersatte delvis olivoljan samt annan mat rik på fett. Förpackningarna med den dagliga tilldelade mängden valnötter varierade mellan 41–56 g (8–11 valnötter), beroende på individens energibehov. Valnötter bidrog med 18% av det totala energiintaget per dag och 35% av det totala fettintaget. För att öka följsamheten i studien tilldelades varje familjeenhet ett paket med 1000 g valnötter i början av interventionsperioden.

Datinsamling: Patienterna besökte kliniken för ett medicinskt besök, intervju med dietist, antropometriska mätningar och blodprovstagningar vid två tillfällen under veckan innan studien började och även vid vecka fem och sex i var och en av de två interventionsperioderna. Följsamheten till kosterna i studien övervakades noggrant genom oanmälda 24-timmars kostanames under varje vecka via telefon under de två interventionsperioderna. Förändringar av fettsammansättningen av LDL-kolesterol användes som en biologisk markör för följsamhet. Även tomma valnötpaket räknades på kliniken. Följsamheten bedömdes vara 100%.

Resultat: Studiedeltagarnas kroppsvikt förblev stabil under interventionsperioden. Det självrapporterade kostintaget var likvärdigt med den planerade kosten. Studien visade en signifikant ($p < 0,001$) sänkning av LDL-kolesterol på $-0,57$ mmol/L ($-11,2\%$) från baseline. Det visades även en signifikant ($p < 0,05$) sänkning av TG på $-0,12$ mmol/L ($-7,8\%$). Ingen signifikant skillnad sågs för HDL-kolesterol. Det framgår inte av studien om sänkningen av LDL/HDL var signifikant. Då denna systematiska översiktsartikel inte undersöker medelhavskost redovisas endast resultatet från denna kontrollgrupp i *Tabell 2*. utan kompletterande text.

Studiekvalitet: Studien bedömdes ha låg risk för selektions- och bortfallsbias. Totalt lämnade sex personer studien. Fem fick lämna på grund av dålig följsamhet medan en lämnade på grund av att denna inte tolererade valnötterna. Risken för bedömningsbias klassades som låg-medelhög då författarna inte nämner om de som utvärderade resultat och utfall var blindade och opartiska. Även risken för rapporteringsbias bedömdes till låg-medelhög eftersom författarna hävdar att ett studieprotokoll har publicerats, men detta gick inte hitta. Det framgår heller inte av texten om biverkningar har mätts på ett systematiskt sätt. Risken för intressekonfliktbias klassades som låg-medelhög då det är oklart om det förelåg risk för intressekonflikt eftersom det inte nämns i texten. Behandlingsbias klassades som medelhög risk på grund av att studiedeltagarna inte var blindade och författarna inte nämner om behandlare/prövare var blindade. Följsamheten bland de kvarvarande deltagarna i studien var god. Baserat på kvalitetsgranskningen enligt SBU samt granskarnas kollektiva helhetsbedömning värderades studien till medelhög-hög kvalitet.

Ros et al., 2004: A Walnut Diet Improves Endothelial Function in Hypercholesterolemic Subjects. A Randomized Crossover Trial (45)

Syfte: Syftet med studien var att undersöka om ett intag av valnötter förbättrar kärlväggfunktionen hos patienter med hyperkolesterolemi jämfört med en medelhavskost.

Studiedesign: En RCT med crossover-design utförd i Spanien.

Studiepopulation: Deltog i studien gjorde tolv kvinnor och åtta män med moderat hyperkolesterolemi utan symptom. Medelåldern för studiedeltagarna var 55 (26–75 år). Inklusionskriterier var 25–75 år (efter menopaus för kvinnor), LDL-kolesterol $\geq 3,36$ mmol/L, TG $\leq 2,82$ mmol/L, frånvaro av kronisk sjukdom eller sekundär hyperkolesterolemi och ingen känd allergi mot nötter. Ingen av deltagarna genomgick hormonersättningsterapi eller åt vitaminsupplement eller mediciner som påverkade lipidmetabolism. Värdena vid baseline var i genomsnitt 4,75 mmol/L för LDL-kolesterol, 1,61 mmol/L för HDL-kolesterol, 3,09 för LDL/HDL och 1,39 mmol/L för TG.

Intervention: Samtliga av deltagarna åt först en medelhavskost i fyra veckor och därefter samlades värdena för baseline in. Efter att dessa fyra veckor hade passerat blev deltagarna randomiserade till att starta med antingen intervention- eller kontrollkost som pågick i fyra veckor vardera. Efter fyra veckor bytte deltagarna kost vilket betyder att alla genomförde både studiens intervention- och kontrollkost. Det fanns ingen washout-period mellan de olika faserna. Kontrollkosten var en medelhavskost som bestod av naturliga råvaror. Inga nötter var tillåtna och rött processat kött, feta mejeriprodukter och ägg skulle begränsas. Studiedeltagarna uppmuntrades att äta grönsaker och fisk. Interventionskosten liknade kontrollkosten, men valnötter ersatte delvis olivoljan samt annan mat rik på enkelomättat fett som exempelvis oliver och avokado. Förpackningarna med den dagliga tilldelade mängden valnötter varierade mellan 40–65 g (8–13 valnötter), beroende på individens energibehov. Valnötter bidrog med 18% av det totala energiintaget per dag och 32% av det totala fettintaget.

Datinsamling: Deltagarna lämnade blodprov fastande både vid baseline och i slutet av varje period. Följsamheten till kosterna i studien övervakades genom sju dagars kostanmänes, blodprovstagning av gammatokoferol som fungerade som en biologisk markör för följsamhet samt insamling av tomma förpackningar. Följsamheten var 100%.

Resultat: Ingen förändring i kroppsvikt skedde under studiens gång och det självrapporterade kostintaget var likvärdigt med de planerade kosterna. Studien visade en sänkning av LDL-kolesterol på $-0,42$ mmol/L ($-8,8\%$) från baseline. HDL-kolesterol sänktes med $-0,04$ mmol/L ($-2,5\%$), LDL/HDL sänktes med $-0,18$ mmol/L ($-5,8\%$) och TG ökade med $+0,04$ mmol/L ($+2,9\%$) från baseline. Det framgår dock inte om någon av nämnda förändringar var signifikanta.

Studiekvalitet: Studien bedömdes ha medelhög-hög risk för selektionsbias då studien var RCT, men metoden för randomisering inte nämndes. Risken för behandlingsbias bedömdes medelhög då studiedeltagarna inte var blindade samt att det var oklart om behandlare/prövare var blindade. Den bedömda risken för bedömningsbias var låg-medelhög då det är oklart om de som utvärderade resultatet var blindade och de som utvärderade utfallet var opartiska. Dock var effektmåttet okänsligt för bedömningsbias. Risken för bortfallsbias bedömdes låg då endast en person föll bort vilket motsvarar 5%. Gällande rapporteringsbias bedömdes risken till medelhög-hög då det var oklart om det fanns ett i förväg publicerat studieprotokoll, vilka effektmått som var primära respektive sekundära samt om biverkningar/komplikationer mätts på ett systematiskt sätt. Den bedömda risken för intressekonfliktbias klassades som medelhög-hög eftersom det var oklarheter kring intressekonflikter och finansiering.

Tabell 2. Beskrivning av studier

	Damasceno et al., 2010, Spanien (34)	Zambón et al., 2000, Spanien (48)	Ros et al., 2004, Spanien (45)
Studie-design	RCT crossover-design	RCT crossover-design	RCT crossover-design
Studie-population	Kv/M: 9/9 Ålder: 56±13 Moderat hyperkolesterolemi	Kv/M: 23/26 Ålder: 56±11 (vid baseline, innan avhopp) Moderat hyperkolesterolemi	Kv/M: 12/8 Ålder: 55 (26–75 år) Moderat hyperkolesterolemi
Intervention	Samtliga: 4 veckor av medelhavskost innan baseline data, 4 veckor/kost + medelhavskost. Kost 1: Jungfruolivolja (35-50 g/dag) ❖ Kost 2: Spanska valnötter (40-65 g/dag) ❖ (22 E%) Kost 3: Spanska mandlar (50-75 g/dag) ❖	I: Medelhavskost + valnötter (41–56 g/dag) ❖ i 6 veckor (18 E%) K: Medelhavskost i 6 veckor	Samtliga: 4 veckor av medelhavskost innan baseline data. I: Medelhavskost + valnötter (40-65 g/dag) ❖ i 4 veckor (18 E%) K: Medelhavskost i 4 veckor
LDL-kolesterol mmol/L (Effektmått)	Kost 1: Baseline: 5,08 (4,74-5,36)* Förändring: -0,37 (-7,3%) Slutvärde: 4,71 (4,25-4,87)* Kost 2: Baseline: 5,08 (4,74-5,36)* Förändring: -0,55 (-10,8%) Slutvärde: 4,53 (4,22-4,87)* Kost 3: Baseline: 5,08 (4,74-5,36)* Förändring: -0,68 (-13,4%) Slutvärde: 4,40 (4,12-4,84)* p-värde mellan kost 2 och baseline = <0,05 p-värde mellan kosterna = 0,001	I: Baseline: 5,05±0,77 Förändring: -0,57 (-11,3%) Slutvärde: 4,48±0,77 K: Baseline: 5,05±0,77 Förändring: -0,28 (-5,5%) Slutvärde: 4,77±0,64 p-värde mellan I och baseline = <0,001 p-värde mellan I och K = <0,001 KI mellan I och K = (-0,41 - -0,15) Procentuell förändring I jämfört med K = -5,9 %	I: Baseline: 4,75±0,62 Förändring: -0,42 (-8,8%) Slutvärde: 4,33±0,47 K: Baseline: 4,75±0,62 Förändring: -0,11 (-2,3%) Slutvärde: 4,64±0,46 p-värde mellan I och K = 0,010 Procentuell förändring I jämfört med K = -6,4±10,0%
HDL-kolesterol mmol/L	Kost 1: Baseline: 1,63 (1,35-1,86)* Förändring: -0,02 (-1,2%) Slutvärde: 1,61 (1,37-1,94)* Kost 2: Baseline: 1,63 (1,35-1,86)* Förändring: -0,02 (-1,2%) Slutvärde: 1,61 (1,35-1,94)* Kost 3: Baseline: 1,63 (1,35-1,86)* Förändring: -0,02 (-1,2%) Slutvärde: 1,61 (1,40-1,86)* p-värde mellan kost 2 och baseline = >0,05 p-värde mellan kosterna = 0,364	I: Baseline: 1,44±0,33 Förändring: -0,02 (-1,4%) Slutvärde: 1,42±0,36 K: Baseline: 1,44±0,33 Förändring: -0,07 (-4,9%) Slutvärde: 1,37±0,31 p-värde mellan I och baseline = >0,05 p-värde mellan I och K = 0,134 KI mellan I och K = (0,10 - -0,01) Procentuell förändring I jämfört med K = +3,2%	I: Baseline: 1,61±0,41 Förändring: -0,04 (-2,5%) Slutvärde: 1,57±0,44 K: Baseline: 1,61±0,41 Förändring: -0,02 (-1,2%) Slutvärde: 1,59±0,40 p-värde mellan I och K = >0,1
LDL/HDL	Kost 1: Baseline: 3,2 (2,7-3,6)* Förändring: -0,1 (-3,1%)	I: Baseline: 3,6±1,1 Förändring: -0,2 (-5,6%)	I: Baseline: 3,09±0,74 Förändring: -0,18 (-5,8%)

	<p>Slutvärde: 3,1 (2,3-3,4)* Kost 2: Baseline: 3,2 (2,7-3,6)* Förändring: -0,4 (-12,5%) Slutvärde: 2,8 (2,4-3,3)* Kost 3: Baseline: 3,2 (2,7-3,6)* Förändring: -0,3 (-9,4%) Slutvärde: 2,9 (2,3-3,2)*</p> <p>p-värde mellan kost 2 och baseline = <0,05 p-värde mellan kosterna = 0,005</p>	<p>Slutvärde: 3,4±1,0 K: Baseline: 3,6±1,1 Förändring: +0,1 (+2,8%) Slutvärde: 3,7±1,0</p> <p>p-värde mellan I och K = <0,001 KI mellan I och K = (-0,5- -0,1) Procentuell förändring I jämfört med K = -8%</p>	<p>Slutvärde: 2,91±0,68 K: Baseline: 3,09±0,74 Förändring: -0,01 (-0,3%) Slutvärde: 3,08±0,78</p> <p>p-värde mellan I och K = 0,061</p>
Triglycerider mmol/L	<p>Kost 1: Baseline: 1,36 (0,84-1,89)* Förändring: -0,14 (-10,3%) Slutvärde: 1,22 (1,87-1,57)* Kost 2: Baseline: 1,36 (0,84-1,89)* Förändring: -0,23 (-16,9%) Slutvärde: 1,13 (0,77-1,44)* Kost 3: Baseline: 1,36 (0,84-1,89)* Förändring: -0,15 (-11,0%) Slutvärde: 1,21 (0,87-1,69)*</p> <p>p-värde mellan kost 2 och baseline = >0,05 p-värde mellan kosterna = 0,121</p>	<p>I: Baseline: 1,54±0,48 Förändring: -0,12 (-7,8%) Slutvärde: 1,42±0,50 K: Baseline: 1,54±0,48 Förändring: -0,03 (-1,9%) Slutvärde: 1,51±0,50</p> <p>p-värde mellan I och baseline = <0,05 p-värde mellan I och K = 0,103 KI mellan I och K = (-0,20-0,02) Procentuell förändring I jämfört med K = -6,1%</p>	<p>I: Baseline: 1,39±0,59 Förändring: +0,04 (+2,9%) Slutvärde: 1,43±0,77 K: Baseline: 1,39±0,59 Förändring: -0,07 (-0,05%) Slutvärde: 1,32±0,64</p> <p>p-värde mellan I och K = >0,1</p>
Bortfall, följsamhet	<p>Bortfall: 2 av 20 = 10% Följsamheten var god</p>	<p>Bortfall: 6 av 55 = 10,9% Följsamheten var 100%</p>	<p>Bortfall: 1 av 21 = 4,8% Följsamheten var 100%</p>
Studiekvalitet	Medelhög-hög	Medelhög-hög	Låg-medelhög

* = Median (interquartilavstånd)

❖ = Beroende på individuellt energibehov

I = Interventionsgrupp

K = Kontrollgrupp

KI = Konfidensintervall 95%

Kv = Kvinnor

M = Män

p-värde = <0,05 betyder en signifikant skillnad

SD = Standardavvikelse

3.2 Evidensgradering

Ros et al. (45) inkluderades inte i GRADE då den bedömdes ha låg-medelhög studiekvalitet. De återstående två studierna, Damasceno et al. (34) och Zambón et al. (48), sammanvägdes och evidensstyrkan av de två inkluderade studierna presenteras nedan i *Tabell 3*. Båda studierna var RCT vilket innebar att de utgick från "hög evidensstyrka (++++)".

De två studierna (34, 48) var likartade på många sätt. Båda studierna (34, 48) hade crossover-design vilket kräver ett färre antal studiedeltagare än parallellgruppsjämförelse (53). Ingen av studierna (34, 48) hade några allvarliga kvalitetsbrister i underlaget eller stora risker för bias då studierna bedömts med medelhög-hög kvalitet. Trots att den interna validiteten hade vissa

begränsningar på grund av att studierna inte var blindade och att det fanns oklarheter kring studieprotokoll samt intressekonflikt, var det inte tillräckligt för att nedgradera. Det fanns inga problem med överensstämmelsen mellan studierna gällande resultat, studiepopulation, interventionens upplägg och forskningsgruppens sammansättning. Dessutom visade båda studierna en signifikant sänkning av LDL-kolesterol. Det bedömdes inte finnas någon osäkerhet gällande överförbarhet då effektmåttet och jämförelsemetoden var relevanta, uppföljningstiden var adekvat och resultatet anses överförbart till svensk praxis. Det fanns inga problem med precision då ingen skillnad fanns mellan värdena vid baseline. Endast en författare återkom i båda studierna och därför bedömdes det inte finnas några problem med publikationsbias.

Det gjordes en sammanvägning av summan av smärre brister vilket inte resulterade i nedgradering av den totala evidensstyrkan. Detta ledde till att den slutliga evidensstyrkan bedömdes vara hög (++++), se *Tabell 3*.

Tabell 3. Evidensstyrka

	LDL-kolesterol
Antal studier:	2
Risk för bias:	Vissa begränsningar
Överensstämmelse:	Inga problem
Överförbarhet:	Ingen osäkerhet
Precision:	Inga problem
Publikationsbias:	Inga problem
Nedgradering et steg av sammanlagda smärre brister (?):	Nej (0)
Evidensstyrka:	Hög (++++)

4. Diskussion

Tre RCT (34, 45, 48) har kvalitetsgranskats och två av dessa (34, 48) har evidensgraderats i denna systematiska översiktsartikel. Syftet var att undersöka om det finns underlag att rekommendera valnötter till individer i syfte att sänka deras höga LDL-kolesterol. Evidensstyrkan bedömdes vara hög (++++) för att en valnötsrik kost sänker ett högt LDL-kolesterol inom sex veckor hos vuxna individer jämfört med en kost utan valnötter.

4.1 Metoddiskussion

Inklusionskriteriet LDL-kolesterol >3 mmol/L valdes på grund av att risken för KVS ökar över detta värde (15). Både män och kvinnor ingick i de inkluderade studierna vilket ökar överförbarheten samt innebär att ett jämställt perspektiv beaktas. Intervention med valnötter valdes som inklusionskriterie på grund av att det är mer tillgängligt för den generella befolkningen än exempelvis valnötsolja, kött berikat med valnötspasta och valnötsextrakt i kapslar som var exklusionskriterier. Dessutom är kunskapen ännu begränsad rörande vilken eller vilka komponenter i valnötter som har en kolesterolsänkande effekt (27). Anledningen till att studier kortare än tre veckor uteslöts var för att säkerhetsställa att kolesterolvärdena skulle hinna förändras och stabiliseras (25). Studier där deltagarna hade en signifikant viktminskning ($p < 0,05$) uteslöts då en viktminskning kan sänka LDL-kolesterol och därmed utgöra en felkälla (54).

På grund av att det finns evidens för att högt LDL-kolesterol är den största riskfaktorn för utveckling av ateroskleros (13) och därmed KVS (18) valde författarna till denna systematiska översiktsartikel att fokusera på LDL-kolesterol som effektmått.

Litteratursökning utfördes i två databaser, PubMed och Scopus, för att minimera risken för att relevanta studier inte skulle upptäckas. Ett stort antal MeSH-termer och fria sökord användes för att bredda sökningarna vilket är en styrka i denna systematiska översiktsartikel. En annan styrka är att författarna utförde snowballing genom tre olika tillvägagångssätt.

Genomläsningen av titel och abstract från litteratursökningarna samt den överskådliga läsningen i fulltext utfördes individuellt av författarna för att minimera risken för ogrundad uteslutning. Risken att studier uteslöts på felaktiga grunder är liten då titel och abstract lästes på samtliga träffar. Tillvägagångssättet är en styrka med denna systematiska översiktsartikel då det är praxis att inledningsvis exkludera enbart genom titelgranskning.

Granskningarna av studiernas relevans och kvalitet samt evidensgradering genomfördes först individuellt av författarna för att sedan gemensamt diskuteras. Den individuella granskningen och evidensgraderingen gjordes för att nå konsensus om slutbedömning utan att författarna skulle påverka varandras tolkningar. En svaghet i bedömningen är författarnas begränsade erfarenhet av artikelgranskning och evidensgradering och det kan ha påverkat slutresultatet. För att bibehålla en konsekvent bedömning av samtliga studier fördes en diskussion kring varje sektion i mallarna genom hela processen. En styrka är dock att granskningen genomfördes med validerade metoder för kvalitetsgranskning och evidensgradering, genom SBU:s granskningsmall samt GRADE framtagen av Göteborgs universitet. Ingen av författarna till denna systematiska översiktsartikel anger någon intressekonflikt.

4.2 Resultatdiskussion

4.2.1 Studiepopulation

Totalt deltog 67 individer i de båda studierna (34, 48). Medelåldern bland deltagarna är liknande; Damasceno et al. 56 ± 13 år jämfört med Zambón et al. 56 ± 11 år. I Damasceno et al. är 50% av studiedeltagarna kvinnor respektive 50% män och i Zambón et al. är 47% kvinnor och 53% män. Den sammanslagna populationen av de två studierna är 48% kvinnor respektive 52% män vilket bedöms vara en tillräckligt jämn fördelning för att inte ha en påverkan på resultatet. I båda studierna inkluderas både kvinnor och män vilket är positivt ur ett jämförbart perspektiv samt ökar överförbarheten. Då båda studierna (34, 48) har crossover-design finns ingen kontrollgrupp att jämföra baselinevärdena mot. LDL-kolesterol skiljer sig inte vid baseline mellan studierna vilket gör tolkning av resultatet säkrare.

Damasceno et al. har en liten studiepopulation vilket ökar risken för att resultatet kan bli falskt positivt eller falskt negativt. Dock minskar risken då en crossover-design medför att ett färre antal deltagare krävs gentemot parallellgruppsjämförelse för att utvärdera en effekt (53). Orsakerna till bortfallen redovisas i båda studierna. Fem personer fick lämna studien i Zambón et al. på grund av dålig följsamhet. Det är positivt då icke-följsamma deltagare annars kan bidra till ett resultat som kan bli missvisande. Författarna till studien definierar dock inte vad dålig följsamhet innebär.

4.2.2 Studiemetod och design

Båda studierna (34, 48) är randomiserade, men studiedeltagarna är inte blindade. Det finns svårigheter med att blinda kostinterventioner med livsmedel då deltagarna kan se vilken mat de äter. Supplementering underlättar blindning vilket hade fungerat bättre om interventionen var exempelvis valnötsoolja eller valnötsextrakt i kapslar. Det framgår inte om

behandlare/prövare är blindade vilket medför en svaghet då de teoretiskt sett kan påverka bedömningen. Detta bör dock inte ha inverkat på resultatet då det valda effektmåttet är objektivt och därmed okänsligt för bedömningsbias. En styrka med denna systematiska översiktsartikel är att mätmetoderna som har använts i båda studierna är validerade.

Det anses som en styrka att båda studierna har crossover-design då deltagarna är sina egna kontroller. Detta medför att den individuella variationen i resultatet minskar. En risk som denna studiedesign medför är att det ibland kan krävas en washout-period för att resultatet inte ska föras över till nästa interventionsperiod. För de ingående studierna (34, 48) i denna systematiska översiktsartikel är detta dock inte aktuellt då det valda effektmåttet stabiliseras inom fyra veckor (25).

En skillnad mellan studierna är att Damasceno et al. (34) har en standardiserad period då alla studiedeltagare åt medelhavskost under fyra veckor innan baselinevärden samlades in. Zambón et al. har däremot endast en vecka av kostrådgivning och under denna vecka samlades även baselinevärdena in. Då det finns en tidsskillnad på tre veckor för stabiliseringsperioden medför det en osäkerhet i att jämföra baselinevärdena mellan studierna. Båda studierna använde sig av medelhavskost med valnötter i tillägg vilket medför att jämförbarheten och överensstämmelsen ökar. I Damasceno et al. är valnötterna från Spanien medan valnötternas ursprung inte nämns i Zambón et al. Om valnötternas ursprung skiljer sig åt skulle detta kunna vara en förklaring till effektskillnaderna mellan studierna då sammansättningen mellan olika valnötssorter skiljer sig åt (28). Dosen på valnötterna är anpassat till studiedeltagarnas individuella energibehov vilket minskar risken för viktförändring. En skillnad mellan studierna är att valnötterna i Damasceno et al. bidrar med ett högre fett- och energiintag än i Zambón et al. Ytterligare en skillnad mellan studierna är längden på interventionen då Zambón et al. pågår i två veckor längre vilket skulle kunna tänkas påverka storleken av resultatet. En intressant aspekt är om det hade blivit en liknande effekt på färre veckor eller om effekten hade blivit större om båda studierna pågått under en längre period.

Följsamheten är god i båda studierna. Studiedesignen, en poliklinisk crossover, utgör svårigheter med att säkerställa följsamhet då studiedeltagarna utför interventionen i sin hemmiljö. Studierna har försökt främja följsamheten genom flertalet åtgärder. Dessa åtgärder skulle både kunna öka följsamheten bland studiedeltagarna, men även identifiera de som inte är följsamma.

4.2.3 Kvalitetsbedömning och evidensgradering

Efter kvalitetsgranskningen kvarstod två studier med medelhög-hög studiekvalitet då de var väl genomförda. Ros et al. (45) uteslöts på grund av låg-medelhög kvalitet och författarna uppfattade att den hade tillräckligt många brister för att inte inkluderas i den slutliga evidensgraderingen. För de två kvarstående studierna (34, 48) finns vissa begränsningar med risk för bias som tidigare nämnts i resultatet under rubriken 3.2 *Evidensgradering*. Varken studiedeltagarna eller behandlare/prövare är blindade i någon av studierna, men detta väger inte särskilt tungt då effektmåttet är okänsligt för bedömningsbias. Oklarheterna kring de prospektiva studieprotokollen medför att det inte går att bedöma om ändringar gjorts under studiens gång.

Då båda studierna (34, 48) visade en signifikant sänkning av LDL-kolesterol som nästintill var lika stor medför det att slutsatsen blir densamma i båda studierna och därmed även i den

sammanvägda bedömningen. Den uteslutna studien (45) hade en liknande sänkning av LDL-kolesterol.

Det bedöms inte finnas någon osäkerhet gällande överförbarhet. En fördel är att båda studierna (34, 48) är utförda i Europa vilket ökar överförbarheten till den svenska populationen. Dessutom inkluderas både kvinnor och män i ett brett åldersspann i båda studierna vilket gör att slutsatsen kan appliceras på båda könen i varierande åldrar. Då båda studierna har medelhavskost som bas finns en risk för att denna har inverkat på resultatet då denna kost kan sänka LDL-kolesterol (26). Det hade varit intressant att se en liknande studie fast med en annan bakgrundskost, exempelvis NNR-kost för att se om resultaten skulle skilja sig åt. Dock har medelhavskosten och NNR många likheter vilket gör att författarna till denna systematiska översiktsartikel ifrågasätter om resultaten skulle skilja sig nämnvärt.

Studierna visar en signifikant sänkning av LDL-kolesterol av 40–65 g ($\approx 1-1,5$ dl) valnötter per dag beroende på studiedeltagarnas individuella energibehov. Då valnötter kan ingå i många olika maträtter, men även ätas i sin rena form anses det vara en rimlig konsumtionsmängd per dag. Valnötter finns dessutom tillgängligt i de flesta livsmedelsbutiker i Sverige. Som tidigare nämnt rekommenderar NNR 2012 att delvis byta ut mättat fett mot enkel- och fleromättade fetter (11). I praktiken skulle detta kunna innebära att byta ut exempelvis 50 g mjölkchoklad (35% fett), 120 g gräddglass (15% fett) eller 80 g getost (25% fett) mot 40 g valnötter då de föreslagna mängderna har samma energiinnehåll.

Sänkningen av LDL-kolesterol är endast -11% (34, 48) i jämförelse med -38% sänkning med statiner enligt Pedersen et al. (19). Huruvida sänkningen med valnötter är relevant och av värde för individer jämfört med statiner är betydelsefullt att diskutera. Det är viktigt att komma ihåg att alla individer inte är positivt inställda till läkemedelsbehandling av olika orsaker som exempelvis biverkningar och då kan en nutritionsbehandling med valnötter vara värdefull. En intressant aspekt är om en större sänkning av LDL-kolesterol går att uppnå med statinbehandling i kombination med en kost rik på valnötter.

Det anses inte finnas några problem med publikationsbias då endast en författare återkommer i båda studierna. Detta minskar risken för eventuella intressekonflikter.

4.3 Mänskliga rättigheter och etiska aspekter

Enligt FN:s konventioner om mänskliga rättigheter, artikel nummer 25, har alla individer rätt till en levnadsstandard tillräcklig för den egna hälsan och välbefinnande, inklusive mat och hälsovård (55). Socialstyrelsen menar att varje individ är expert på upplevelsen av sin egen ohälsa och har den bästa kännedomen om sin egen kropp och situation. Alla patienter har rätt att vara delaktig i sin egen vård, men är samtidigt i behov av kompetensen från vårdpersonal för att kunna vara självbestämmande (56). Om en patient upplever att ett läkemedels eventuella biverkningar försämrar livskvaliteten kan detta inskränka på rätten till hälsa. Denna bör då ha rätten att välja en alternativ behandling, exempelvis en nutritionsbehandling med valnötter.

4.4 Hållbar utveckling

Det är svårt att värdera valnötter mot läkemedel beträffande grad av miljöpåverkan då det saknas siffror som går att jämföra. I jämförelse med vissa andra livsmedel bidrar valnötter till lägre koldioxidutsläpp. I andra jämförelser, till exempel mjölk, bidrar valnötter till drygt dubbelt så mycket koldioxidutsläpp per ton (29). Här blir dock mängden en viktig aspekt då

valnötter i regel konsumeras i en mindre mängd än mjölk. Hur ofta ett livsmedel konsumeras samt hur den övriga kosten påverkar miljön är viktiga aspekter att ta hänsyn till då det är helheten som räknas och inte enskilda livsmedel.

Genom att angripa livsstilsrelaterade riskfaktorer för KVS kan många kardiovaskulära händelser undvikas (10). Detta skulle kunna reducera de samhällsekonomiska kostnaderna (5) samt leda till hälsomässiga vinster av värde för individen.

4.5 Slutsats

Denna systematiska översiktsartikel visar hög evidens (++++) för att ett högt LDL-kolesterol hos vuxna individer sänks inom sex veckor genom att äta en valnötsrik kost jämfört med en kost utan valnötter. Den höga evidensstyrkan (++++) ger motiv för dietister och annan vårdpersonal att rekommendera en kost rik på valnötter där de bidrar med 18–22% av det totala energiintaget. Detta innebär 40–41 g valnötter per dag för en individ med ett energibehov på 1600 kcal per dag.

I jämförelse med statiner har valnötter en mindre sänkning av högt LDL-kolesterol, men trots detta kan sänkningen vara av värde för individen av andra orsaker.

Det behövs långtidsstudier för att kunna uttala sig om vilken effekt valnötter har på individer med högt LDL-kolesterol på längre sikt än enbart sex veckor. Utifrån den evidens som finns idag går det därför inte att uttala sig om valnötter skulle kunna vara en livslång behandling mot högt LDL-kolesterol.

5. Referenser

1. Livsmedelsverket. Sök näringsinnehåll [Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket; 2017 [uppdaterad 2017-12-15; citerad 2018-03-30]. Hämtad från: <http://www7.slv.se/SokNaringsinnehall/Home/FoodDetails/1576#>
2. Schwab U, Lauritzen L, Tholstrup T, Haldorssoni T, Riserus U, Uusitupa M, et al. Effect of the amount and type of dietary fat on cardiometabolic risk factors and risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular diseases, and cancer: a systematic review. *Food & nutrition research*. 2014;58:1-26.
3. World Health Organization. Cardiovascular disease [Internet]. World Health Organization; c2018 [citerad 2018-03-26]. Hämtad från: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/world-heart-day-2017/en/
4. Socialstyrelsen. Statistik om dödsorsaker 2016 [Internet]. Socialstyrelsen; 2017. Hälsa och sjukvård; 1 400-3511. [citerad 26 mars 2018]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20668/2017-9-10.pdf>
5. Steen Carlsson K, Persson U. Kostnader för hjärt-kärlsjukdom år 2010 [Internet]. Lund; Institutet för Hälsa- och Sjukvårdsekonomi; 2012. IHE Rapport 2012:1; 1651-7598. [citerad 2 maj 2018]. Hämtad från: http://ihe.se/wp-content/uploads/2017/10/IHE-RAPPORT-2012_1.pdf
6. Lundqvist A, Andersson E, Steen Carlsson K. Kostnader för cancer i Sverige idag och år 2040 [Internet]. Lund; Institutet för Hälsa- och Sjukvårdsekonomi; 2016. IHE Rapport 2016:1; 1651-7598. [citerad 2 maj 2018]. Hämtad från: http://ihe.se/wp-content/uploads/2016/05/IHE-Rapport-2016_1_.pdf
7. Steen Carlsson K, Andersson E, Lundqvist A, Willis M. Påverkbara kostnader för typ 2-diabetes år 2020 och år 2030 i Sverige [Internet]. Lund; Institutet för Hälsa- och Sjukvårdsekonomi; 2015. IHE Rapport 2015:1; 1651-7598. [citerad 2 maj 2018]. Hämtad från: http://ihe.se/wp-content/uploads/2017/10/IHE-Rapport_2015_1.pdf
8. World Health Organization. Definition of cardiovascular diseases [Internet]. World Health Organization; c2018 [citerad 2018-04-04]. Hämtad från: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/cardiovascular-diseases2/definition-of-cardiovascular-diseases>
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-81.
10. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. World Health Organization; 2015 [citerad 2018-03-26]. Hämtad från: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
11. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012: Integrating Nutrition and Physical Activity [Internet]. 5th ed. Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014. [citerad 28 mars 2018]. Hämtad från: <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>
12. Livsmedelsverket. Fett [Internet]. Livsmedelsverket [uppdaterad 2018-01-25; citerad 2018-03-26]. Hämtad från: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/fett>
13. Insull W, Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *The American journal of medicine*. 2009;122(1A):3-14.
14. Läkemedelsverket. Behandlingsrekommendation: Behandling av hyperlipidemi [Internet]. Läkemedelsverket [okänt år]. [citerad 28 mars 2018]. Hämtad från:

- https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/hyperlipidemi_1999.pdf
15. Läkemedelsverket. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – bakgrundsdokumentation [Internet]. Läkemedelsverket; 2014. [28 mars 2018]. Hämtad från: [https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att forebygga aterosklerotisk hjart-karlsjukdom med%20 lakemedel bakgrundsdokumentation.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/behandlingsrekommendationer/Att_forebygga_aterosklerotisk_hjart-karlsjukdom_med%20lakemedel_bakgrundsdokumentation.pdf)
 16. Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *The American journal of medicine*. 1998;105(1a):48–57.
 17. Hulting J, Martinsson A. Hyperlipidemi [Internet]. Stockholms läns landsting; 2000 [uppdaterad 2018-04; citerad 2018-05-03]. Hämtad från: <http://www.viss.nu/Handlaggning/Vardprogram/Hjart-karlsystemet/Hyperlipidemi/>
 18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
 19. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghfelt T, Faergeman O, Thorgeirsson G, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Atherosclerosis Supplements*. 2004;5(3):81-7.
 20. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.
 21. Naturvårdsverket. Etappmål för begränsad klimatpåverkan [Internet]. Naturvårdsverket; 2018. Naturvårdsverket rapport; 6804. [citerad 19 april 2018]. Hämtad från: https://www.miljomal.se/Global/24_las_mer/rapporter/malansvariga_myndigheter/2018/e-tappmalen-2018.pdf
 22. Sood N, Baker WL, Coleman CI. Effect of glucomannan on plasma lipid and glucose concentrations, body weight, and blood pressure: systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(4):1167-75.
 23. Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, Altringer LA, Jerdack GR, Hengehold DA, et al. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: meta-analysis of 8 controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(2):472-9.
 24. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 1999;69(1):30-42.
 25. Kris-Etherton PM, Dietschy J. Design criteria for studies examining individual fatty acid effects on cardiovascular disease risk factors: human and animal studies. *The American journal of clinical nutrition*. 1997;65(5):1590-6.
 26. Fitó M, Guxens M, Corella D, Sáez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2007;167(11):1195-203.
 27. Martínez ML, Labuckas DO, Lamarque AL, Maestri DM. Walnut (*Juglans regia* L.): genetic resources, chemistry, by-products. *Journal of the science of food and agriculture*. 2010;90(12):1959-67.
 28. Pereira JA, Oliveira I, Sousa A, Ferreira IC, Bento A, Estevinho L. Bioactive properties and chemical composition of six walnut (*Juglans regia* L.) cultivars. *Food and chemical toxicology*. 2008;46(6):2103-11.
 29. Blonk H, Kool A, Luske B, de Waart S. Environmental effects of protein-rich food products in the Netherlands: Consequences of animal protein substitutes. [Internet] 2008 [citerad 23 april 2018]:1-19. Hämtad från:

<http://www.bokiluske.com/publications/2008%20English%20summary%20protein-rich%20products.pdf>

30. Banel DK, Hu FB. Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;90(1):56–63.
31. Berryman CE, Grieger JA, West SG, Chen CY, Blumberg JB, Rothblat GH, et al. Acute consumption of walnuts and walnut components differentially affect postprandial lipemia, endothelial function, oxidative stress, and cholesterol efflux in humans with mild hypercholesterolemia. *The Journal of nutrition*. 2013;143(6):788–94.
32. Katz DL, Davidhi A, Ma Y, Kavak Y, Bifulco L, Njike VY. Effects of walnuts on endothelial function in overweight adults with visceral obesity: a randomized, controlled, crossover trial. *Journal of the American College of Nutrition*. 2012;31(6):415-23.
33. Wu H, Pan A, Yu Z, Qi Q, Lu L, Zhang G, et al. Lifestyle counseling and supplementation with flaxseed or walnuts influence the management of metabolic syndrome. *The Journal of nutrition*. 2010;140(11):1937-42.
34. Damasceno NR, Pérez-Heras A, Serra M, Cofán M, Sala-Vila A, Salas-Salvadó J, et al. Crossover study of diets enriched with virgin olive oil, walnuts or almonds. Effects on lipids and other cardiovascular risk markers. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*. 2011;21(1):14-20.
35. Torabian S, Haddad E, Cordero-MacIntyre Z, Tanzman J, Fernandez ML, Sabate J. Long-term walnut supplementation without dietary advice induces favorable serum lipid changes in free-living individuals. *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(3):274–9.
36. McKay DL, Chen CY, Yeum KJ, Matthan NR, Lichtenstein AH, Blumberg JB. Chronic and acute effects of walnuts on antioxidant capacity and nutritional status in humans: a randomized, cross-over pilot study. *Nutrition journal*. 2010;9(21):1-10.
37. Ma Y, Njike VY, Millet J, Dutta S, Doughty K, Treu JA, et al. Effects of walnut consumption on endothelial function in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes care*. 2010;33(2):227-32.
38. Tapsell LC, Batterham MJ, Teuss G, Tan SY, Dalton S, Quick CJ, et al. Long-term effects of increased dietary polyunsaturated fat from walnuts on metabolic parameters in type II diabetes. *European journal of clinical nutrition*. 2009;63(8):1008-15.
39. Rajaram S, Haddad EH, Mejia A, Sabaté J. Walnuts and fatty fish influence different serum lipid fractions in normal to mildly hyperlipidemic individuals: a randomized controlled study. *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(5):1657-63.
40. Spaccarotella KJ, Kris-Etherton PM, Stone WL, Bagshaw DM, Fishell VK, West SG, et al. The effect of walnut intake on factors related to prostate and vascular health in older men. *Nutrition journal*. 2008;7(13).
41. Mukuddem-Petersen J, Stonehouse Oosthuizen W, Jerling JC, Hanekom SM, White Z. Effects of a high walnut and high cashew nut diet on selected markers of the metabolic syndrome: a controlled feeding trial. *The British journal of nutrition*. 2007;97(6):1144-53.
42. Zibaenezhad MJ, Shamsnia SJ, Khorasani M. Walnut consumption in hyperlipidemic patients. *Angiology*. 2005;56(5):581-3.
43. Pieters M, Oosthuizen W, Jerling JC, Loots DT, Mukuddem-Petersen J, Hanekom SM. Clustering of haemostatic variables and the effect of high cashew and walnut diets on these variables in metabolic syndrome patients. *Blood coagulation and fibrinolysis*. 2005;16(6):429-37
44. Muñoz S, Merlos M, Zambón D, Rodríguez C, Sabaté J, Ros E, et al. Walnut-enriched diet increases the association of LDL from hypercholesterolemic men with human HepG2 cells. *Journal of lipid research*. 2001;42(12):2069–76.

45. Ros E, Nuñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilabert R, Casals E, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*. 2004;109(13):1609-14.
46. Morgan JM, Horton K, Reese D, Carey C, Walker K, Capuzzi DM. Effects of walnut consumption as part of a low-fat, low-cholesterol diet on serum cardiovascular risk factors. *International journal for vitamin and nutrition research*. 2002;72(5):341-7.
47. Wu L, Piotrowski K, Rau T, Waldmann E, Broedl UC, Demmelmair H, et al. Walnut-enriched diet reduces fasting non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B in healthy Caucasian subjects: a randomized controlled cross-over clinical trial. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014;63(3):382-91.
48. Zambón D, Sabaté J, Muñoz S, Campero B, Casals E, Merlos M, et al. Substituting walnuts for monounsaturated fat improves the serum lipid profile of hypercholesterolemic men and women. A randomized crossover trial. *Annals of internal medicine*. 2000;132(7):538-46.
49. Chisholm A, Mann J, Skeaff M, Frampton C, Sutherland W, Duncan A, et al. A diet rich in walnuts favourably influences plasma fatty acid profile in moderately hyperlipidaemic subjects. *European journal of clinical nutrition*. 1998;52(1):12-6.
50. Baer DJ, Gebauer SK, Novotny JA. Walnuts consumed by healthy adults provide less available energy than predicted by the atwater factors. *The Journal of Nutrition*. 2016;146(1):9-13.
51. Hudthagosol C, Haddad E, Jongsuwat R. Antioxidant activity comparison of walnuts and fatty fish. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2012;95(6):179-88.
52. Brennan AM, Sweeney LL, Liu X, Mantzoros CS. Walnut Consumption Increases Satiation but Has No Effect on Insulin Resistance or the Metabolic Profile over a 4-day Period. *Obesity*. 2010;18(6):1176-82.
53. Himmelmann, A. Att läsa en vetenskaplig artikel. 2 rev. uppl. Göteborg: A.Himmelmann; 2001.
54. National Heart, Lung and Blood Institute. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults [Internet]. National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda; 1998. 98;4083. [citerad 2018-04-30]. Hämtad från: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813653>
55. Regeringskansliet. FN:s konventioner om Mänskliga rättigheter. 2011(A11.017):1-148
56. Socialstyrelsen. Din skyldighet att informera och göra patienten delaktig. 2015(2015-4-10):1-104