

Effekt av lågkolhydratkost på energiförbrukningen vid bibehållande av viktning hos patienter med övervikt eller fetma.

Josefina Kristiansen och Nicolina Lundgren

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Mette Axelsen
Examinator: Jenny van Odijk
2019-04-18

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel: Effekt av lågkolhydratkost på energiförbrukningen vid bibehållande av viktnedgång hos patienter med övervikt eller fetma.

Författare: Nicolina Lundgren och Josefina Kristiansen

Handledare: Mette Axelsen

Examinator: Jenny van Odijk

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

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

Datum: 2019-04-18

Bakgrund: Lågkolhydratkost är ett diskuterat ämne där vissa forskare anser att det är enklare att genom denna kost uppnå viktnedgång samt bibehållande av denna, till följd av bland annat ökad energiförbrukning. Denna teori utmanar de konventionella kostråd som i dagsläget används inom vården och som bygger på vetenskapligt underlag.

Syfte: Att undersöka om effekten av en lågkolhydratkost på energiförbrukning vid bibehållande av viktnedgång skiljer sig från en isokalorisk kost med moderat- eller hög andel kolhydrater.

Sökväg: Litteratursökningar genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Ett urval av söktermerna var; "Diet, Carbohydrate-Restricted", "Diet, High-Protein Low-Carbohydrate", "Overweight", "Obesity", "Energy expenditure" samt "Maintenance".

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var; BMI >25, ålder >18år, RCT-studier, effektmåttet var energiförbrukning: REE och TEE. Kostintervention bestående av lågkolhydratkost med <20E% kolhydrater och kontrollgrupp med moderat- eller högkolhydratkost med >40E% kolhydrater, kosten skulle även vara isokalorisk. Exklusionskriterier var; studier gjorda på endast män eller kvinnor, gravida, patienter med diagnoser eller sjukdomar och olika grad av fysisk aktivitet.

Datinsamling och analys: Totalt genomfördes tre sökningar, två i PubMed 2019-01-23 och en i Scopus 2019-01-24. Vid identifieringen exkluderades studier först på dess titel. De som återstod lästes i abstract; resterande studier granskades vidare i fulltext. Två studier valdes ut och genomgick en kvalitetsgranskning av två oberoende granskare. Studierna genomgick även en evidensgradering som utfördes med systemet GRADE.

Resultat: Studierna utgjordes av två RCT-studier med medelhög studiekvalitet, med 164 respektive 21 deltagare. Båda studier innehöll önskade interventions- och kontrollgrupper. Båda studier visade på skillnader i energiförbrukningen vid bibehållandet av viktminskning, vissa av dessa var signifikanta. Dock visade båda studier stora brister vid evidensgraderingen.

Slutsats: På grund av otillräckligt vetenskapligt underlag går det inte att bedöma om lågkolhydratkost (<20 E% KH) har effekt på energiförbrukningen vid viktnedgång följt av bibehållande av viktnedgång (+). Det går inte heller att bedöma om lågkolhydratkost (<20 E% KH) har effekt på energiförbrukningen vid enbart bibehållande av viktnedgång. Detta eftersom det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (+).

Nyckelord: Energiförbrukning (REE and TEE), Lågkolhydratkost, bibehållande av viktminskning, övervikt och fetma.

Abstract

Title: The effect of a low-carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance in overweight or obese patients

Authors: Josefine Kristiansen and Nicolina Lundgren

Supervisor: Mette Axelsson

Examiner: Jenny

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

Date: April 18, 2019

Background: Low-carbohydrate diets are a highly debated topic in which some scientists believe that it is easier to achieve weight loss and weight loss maintenance with this specific diet as a result of, for example, increased energy expenditure. This theory challenges the conventional dietary advice that currently applies to the healthcare, which are based on scientific evidence.

Objective: To investigate whether the effect of a low-carbohydrate diet on energy expenditure in weight loss maintenance differs from an isocaloric diet, with moderate or high proportion of carbohydrates

Search strategy: A systematic literature search was made in PubMed and Scopus with the selection of keywords: "Diet, Carbohydrate-Restricted", "Diet, High-Protein Low-Carbohydrate", "Overweight", "Obesity", "energy expenditure" and "Maintenance".

Selection criteria: Inclusion criteria were; BMI>25, age>18 years, RCT studies, and endpoints were energy expenditure: REE and TEE. The dietary intervention would be low-carbohydrate diet with <20% carbohydrates and control group would consist of isocaloric moderate or high carbohydrate diet with > 40% carbohydrates. Exclusion criteria were; studies done on men or women alone, pregnancy, patients with other diagnoses or diseases, and different levels of physical activity.

Data collection and analysis: In total, three searches were made, two in PubMed 2019-01-23 and one in Scopus 2019-01-24. First, articles were excluded by its title through the identification. For the remaining articles, the abstracts were studied; and the remaining ones were then reviewed in full text. Two studies matched the criteria and were selected and passed through the quality review done by two independent reviewers. The strength of the evidence in the two included studies was graded by the system GRADE.

Main results: The studies were two RCTs with medium study quality with 164 and 21 participants, respectively. Both studies included the desired intervention and control groups. Both showed differences in energy expenditure during weight loss maintenance, some of the results were significant. However, both studies showed major deficiencies in the evidence grading.

Conclusion: Due to insufficient scientific evidence, it is not possible to assess whether a low-carbohydrate diet (<20 E% KH) has an effect on energy expenditure during weight loss followed by maintenance of weight loss (+). Due to insufficient scientific evidence, it is also not possible to assess whether a low-carbohydrate diet (<20 E% KH) has an effect on the energy expenditure during weight loss maintenance.

Keywords: Energy expenditure (REE and TEE), Low carbohydrate diet, weight loss maintenance, overweight or obesity.

Förkortningar

ACC/AHA/TOS	American College of Cardiology/American Heart Association/Task Force on Practice
AV	Assabet Valley Regional Technical High School
BMI	Body Mass Index
CIM	Kolhydrat-insulinmodellen
EASO	The European Association for the Study of Obesity
EE	Energy expenditure
FSU	Framingham State University
HDL	High Density Lipoprotein
I	Interventionsgrupp
ITT-analys	Intention to treat-analys
KH	Kolhydrater
K1	Kontrollgrupp 1
K2	Kontrollgrupp 2
LDL	Low Density Lipoprotein
MeSH	Medical Subject Headings
NNR	Nordiska Näringsrekommendationerna
PP-analys	Per protocol-analys
RCT	Randomiserad Kontrollerad Studie/Randomized Controlled Trial
REE	Resting energy expenditure
TEE	Total energy expenditure
TEF	Thermic effect of food
WHO	World Health Organization

Innehållsförteckning

1. Introduktion.....	6
1.1 Övervikt och fetma.....	6
1.2 Övervikt och fetma: trender och följder.....	6
1.3 Behandling av övervikt och fetma.....	7
1.4 Bibehållande av viktnedgång.....	8
1.5 Energiförbrukning.....	8
1.6 Lågkolhydratkost.....	8
1.8 Syfte.....	10
1.9 Frågeställning.....	10
2. Metod.....	10
2.1 Datainsamlingsmetod	10
2.2 Inklusions- och exklusionskriterier	11
2.3 Databearbetning	12
2.4 Kvalitetsgranskning.....	13
2.5 GRADE.....	13
3. Resultat	13
3.1 Inkluderade studier	14
3.2 Resultat 1: effekt på TEE och REE under bibehållande av viktnedgång, efter viktnedgång.	17
3.2.1 Resultat TEE under bibehållandefas efter viktnedgång.	17
3.2.2 Resultat REE under bibehållande av viktnedgång, efter viktnedgång.....	17
3.3 Resultat 2: effekt på TEE och REE under viktnedgång samt efterföljande bibehållandefas	18
3.3.1 Resultat TEE under viktnedgång samt efterföljande bibehållandefas	18
3.3.2 Resultat REE under viktnedgång samt efterföljande bibehållandefas	19
3.4. Evidensgradering (GRADE Tabell).....	20
3.4.1 Beskrivning evidensgradering resultat 1	20
3.4.2 Beskrivning evidensgradering resultat 2	20
4. Diskussion.....	21
4.1 Metoddiskussion	21
4.2 Diskussion av resultat.....	21
4.3 Generaliserbarhet.....	24
4.4 Miljö	25
4.5 Jämställdhet.....	25
5. Slutsats	26

1. Introduktion

1.1 Övervikt och fetma

Övervikt och fetma förklaras som ett överskott av fettvävnad eller annat kroppsfett, något som påverkas av en rad olika faktorer. Grunden till att människor går upp i vikt och drabbas av övervikt och fetma är att den energimängd som intas överstiger den mängd energi som kroppen förbrukar [1].

Kroppsvikt och dess sammansättning påverkas bland annat till stor del av genetik. Faktorer som påverkas av genetik är bland annat aptit, energiintag, kroppens förmåga att lagra energi och energiförbrukning. Avseende energiförbrukningen påverkar genetik både Resting Energy Expenditure (REE) och den termogena effekten av föda (TEF) [1].

En person med BMI (body mass index) mellan 25,0-29,9 anses vara överviktig och en person med BMI över 30 anses lida av fetma [2]. Fetma kan även diagnostiseras via midjemått, en metod som huvudsakligen används för att undersöka om personer lider av bukfetma. Ett midjemått >102 cm för män och >88 cm för kvinnor indikerar bukfetma [1].

1.2 Övervikt och fetma: trender och följder

Fetma och övervikt är idag ett snabbt växande globalt problem. Enligt World Health Organization (WHO) är fetma det största globala kroniska hälsoproblemet och beskrivs även som ett större globalt problem än undervikt med undantag för vissa områden i Afrika och Asien [2]. Det växande problemet drabbar inte enbart individen i fråga, utan även samhället i stort då det medför stora kostnader för exempelvis sjukvården [3]. Enbart i Storbritannien förutspås att mer än hälften av befolkningens vuxna män samt ca 25% av dess vuxna kvinnor kommer att lida av övervikt eller fetma år 2030, en siffra som antas växa ytterligare fram till år 2050 [4]. År 2016 var 56,4% av Sveriges befolkning överviktiga och 20,6% led av fetma [5]. Ökningen av fetma i Sverige tycks vara som störst bland personer i medelåldern [6].

Enligt WHO finns det två stora huvudsakliga orsaker som ligger till grund för detta; ökad konsumtion av energität mat samt minskad fysisk aktivitet i befolkningen till följd av exempelvis förändrade arbeten och nya transportsätt [2].

En annan stor bidragande faktor vars betydelse ökat de senaste decennierna är den omgivande miljön. Det diskuteras ofta att snabbmatsindustrin växer, tillgängligheten av mat och dryck ökar hos jordens befolkning, genomsnittstorleken på en portion har blivit större och mängden mellanmål och småätande mellan huvudmåltider har ökat [1,7].

Vid övervikt och fetma ökar risken för morbiditet av bland annat diabetes, diverse cancerformer samt hjärt- och kärlsjukdomar, enbart fetma ökar även risken för bland annat hypertoni, dyslipidemi och stroke [8]. Exempelvis uppskattas att 80% av patienter med typ 2 diabetes samtidigt lider av fetma eller övervikt. Högt blodtryck är dubbelt så vanligt förekommande hos personer med fetma i jämförelse med normalviktiga [1].

1.3 Behandling av övervikt och fetma

Syften bakom viktnedgång för en person med övervikt eller fetma skiljer sig åt men de fysiologiska och medicinska fördelarna är många.

En bibehållen viktnedgång med 3-5% bidrar till halverad risk att utveckla diabetes typ 2, sänkta nivåer triglycerider, förbättrat blodglukos samt HbA1c. Ytterligare viktnedgång (>5%) sänker blodtryck, förbättrar LDL och HDL samt reducerar behovet av medicinering för ovan nämnda värden [8].

Ett vedertaget begrepp för att beskriva energibalans är "kalorier in-kalorier ut", vilket syftar till att en balans mellan energiintag och energiförbrukning är grundläggande för viktstabilitet. Vid fetmabehandling används ofta begreppet för att beskriva en negativ energibalans, där ett energiunderskott genom antingen minskat energiintag eller ökad energiförbrukning är väsentligt för viktnedgång [9].

Nordiska Näringsrekommendationer (NNR) 2012 är de näringsrekommendationer som används i de nordiska länderna. Rekommendationerna bygger på vetenskaplig evidens kring varje enskilt näringsämne, med fokus på vilka förutsättningar som finns för att minska kostrelaterade sjukdomar och verka för god hälsa. Mängden kolhydrater (KH) som rekommenderas är 45-60 E% av intaget per dag och vikten av att förbättra kvaliteten av KH belyses. De vetenskapliga beläggen motsäger att fördelningen av makronäringsämnen påverkar vikten, därmed anses inte långsiktig viktförändring- eller stabilitet påverkas av detta [10].

I mat vid fetma, en systematisk litteraturöversikt gjord av SBU ses inga skillnader mellan olika dieter, så som lågkolhydratkost, låg-fettkost och medelhavskost på viktnedgång ur det längre perspektivet. Däremot har lågkolhydratkost visat sig ha en mer fördelaktig effekt på kortare sikt, i jämförelse med lågfettkost. Det vetenskapliga underlaget visar dock att en högre mängd mejeriprodukter vid en energirestriktiv kost kan leda till viktnedgång vid 6-12 månader. I rapporten hänvisas även till att en lågkolhydratkost ofta tenderar till ett högre intag av fett [6].

De Europeiska riktlinjerna genom EASO skriver att det är önskvärt med en ökad konsumtion av spannmål, fullkorn och fibrer vid viktnedgång. Det förespråkas även ett ökat intag av grönsaker och frukt samt minskat intag av socker samt fett som är i fast form i rumstemperatur. Önskvärt är även att minska energitätheten och portionsstorleken [11].

Gemensamt för de amerikanska riktlinjerna ACC/AHA/TOS, de europeiska riktlinjerna (EASO) samt de engelska riktlinjerna "NICE Guidelines" är att de primära behandlingsformerna avser kostterapi i form av energirestriktion- eller reduktion, fysisk aktivitet samt beteendeterapi. Farmakologi som sekundär behandlingsform kan övervägas och bariatrisk kirurgi tillämpas när annan behandling ej har effekt [8,11, 12].

Bariatrisk kirurgi eller obesitaskirurgi syftar till att förändra ämnesomsättningen och bidra till viktminskning hos personer med obesitas och den vanligaste formen av bariatrisk kirurgi i Sverige är "gastric bypass", vilket innebär att föda passerar direkt ner i tunntarmen efter att matstrupen kopplats förbi magsäcken [13, 14].

Den enda typ av farmakologisk behandling som är tillåten i Europa är orlistat, en lipashämmare som verkar genom att blockera aktiviteten hos enzymet lipas som bryter ner

fett och på så sätt bryts inte fett i kosten ner i samma utsträckning utan försvinner istället ut med avföringen [6].

1.4 Bibehållande av viktnedgång

En lyckad bibehållen viktnedgång besitter flertalet definitioner. Enligt Nelms et al. definieras en lyckad bibehållen viktnedgång av att individen ej återfår >3 kg av viktnedgången inom två år samt har en fortsatt minskning av midjemåttet >4 cm [1].

Enligt en studie av Wing et al. definieras en lyckad bibehållen viktnedgång av att en viktnedgång med >10% av ursprungsvikten bibehålls under ett år. I samma studie påvisades att individer som följde upp och kontrollerade viktnedgången frekvent under ett år lättare behöll en större viktnedgång, upp till 18 kg, i jämförelse med individer med mindre frekventa kontroller vilka endast behöll cirka fem kg av den uppnådda viktnedgången [15].

I en metaanalys gjord av Anderson et al. tyder resultatet på att personer som deltagit i ett viktminskningsprogram kunnat behålla tre kg av viktnedgången, motsvarande 23% av viktnedgången eller en reducering av den initiala vikten med 3,2% efter fyra-fem år [16].

1.5 Energiförbrukning

Den totala mängd energi en människa förbrukar under 24 timmar benämns som total energiförbrukning eller TEE (total energy expenditure). TEE består i sin tur av det basala energibehovet eller vilometabolism/REE (resting energy expenditure) som motsvarar hur mycket kroppen gör av med i vila och svarar för 60-75% av TEE, matens termogena effekt (TEF) vilken motsvarar den energi som går åt för att bryta ner föda (10% av TEE), samt den energi som förbrukas vid fysisk aktivitet (20-25% av TEE) [1].

Vid en viktnedgång kan förändringarna i TEE generellt förklaras med att en mindre kropp kräver mindre energi för underhåll, exempelvis krävs inte lika stor mängd energi för rörelse [17]. Enbart REE sjunker med 25-35% efter 3-4 veckor av negativ energibalans [18]. Det sker även en reducering av TEE som ej kan förklaras av enbart viktminskningen utan utgörs av den så kallade adaptiva termogenesen, vilken innebär att kroppen sparar på energi som en överlevnadsstrategi vid en period av svält. Detta anses också vara en förklaring till varför det kan vara svårt att bibehålla vikten efter viktnedgång [19].

I en studie av Leibel et al sågs en signifikant skillnad i både REE och TEE som förändrades oproportionerligt mycket när en person med fetma förlorat 10% respektive 20% av sin initiala vikt, med en sänkning av TEE med 15% mer än förväntat ($p < 0,001$). Detta antas vara ett resultat av den adaptiva termogenesen. I samma studie sågs även att för de deltagare som gått ner 10% av sin initiala vikt var REE under viktnedgångsfasen 1598 ± 385 kcal/dag medan den ökade till 1747 ± 416 kcal/dag när deltagarna lyckats bibehålla viktnedgången i minst 14 dagar ($p = 0,043$), något som kan tyda på att den adaptiva termogenesen minskar vid bibehållande av viktnedgång [20].

1.6 Lågkolhydratkost

Lågkolhydratkost är en typ av kost med syftet att reducera intaget av KH. Vid en lågkolhydratkost begränsas intaget till <26 E% KH/dag, i jämförelse med en moderat kolhydratkost där intaget förväntas vara 26-44E% KH/dag eller en högkolhydratkost där

intaget förväntas vara >45% KH/dag [21]. Lågkolhydratkost per definition inkluderar flertalet varianter av kosten.

Atkins är en metod som bygger på att en kost utan energirestriktion, med låg andel KH samt hög andel fett lättare bidrar till viktnedgång utan hungerkänslor. Enligt metodens förespråkare är denna kost ett hälsosammare alternativ än konventionella dieter, då förespråkare för Atkins under 60-talet ansåg att diabetes samt diverse hjärtsjukdomar orsakades av KH [6].

En teori till varför en lågkolhydratkost kan ha effekt på energiförbrukningen är att en kost med låg andel KH och hög andel protein kan bidra till en ökad energiförbrukning och termogenes genom ökad glukoneogenes. Vävnader, inklusive hjärnan samt röda blodkroppar behöver glukos. Då KH inte finns tillgängligt kommer glukoneogenesen öka för att omvandla aminosyror till glukos, vilket kan bidra till ökad energiförbrukning då det är mer energikrävande att omvandla protein till glukos i jämförelse med att bryta ner KH [22].

Ytterligare en teori till varför en lågkolhydratkost kan vara mer effektiv vid viktnedgång än en isokalorisk kost med högre andel KH, det vill säga en kost med lika stor energimängd är att en högkolhydratkost med låg fetthalt (vilken även tenderar till högre intag av socker-och stärkelsrik mat) ger postprandiell hyperinsulinemi, till skillnad från en lågkolhydratkost. Denna mekanism bidrar till ökad inlagring av energi i fettceller istället för oxidation i de fettfria vävnaderna[23]. Hög insulinaktivitet i fettvävnad kan leda till ökad fettinlagring vilket bidrar till upplevd ökad hunger och/eller lägre energiförbrukning [24]. Denna modell benämns som kolhydrat-insulinmodellen, även kallat CIM [23].

I en studie gjord av Hall et al. undersöktes effekten av en isokalorisk fett- eller KH-reducerad diet, båda 30% energireducerade, på bland annat kroppsvikt, energiförbrukning, insulinsekretion och kroppsfett. Resultatet visade att den fettreducerade dieten bidrog till större minskning av kroppsfett ($p<0.001$), medan den KH-reducerade dieten bidrog till reducerad insulinsekretion ($p=0.001$) samt en större viktnedgång ($p=0.02$). Avseende energiförbrukning sågs en signifikant reduktion vid en KH-reducerad diet ($p=0.0007$), medan den fettreducerade dieten ej kunde påvisa något signifikant resultat ($p=0.0580$) [25].

Vid en nyligen publicerad systematisk översiktsartikel och metaanalys som jämförde studier gjorda på isokaloriska kolhydrat-och fettreducerade dieter vid viktnedgång, visades att lågfettkost bidrog till en 26 kcal/dag högre energiförbrukning ($p<0,0001$) samt större förlust av kroppsfett med 16g/dag ($p<0,0001$). Studien beskriver att en viktnedgång hör ihop med en negativ balans mellan energiintag och energiförbrukning, samt att en kalori är en kalori oberoende av makronutrient [26].

I en RCT av Sacks et al. där deltagarna tilldelades en av fyra olika dieter med varierande fördelning av makronutrientier som syftade till viktnedgång, påvisades likartade resultat i viktnedgång hos de olika grupperna över två år. Till följd av studiens resultat diskuteras att kostbehandling vid fetma bör anpassas efter individens preferenser [27]. Likartad diskussion följer i en RCT av Shai et al. som studerat effekten på viktnedgång av tre olika dieter varierande i fördelning av makronutrientier. I studien sågs en signifikant skillnad mellan dieterna på viktnedgång efter två år, deltagarna som tilldelats en lågkolhydratdiet minskade - 5,5 kg medan deltagarna som tilldelats en låg-fettdiet minskade -3,3 kg ($p=0,03$). Här diskuteras att råden bör individanpassas men att en lågkolhydratkost utan energibegränsning

(avseende fett och protein) kan utgöra ett alternativ till konventionella låg-fettdieter för patienter som är i behov av viktnedgång men ej vill följa en energi-restriktiv diet [28].

Flertalet studier har jämfört långtidseffekten av lågkolhydratkost eller låg-fettkost på viktnedgång hos personer med övervikt eller fetma där inga signifikanta skillnader kunnat påvisats [29,30,31]. Lågkolhydratkost som kostintervention har dock visat mest effekt på kort sikt [29].

1.7 Problemformulering

Lågkolhydratkost är idag ett omdiskuterat ämne och rådande forskning avseende lågkolhydratkost och dess effekter på energiförbrukning fokuserar huvudsakligen på viktnedgång, till följd av att övervikt och fetma är ett globalt växande problem. Dock saknas det forskning kring effekten av lågkolhydratkost på energiförbrukningen vid bibehållande av viktnedgång, samt huruvida detta kan påverka viktstabilitet efter en viktnedgång hos personer med övervikt eller fetma.

1.8 Syfte

Att undersöka om effekten av en lågkolhydratkost på energiförbrukning vid bibehållande av viktnedgång skiljer sig från en isokalorisk kost med moderat eller hög andel kolhydrater.

1.9 Frågeställning

Vad är effekten av en lågkolhydratkost (<20 E% kolhydrater) på energiförbrukningen jämfört med en isokalorisk moderat- eller högkolhydratkost (>40 E% kolhydrater) hos personer med övervikt eller fetma under bibehållande av viktnedgång samt viktnedgång följt av bibehållande av viktnedgång.

2. Metod

2.1 Datainsamlingsmetod

Litteratursökningar genomfördes i databaserna PubMed och Scopus. Den sista sökningen genomfördes 2019-01-24. Som MeSH-termer [32] användes: "Diet, Carbohydrate-Restricted", "Diet, High-Protein Low-Carbohydrate", "Overweight", "Obesity" samt "Randomized Controlled trial". De andra termerna som användes var fria sökord. Sökord som användes kan ses i tabell 1. I PubMed genomfördes två olika sökningar. Den första sökningen gav störst antal träffar men då inkluderades ej valda effektmått. Därför utfördes ytterligare en sökning där sökord avseende valt effektmått inkluderades. För utförligare information kring litteratursökningen, se tabell 2.

2.2 Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskriterier i litteratursökningen var; BMI >25, ålder >18år, RCT-studier, humanstudier, artiklar skrivna på engelska eller svenska samt effektmått med energiförbrukning: REE och TEE. Kostinterventionen skulle utgöras av lågkolhydratkost med <20 E% KH och kontrollgrupp skulle utgöras av moderat- eller högkolhydratkost med >40 E% KH, kosten skulle även vara isokalorisk. Exklusionskriterier var; studier gjorda på endast män eller kvinnor, studier gjorda på barn eller ungdomar, gravida, patienter med andra diagnoser än fetma eller sjukdomar, kontrollgrupp som är annan än hög/moderat kolhydratkost med <40 E% KH samt olika grad av fysisk aktivitet.

Tabell 1. Inkluderade MeSH-termer och fria sökord

	Block 1 ¹	Block 2 ¹	Block 3 ¹	Block 4 ¹	Block 5
MeSH-termer	"Diet, Carbohydrate-Restricted", "Diet, High-Protein Low-Carbohydrate"	"Overweight" "Obesity"	"Randomized controlled trial"		
Fria sökord (TI/AB)	"Low Carbohydrate Diet*", "Low-Carbohydrate Diet*", "Carbohydrate Restricted Diet*", "Atkins diet*", "High Protein Carbohydrate Restricted Diet*", "High Protein Low Carbohydrate Diet*", "High-protein Low-carbohydrate"	"Overweight", "Obesity", "Over Weight", "Over-weight"	"random*" "blind*" "rct"	"BMR", "energy expenditure", "thermic effect of food", "basal metabolic rate", "REE", "resting metabolic rate", "thermogenic effect of food"	"Maintenance"

¹ "OR" är inkluderad mellan de olika sökorden och termerna inom de olika blocken.

Tabell 2. Litteratursökning

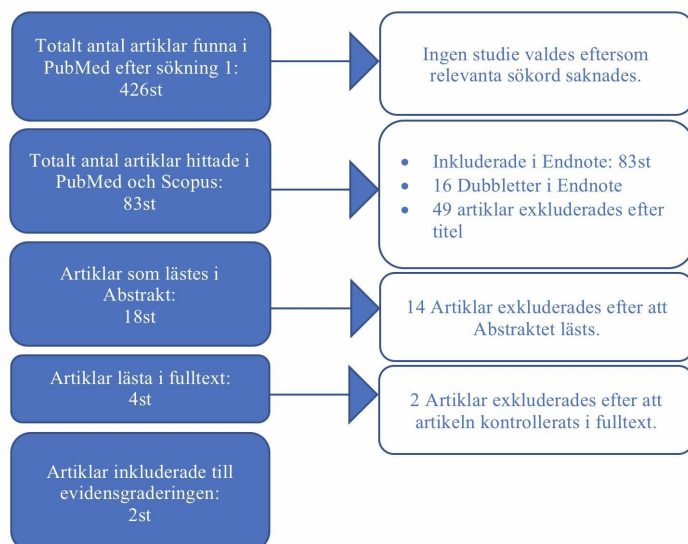
Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning och MeSH termer ¹	Avgränsningar	Antal träffar (²)	Antal utvalda artiklar (²)	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	23/1	Block 1 AND Block 2 AND Block 3	-	426	-	
2	PubMed	23/1	Block 1 AND Block 2 AND Block 3 AND Block 4 AND Block 5	-	32 (16)	18 (16)	[33, 34]
3	Scopus	24/1	((TITLE-ABS-KEY (Block 1) AND TITLE-ABS-KEY (Block 2) AND TITLE-ABS-KEY (Block 3))) AND (randomized) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "ed"))	-	51 (16)	18 (16)	[33,34]
Totalt antal studier:					509 (16)	18 (16)	[33, 34]

¹ Sökblock kan ses i tabell 1.

² Dubletter funna i EndNote.

2.3 Databearbetning

Vid den första sökningen identifierades 426 artiklar. Dock inkluderades ej vissa sökord vid denna sökning som hade relevans för frågeställningen, vilket ledde till att sökning nummer två utfördes för att inkludera dessa sökord och termer. Vid sökning nummer två identifierades ett mindre antal (n=83) som sedan blev färre (n=18) när ett visst antal exkluderats på grund av dubletter i Endnote samt på grund av titel. Efter att två oberoende granskare kontrollerat abstrakten till valda artiklar exkluderades ytterligare artiklar och kvar återstod n=4 som valdes att läsas i fulltext av båda granskarna. Av de fyra artiklar som lästes i fulltext valdes två av dessa bort. En på grund av att den ej innehöll önskat effektmått [35]. Den andra exkluderades då den var en påbyggnad av en av de valda artiklarna till evidensgraderingen [36]. De två artiklarna som blev kvar var de som uppfyllde kraven för inklusions- och exklusionskriterier. Se figur 1.



Figur 1. Flödesschema över urvalsprocessen.

2.4 Kvalitetsgranskning

De två studier som inkluderades granskades enskilt av två oberoende granskare enligt en kvalitetsgranskningsmall framtagen för randomiserade studier. Denna är utformad av Statens Beredning för medicinsk bedömning (SBU) och granskar: Selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktsbias för att utvärdera om det föreligger några risker för detta [37].

2.5 GRADE

Slutligen utfördes en sammanvägning av resultaten för valda effektmått enligt ”Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE”, vilken är en mall utvecklad av SBU och fungerar som ett underlag för att bedöma evidensstyrkan i den sammanvägda bedömningen. I GRADE behandlas: Risk för bias, Överensstämmelse mellan studierna, Överförbarhet, Precision och publikationsbias. Effektmåttets evidensstyrka bedöms i GRADE som: hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+). En låg evidensstyrka betyder att det ej finns något vetenskapligt underlag medan en hög evidensstyrka betyder att evidensunderlaget för valt effektmått är högt [38]. Två evidensgraderingar utgördes, till följd av två olika infallsvinklar och resultat.

3. Resultat

Litteratursökningen resulterade i två studier, med likartade kontroll- och interventionsgrupper samt likartad studiepopulation med undantag för antal.

Vid båda studierna har en inledande diet med syfte att uppnå viktnedgång utförts under tio respektive tolv veckor, för att därefter inleda en testfas med kosten varierande i andel KH. Båda studier hade en grupp (kontrollgrupp 1, K1) med hög andel, 60 E% KH, en grupp (kontrollgrupp 2, K2) moderat andel, 40 E% KH samt en grupp (interventionsgrupp, I) med låg andel, <20 E% KH. Studierna nämns följaktligen “studie 1” [33] samt “studie 2” [34].

Tabell 3. Beskrivning av inkluderade studier.

	Studie-design	Studie-population	Introduktionsfas	Intervention och kontroll	Studiekvalitet och power
Studie 1. Ebbeling et al. 2018, USA [33].	RCT	n=164 Män: 49 st Kvinnor: 115 st BMI>25 Ålder: 18-65	10 veckor introduktions-diet i negativ energibalans för att uppnå 12 ±2% viktnedgång, följt av 2 veckor viktstabilitet.	20 veckor diet med 20 E% protein och I: 20 E% KH K1: 60 E% KH K2: 40 E% KH	Medelhög 80% Power
Studie 2. Ebbeling et al. 2012, USA [34].	RCT	n=21 Män: 13 st Kvinnor: 8 st BMI>27 Ålder: 18-40	12 veckor introduktions-diet i negativ energibalans för att uppnå 12,5% viktnedgång, följt av 4 veckor viktstabilitet.	4 veckor per diet i randomiserad ordning: I: 10 E% KH K1: 60 E% KH K2: 40 E% KH	Medelhög 83% Power

3.1 Inkluderade studier

Studie 1. Ebbeling et al. 2018, USA.

Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial [33].

Denna randomiserade, kontrollerade studie utförd i USA hade till primärt syfte att fastställa effekterna på TEE av dieter med varierande kolhydrat- till fett-ratio vid bibehållande av viktnedgång.

Deltagarna rekryterades från områden som var närbelägna Framingham State University (FSU) samt Assabet Valley Regional Technical High School (AV). Inklusionskriterier för deltagande var bland andra; ålder mellan 18-65 år, BMI >25 samt vikt <160 kg och medicinskt godkännande från vårdgivare.

Exklusionskriterier var bland andra; en nyligen förändrad vikt, ätstörning, kroniskt användande av medicinering som skulle kunna påverka studiens effektmått. Studien följde ett förpublicerat protokoll [39].

Deltagarna fick först genomgå en inledande diet bestående av 45 E% KH, 30 E% fett och 25 E% protein, utformad efter rekommendationer från the Institute of Medicine [40], vars syfte var att bidra till 12% (±2%) viktnedgång under 9-10 veckor.

För den inledande dieten rekryterades 234 deltagare, efter dieten exkluderades de som inte uppnådde målet för viktnedgång. De kvarstående deltagarna (n=164) genomförde en två veckor lång viktstabiliseringsfas, för att därefter randomiseras till tre olika isokaloriska testdieter, med varierande andel kolhydrater vars syfte var att bibehålla den uppnådda viktnedgången (±2 kg). Dieterna definierades som hög, moderat- eller lågkolhydrat och bestod av 20 E% protein och antingen 60 E%, 40 E% eller 20 E% KH. Testfasen pågick under 20 veckor. Under testfasen fick deltagarna instruktioner om att inta minst en måltid per dag i matsal på antingen FSU eller AV. Dessa måltider övervakades av dietister samt annan personal, vilka även fanns närvarande för att bistå deltagarna med stöd. Genom daglig självmonitorering med wifi-kroppsvågar kunde personal justera energiintaget om data indikerade att deltagarna var på väg avvika från viktstabilitet. Vid avvikande, sjunkande vikt tilldelades deltagarna snacks att inta ab libitum.

Primärt effektmått var TEE, vilket mättes med dubbelmärkt vatten och sekundärt effektmått var bland andra REE, vilket mättes med indirekt kalorimetri. Mätvärden insamlades innan viktnedgången (vecka -12), innan randomiseringen (vecka noll), vid mittpunkten av testfasen (vecka 10) samt efter testfasen (vecka 20). Personal som insamlade och analyserade data var blindade.

Studien följde principen för intention-to-treat men utförde även en PP-analys.

Två (1%) deltagare exkluderades från ITT-analysen vilket resulterade i att sammanlagt 162 personer inkluderades. Av dessa var det 42 (26%) deltagare som ej var viktstabla under testfasen eller som saknades data för det primära effektmåttet, på grund av missvisande alternativt orimliga mätvärden eller uteblivande vid tillfällena för mätning med dubbelmärkt vatten och inkluderades därför inte i PP-analysen.

Det redovisade resultatet för ITT-analysen visade inga signifikanta skillnader i EE avseende värden vid vecka -12 i jämförelse med vecka 20.

Enligt författarna hade studien hög statistisk power med fler deltagare inkluderade i ITT-analysen än vad som bedömdes för att ge 80% power.

I PP-analysen inkluderades 120 deltagare, vilken påvisade signifikanta skillnader i TEE mellan de olika grupperna under viktstabilitet. I jämförelse med gruppen som tilldelades en högkolhydratkost var TEE 131 kcal/d (medelvärde från vecka noll till vecka 20) högre hos gruppen med moderat kolhydratkost och 278 kcal/d högre hos den med lågkolhydratkost.

Denna studie bedöms i studiekvaliteten som medelhög. Detta då behandlingsbias bedömdes till medelhög risk för bias då deltagarna ej varit blindade och man endast nämner följsamhet i diskussionen men ej tar upp detta i resultatet. Intressekonfliktbias bedömdes till hög risk för bias då författarnas angivna bindningar utgör risk för att studien påverkats av dess intressekonflikter och intentioner. Rapporteringsbias bedömdes till hög risk, då studieprotokollet ändrats vid flertalet tillfällen och studiens primära syfte vilket ursprungligen var att undersöka effekten från vecka -12 tom vecka 20 ändrats för ett tillägg av mätpunkten vecka noll. Det ursprungliga utfallsmåttet för vecka -12 tom vecka 20 redovisas ej i studien. Den medelhöga kvaliteten i studien kvarstår då resterande delar i kvalitetsgranskningen avseende selektionsbias, bedömningsbias (per utfallsmått) och bortfallsbias (per utfallsmått) fortsatt bedöms ha låg risk för bias.

Studie 2. Ebbeling et al. 2012, USA.

Effects of Dietary Composition on Energy Expenditure During Weight-Loss Maintenance [34].

Denna randomiserade, kontrollerade studie med cross over design, utförd i USA hade till syfte att undersöka effekten av tre olika isokaloriska kostinterventioner med olika andel KH och glykemisk belastning på energiförbrukningen efter viktnedgång. Det primära effektmåttet i studien var REE och bland sekundära effektmått fanns bland annat TEE. Studien följde ett i förväg publicerat studieprotokoll.

I början av studien fick deltagarna under tolv veckor genomföra en inledande diet med målet om 10-15% viktnedgång. Fördelningen av makronutrienterna under denna period var; 45 E% KH, 30 E% fett och 25 E% protein. Energiintaget begränsades till 60% av det beräknade behovet hos individen. Deltagare som ej uppnådde viktnedgång exkluderades därefter. Efter den inledande dieten med viktnedgång genomfördes en fyra veckor lång period av

viktstabilisering. Differensen mellan energiintag under viktnedgång jämfört med uppskattat behov för viktstabilitet minskades successivt under en period på fyra dagar till önskat energiintag uppnåts.

Efter viktstabiliseringen randomiserades deltagarna till en av sex möjliga sekvenser, som fastställde i vilken ordning de tre olika kosterna skulle intas under testfasen. Kosterna under testfasen bestod av en låg-fett diet med 60 E% KH, 20 E% fett och 30 E% protein, en lågt glykemiskt index-diet med 40 E% KH, 40 E% fett och 20 E% protein samt en lågkolhydratkost bestående av 10 E% kolhydrater, 60 E% fett och 30 E% protein. Testfasen pågick i tolv veckor där deltagarna åt varje diet under fyra sammanhängande veckor. Under hela studien försågs deltagarna med all mat, vilken var förberedd i studieköket. Energifördelningen av måltiderna över dagen var 25% vid frukosten, 30% vid lunch, 30% vid middagen och 15% vid ett kvällsmål. Deltagarna instruerades att endast äta den mat de försågs med samt inta ett mål per dag på forskningsinstitutionen.

Deltagarnas kroppsvikt vägdes en gång per dag i samband med måltid på forskningsinstitutionen. Upptäcktes att patienterna ej uppnådde viktnedgång eller viktstabilitet kunde justeringar av energiintaget göras för att uppnå önskat mål. Hade deltagarna svårigheter med följsamhet så kunde beteendeterapi erbjudas. Före och efter perioden av viktminskning mättes deltagarnas kroppskomposition med DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry). Det primära utfallsmåttet REE mättes med hjälp av indirekt kalorimetri medan det sekundära utfallsmåttet TEE mättes med dubbelmärkt vatten.

Av de 32 deltagarna som ingick i inledningsfasen bortföll åtta personer (25%). Av de 24 personer som återstod till randomiseringen var det 22 personer som inledde testfasen. För analysen var det 21 personer som kvarstod och inkluderades. Av de tre personer (9%) som föll bort från de ursprungliga 24 deltagarna var det två som hoppade av efter randomiseringen och därmed aldrig påbörjade någon testdiet, den tredje deltagaren hoppade av studien i början av en av dieterna.

Resultatet visade en signifikant skillnad av både TEE ($P=0,003$) och REE ($P=0,030$). Enligt författarna har studien POWER på 83% med de 21 deltagarna som är inkluderade i resultatet.

Studien bedöms vara av medelhög studiekvalitet. Orsakerna till bedömningen är att risk för behandlingsbias bedöms till medel då varken deltagare eller prövare var blindade i studien. Även risk för bedömningsbias bedöms till medel då tidpunkter för mätning av utfall ej anses vara optimala då testfasen anses vara för kort samt delvis för att studiedeltagarna har deltagit i studien under kontrollerade former. Även bortfallsbias bedöms till medelhög risk då bortfallet i studien bedöms till 12,5% (måttligt) men anses som stort i förhållande till populationens storlek. Resterande delar i studiekvaliteten avseende selektionsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias bedöms till låg risk för bias.

3.2 Resultat 1: effekt på TEE och REE under bibehållande av viktnedgång, efter viktnedgång.

Vid detta resultat behandlas studie 1. Ebbeling et al. 2018, USA [33] och dess PP-analys, som undersökt effekten på TEE och REE under en bibehållandefas efter viktnedgång.

Tabell 4. Beskrivning av Resultat 1.

Resultat; TEE och REE under bibehållande av viktnedgång, efter viktnedgång PP-Analys					
	<i>TEE och REE vid Pre-randomization</i>	<i>Effekt i interventionsgrupp, I (ange Δ)¹</i>	<i>Effekt i kontrollgrupp, K (ange Δ)¹</i>	<i>Interventions-effekt (ΔI minus ΔK)</i>	<i>P-värde för differens</i>
Studie 1. Ebbeling et al. 2018, USA [33].	<u>TEE:</u> K1: 2711 K2: 2577 I: 2758	<u>TEE:</u> ΔI : = 176 (87 till 265) +6,38%	<u>TEE:</u> $\Delta K1$: = -102 (-201 till -2) -3,76% $\Delta K2$: = 29 (-64 till 123) 1,13%	<u>TEE:</u> $\Delta I - \Delta K1$ = 278 $\Delta I - \Delta K2$ = 147	<u>TEE:</u> $P = <0,001$
	<u>REE:</u> K1: 1601 K2: 1597 I: 1608	<u>REE:</u> ΔI : = 53 (28 till 78) +3,3%	<u>REE:</u> $\Delta K1$: = 20 (-8 till 48) +1,25% $\Delta K2$: = 28 (KI 2 till 54) +1,75%	<u>REE:</u> $\Delta I - \Delta K1$ = 33 $\Delta I - \Delta K2$ = 25	<u>REE:</u> $P = 0,18$

¹ Förändring efter testfas (vecka 20) från pre- randomization (vecka noll). Konfidensintervall anges inom parentes.

3.2.1 Resultat TEE under bibehållandefas efter viktnedgång.

En signifikant skillnad ($p < 0,001$) av TEE detekterades mellan de olika grupperna.

I kontrollgrupp 1(K1) var förändringen av TEE -102kcal/dag (KI -201 till -2), dvs en minskning med -3,76% från början av testfasen.

Hos kontrollgrupp 2(K2) var förändringen 29kcal/dag (KI -64 till 123), dvs en ökning med 1,13%.

Hos interventionsgruppen (I) var förändringen 176kcal/dag (KI 87 till 265), dvs en ökning med 6,38%.

I en jämförelse mellan intervention- och kontrollgrupper kan man se att skillnaden mellan I och K1 var 278kcal/dag respektive 147kcal/dag vid jämförelse mellan I och K2.

3.2.2 Resultat REE under bibehållande av viktnedgång, efter viktnedgång

Avseende REE kunde ej någon signifikant skillnad påvisas ($p = 0,18$).

I K1 skedde en ökning av REE med 20 kcal/dag (KI -8 till 48), motsvarande 1,25%.

Hos K2 var förändringen 28 kcal/dag (KI 2 till 58), dvs en ökning med 1,75%.

Hos I var förändringen 53 kcal/dag, dvs en ökning med 3,3%.

I en jämförelse mellan intervention- och kontrollgrupper var skillnaden i REE 33 kcal/dag högre hos I jämfört med K1, samt 25 kcal/d högre hos I vid jämförelse mot K2.

3.3 Resultat 2: effekt på TEE och REE under viktnedgång samt efterföljande bibehållandefas

För resultat 2 behandlas två studier; Studie 1. Ebbeling et al. 2018, USA [33] samt Studie 2. Ebbeling et al. 2012, USA [34]. Dessa två studier har bland annat undersökt effekten på TEE samt REE under viktnedgång följt av en bibehållandefas. I detta resultat behandlas studiernas ITT-analyser.

Tabell 5. Beskrivning av Resultat 2.

Resultat; TEE och REE under viktnedgång samt efterföljande bibehållandefas ITT-Analys					
	<i>TEE och REE vid Pre weightloss baseline</i>	<i>Effekt i interventionsgrupp, I (ange Δ)¹</i>	<i>Effekt i kontrollgrupp, K (ange Δ)¹</i>	<i>Interventions-effekt (ΔI minus ΔK)</i>	<i>P-värde för differens</i>
Studie 1. Ebbeling et al. 2018, USA [33].	<u>TEE:</u> K1: 2915 K2: 3030 I: 3110 <u>REE:</u> K1: 1654 K2: 1751 I: 1695	<u>TEE:</u> $\Delta I = -207$ -6,66% <u>REE:</u> $\Delta I = -26$ -1,53%	<u>TEE:</u> $\Delta K1 = -294$ -10,09% $\Delta K2 = -455$ -15,02% <u>REE:</u> $\Delta K1 = -17$ -1,03%) $\Delta K2 = -129$ -7,37%	<u>TEE:</u> $\Delta I - \Delta K1 = 87$ $\Delta I - \Delta K2 = 248$ <u>REE:</u> $\Delta I - \Delta K1 = 9$ $\Delta I - \Delta K2 = 103$	<u>TEE:</u> $P = 0,07^*$ <u>REE:</u> $P = 0,17^*$
Studie 2. Ebbeling et al. 2012, USA [34].	<u>TEE:</u> medelvärde: 3234 (3081 - 3388) <u>REE:</u> Medelvärde: 1781 (1737-1824)	<u>TEE:</u> $\Delta I = -97$ -3% <u>REE:</u> $\Delta I = -138$ -7,75%	<u>TEE:</u> $\Delta K1 = -422$ -13,05% $\Delta K2 = -297$ -9,18% <u>REE:</u> $\Delta K1 = -205$ -11,51% $\Delta K2 = -167$ -9,38%	<u>TEE:</u> $\Delta I - \Delta K1 = 325$ $\Delta I - \Delta K2 = 200$ <u>REE:</u> $\Delta I - \Delta K1 = 67$ $\Delta I - \Delta K2 = 29$	<u>TEE:</u> $P = 0,003$ <u>REE:</u> $P = 0,030$

¹ Förändring efter testfas från pre weight loss baseline.

* P-värde beräknat manuellt i SPSS efter extrahering av data hämtat från OSF home [41].

3.3.1 Resultat TEE under viktnedgång samt efterföljande bibehållandefas

Studie 1. Ebbeling et al. 2018, USA [33].

Skillnaderna i resultatet avseende TEE är ej signifikanta då $p = 0,07$

Hos Kontrollgrupp 1 (K1) (60 E% kolhydrater) har en reducering skett med -294kcal/dag från weight loss baseline (innan viktnedgång) till slutet av testfasen, motsvarande en minskning med -10,09%.

Hos kontrollgrupp 2 (K2) (40 E% kolhydrater) har en minskning skett med -455 kcal/dag, dvs -15,02%.

Hos interventionsgruppen (I) (20 E% kolhydrater) reducerades TEE med -207kcal/dag, motsvarande -6,66%.

Jämförelsevis var TEE 87 kcal /dag högre hos I jämfört med K1, samt 248 kcal/d högre hos I jämfört med K2.

Studie 2. Ebbeling et al. 2012, USA [34].

Hos Kontrollgrupp 1 (K1) (60 E% kolhydrater) har TEE reducerats med -422kcal/dag från pre weight loss baseline till efter testfas, motsvarande en minskning med -13,05%.

Hos Kontrollgrupp 2 (K2) (40 E% kolhydrater) har en reducering skett med -297 kcal/dag, motsvarande en minskning på -9,18%.

Hos Interventionsgruppen (I) (10 E% kolhydrater) har TEE minskat med -97kcal/dag, dvs en minskning med -3%.

Skillnaderna i studien är signifikanta då $p=0,003$.

Jämförelsevis var TEE 355 kcal/dag högre hos I än hos K1, samt 200 kcal/dag högre hos I än hos K2.

3.3.2 Resultat REE under viktnedgång samt efterföljande bibehållandefas

Studie 1. Ebbeling et al. 2018, USA [33].

Skillnaderna i resultatet avseende REE var ej signifikanta då $p=0,17$

Hos K1 reducerades REE med 17kcal/dag, motsvarande en minskning med -1,03% jämfört med REE innan viktnedgång.

Hos K2 skedde en reducering med 129kcal/dag, dvs en minskning med -7,37%.

Hos I så var minskningen 26kcal/dag, motsvarande en minskning med -1,53%.

Jämförelsevis mellan grupperna var REE högre hos I än hos K1 med en skillnad på 9 kcal/dag, samt 103 kcal/ dag högre hos I än K2.

Studie 2. Ebbeling et al. 2012, USA [34].

Hos K1 minskade REE med 205kcal/dag från pre weight loss baseline till efter testfasen, en minskning med -11,51%.

Hos K2 skedde en reducering med 167kcal/dag, dvs en minskning med -9,38%.

Hos I minskade REE med -138kcal/dag, motsvarande en minskning med -7,75%.

Skillnaderna var signifikanta då $P=0,03$.

Jämförelsevis mellan grupperna var REE 67 kcal/dag högre hos I än K1, samt 29 kcal/ dag högre hos I än K2.

3.4. Evidensgradering (GRADE Tabell)

Tabell 6. Evidensstyrka

	Resultat 1. Effektmått under bibehållandefas efter viktnedgång.	Resultat 2. Effektmått under viktnedgång följt av bibehållandefas
Effektmått:	Energiförbrukning: REE och TEE	Energiförbrukning: REE och TEE
Antal studier:	1	2
Risk för bias:	Allvarliga begränsningar (-1)	Vissa begränsningar (?)
Överensstämmelse:	Ej relevant	Bekymmersam heterogenitet (-1)
Överförbarhet:	Viss osäkerhet (?)	Osäkerhet (-1)
Precision:	Oprecis data (-1)	Inga problem (0)
Publikationsbias:	Klar risk för publikationsbias (-1)	Klar risk för publikationsbias (-1)
Räcker de smärre bristerna till nedgradering:	Nej	Nej
Evidensstyrka:	Mycket låg (+)	Mycket låg (+)

3.4.1 Beskrivning evidensgradering resultat 1

Risk för bias: Studiedeltagare var ej blindade, följsamheten har försökts kontrolleras men det saknas data för intag av måltider som ej intogs vid institutionen samt snacks. Oklart hur det är korrigerat för bortfall. Energiintag är korrigerat när deltagare fluktat vikt under bibehållandefas men saknas data för detta.

Överensstämmelse: Då det är en ensam studie så finns det ingen relevans att väga in denna punkt i evidensgraderingen.

Överförbarhet: I de flesta fall krävs att effekten mäts på minst två olika studier, i detta fall är endast en studie inkluderat vilket drar ner överförbarheten.

Precision: Det finns skillnader i baslinjedata som ej är justerade på ett adekvat sätt, exempelvis var TEE 181 kcal/d lägre hos K2 än I.

Publikationsbias: Saknad data angående energiintag hos population. Utifrån denna frågeställningen och valt effektmått finns det endast 1 studie vilket drar ner graderingen.

3.4.2 Beskrivning evidensgradering resultat 2

Risk för bias: I båda studier fanns ett otillfredställande högt bortfall, dock inom ramarna för vad som bedömdes ge statistisk power. Mätvärdena har undersökts med tillförlitliga, standardiserade och validerade metoder.

Överensstämmelse: Studierna är av olika studiedesign samt duration, då studie 1 är en RCT med en 20 veckor lång testfas jämfört med studie 2 som är RCT med en cross-over design där varje kost testas över fyra veckor. Populationens storlek skiljer sig åt studierna emellan då n=164 i studie 1 och n=21 i studie 2. Resultatet studierna emellan pekar i olika riktning.

Överförbarhet: Studierna är skapade för att utgöra grund för framtida studier, ej för att appliceras inom behandling. Studierna är utformade så att replikation bör vara möjlig.

Precision: Båda studierna anger att baslinjevariabler justerats men detta inkluderar endast skillnader kring till exempel kön, ålder och vikt efter run-in phase. Dock finns stora skillnader i energiförbrukningen gällande både REE och TEE som ej nämns vara justerade.

Publikationsbias: Studie 1 och Studie 2 är gjorda av samma forskargrupp. Studie 2 är en väldigt liten studie vilket också påverkar evidensgradering. Antalet studier som är gjorda inom ämnet är väldigt få och de som är gjorda kommer från samma forskargrupp vilket resulterar i nedgradering.

4. Diskussion

4.1 Metoddiskussion

Då litteratursökningen endast utfördes i två olika databaser, finns en risk att relevanta artiklar ej inkluderats. Begränsningar finns även avseende språk, då enbart studier skrivna på engelska eller svenska inkluderades. Det fanns även svårigheter i att finna publicerade studier med valt effektmått där inklusionskriterierna fanns med. Det hade varit önskvärt att finna fler studier från olika forskargrupper för ett bredare underlag.

De olika studierna granskades av två oberoende granskare enligt SBU:s granskningsmall [37] för att sedan komma fram till konsensus. Genom denna metod inkluderades flera oberoende åsikter och aspekter genom olika infallsvinklar avseende studiekvalitet.

Begränsningar avseende GRADE finns vid det skedet då bedömningen endast gjordes på en enskild studie, ur det perspektiv att mallen främst är framtagen för att granska fler än en enskild studie. Dock är begränsningarna mindre då två studier inkluderades och granskades i ytterligare en evidensbedömning med GRADE.

Ingen av författarna till denna översiktsartikel är experter inom ämnet vilket kan ha betydande roll för resultatet då relevant fakta kan ha försumrats. Kompetens kan även utgöra ett hinder, då författarna till denna översiktsartikel ej tidigare skrivit en översiktsartikel.

Eftersom studie 2 [34] ej angav värden för deltagarnas energiförbrukning vid tidpunkten innan testfasen, delades resultatet i två delar och separata evidensgraderingar med bedömning enligt GRADE [38] utfördes. Vid PP-analysen och resultat 1 inkluderades endast en studie "Ebbeling et al. 2018, USA" [33] då mätningar på deltagarna utgick från TEE och REE vid viktstabiliseringsfas efter viktnedgång (vecka noll) och testfasen slut (vecka 20). Vid ITT-analysen och resultat 2 inkluderades båda studierna där effektmåttet TEE och REE mättes vid tidpunkten innan viktning, samt efter testfasen slut.

4.2 Diskussion av resultat

I Studie 1 [33], vid PP-analysen där perioden vecka 0-vecka 20 (bibehållandefasen) behandlades, sågs en signifikant skillnad i TEE mellan grupperna ($p < 0,001$) där TEE ökade hos interventionsgruppen men även en aning hos Kontrollgrupp 2, medan den minskade hos Kontrollgrupp 1. Någon signifikant skillnad avseende REE kunde ej påvisas ($p = 0,18$). Vid denna analys skiljer sig dock TEE mellan de olika grupperna vid mätningen innan testfasen (vecka noll). TEE var 47 kcal högre/d hos I jämfört med K1, samt 181 kcal högre/d hos I i jämförelse med K2. Genom analys av originaldata kunde även ses att TEE under viktning hade minskat olika mycket hos de olika grupperna. Hos I hade TEE minskat med 392 kcal/d (-12,6%) medan värdet hos K1 minskat med 282 kcal/d (-9,7%) respektive 271 kcal/d (-9,3%) hos K2. Att TEE minskat väsentligt mer hos I innan testfasen, samt att deltagarna i denna grupp hade ett högre TEE än de andra grupperna kan ha påverkat

resultatet. Dessa skillnader har de slutliga analyserna eller diskussionen ej tagit hänsyn till, däremot framgår att justeringar är gjorda för andra variabler.

För testfasen redovisas det faktum att energiintaget har justerats för att uppnå viktstabilitet, dock ej några konkreta siffror avseende mängd. I en artikel av Hall et al. som extraherat den analyserade datan uppmärksammas att energiintaget de facto varit väsentligt lägre än TEE under bibehållandefasen, med ett underskott på 460 kcal mindre/d hos interventionsgruppen vid ITT-analysen respektive 422 kcal mindre/d vid PP-analysen [42]. Då deltagarna trots det för låga energiintaget rapporterats varit viktstabila, kan detta utgöra en indikation på att deltagarna intagit en väsentlig mängd mat utöver den föda de blivit tilldelade då de rent teoretiskt borde varit i negativ energibalans och därmed minskat i vikt.

Genom den framförda kritiken enligt denna artikel till studie 1 [33], finns också stora funderingar kring huruvida författarna till studien har justerat dess upplägg för att kunna styrka resultatet i den tidigare gjorda studien (studie 2 [34]), vilken studie nummer 1 var en uppföljning till. Uppföljningen gjordes då författarna ansåg att det fanns begränsningar i studie 2 [34], främst till följd av den korta durationen av de olika dieterna i testfasen. I den ursprungliga planen för statistisk analys i studie 1 framgår att den primära nollhypotesen är att förändringen av TEE från innan viktnedgången (vecka -12) till efter testfasen (vecka 20) kommer att anta samma medelvärde för samtliga tre testdieter. Vid det slutgiltiga protokollet har denna nollhypotes ändrats och mätpunkten för vecka noll tillkommit. I analyserna som presenteras i studiens resultat är det framför allt förändringen mellan vecka noll och vecka 20 som jämförs. Spekulativt kan justeringen antagits då författarna ej var tillfredsställda med det resultat som påvisades i jämförelse mellan vecka -12 och 20 (vilket vid ITT-analysen ej var signifikant) samt att resultaten som påvisades inte stärkte resultatet i den föregående studien (studie 2) på ett tillfredsställande sätt. Ändringarna i protokollet kan vara ett resultat av författarnas intentioner och ökar därmed risk för bias.

Det presenterade resultatet avseende perioden för viktnedgång följt av bibehållande av viktnedgång i båda studier var likartade, vilka indikerar att energiförbrukning vid bibehållande av viktnedgång varierar vid isokaloriska kostar med olika fördelning av makronutrientier. Dock var resultatet i studie 1 ej signifikant.

Genom de framtagna procentuella skillnaderna av TEE i studie 1 mellan vecka -12 och 20 vid ITT-analys, sågs en större skillnad mellan I och K2 i proportion till I och K1. TEE minskade med 6,66% hos I, 10,09% hos K1 och 15,01% hos K2 [33].

Relevant är även att det fanns skillnader i TEE mellan grupperna vid vecka -12, I var 195 kcal/d högre än K1 respektive 80 kcal/d högre än K2.

Det är även av intresse att det fanns skillnader i TEE även innan testfasen påbörjades (vecka noll). Skillnaden i TEE mellan I och K2 var 209 kcal/dag och skillnaden mellan I och K1 var 73 kcal/dag med högst TEE hos I i båda fall, vilket kan ha haft betydelse för resultatet.

Dock var resultaten i studie 1 och dess ITT-analys som tidigare nämnt ej signifikanta gällande både TEE ($P=0,07$) och REE ($0,17$).

Vid studie 2 [34], som presenterade signifikanta resultat påvisades att lågkolhydratkost bidrog till minst förändring av TEE och REE från startvikt till efter testfas, samt högre energiförbrukning i jämförelse med de kostar med högre andel KH.

Till skillnad från studie 2 [34], presenterade studie 1 [33] värden för energiförbrukningen i ITT-analysen innan testfasen vid vecka noll. Det hade varit önskvärt med ytterligare mätpunkt vid detta tillfälle i studie 2, för en jämförelse av förändringen i energiförbrukningen under enbart bibehållandefasen studierna emellan, vilket även anges som dess primära syften.

Det hade varit av intresse att ytterligare mäta TEE och REE vid en senarelagd tidpunkt, för att undersöka hur energiförbrukningen ter sig vid bibehållande av viktnedgång ur ett längre tidsperspektiv i förhållande till de olika sammansättningarna av kosterna.

Genom studierna kan för tillfället endast antas att energiförbrukningen inte kommer att fortsätta förändras över tid, om vikten fortsatt bibehålls efter avslutande av testfasen. Vid studie 1 [33] kan energiförbrukningen tydas börja uppnå ett "steady state" efter tio veckor, då energiförbrukningen ej förändras avsevärt mycket mellan vecka tio och 20. Till följd av detta kan det spekuleras kring att ett steady state kan initieras efter ca tio veckor vid bibehållande av viktnedgång och därmed ej kommer att fortsätta förändras, något man inte behandlar i studie 2 [34]. Även ur detta perspektiv hade det varit av intresse med ytterligare en senarelagd mätning, för mer belägg kring ett så kallat "steady state".

Studierna emellan skiljde antalet deltagare; Studie 1 (n=164) [33], Studie 2 (n=21) [34]. Det hade varit av intresse att undersöka om effekterna i studie 2 fortsatt hade varit likartade, om storleken på populationen hade varit större. Resultaten kan ha påverkats av att antalet deltagare i studie 2 var få och således besatt en större risk för exempelvis mätfel och statistiska felaktigheter, jämfört med ett större deltagarantal där eventuella fel ofta justeras för och jämnas ut.

I Studie 2 [34] påvisades att en högkolhydratkost resulterade i lägst insulinkänslighet medan lågkolhydratkost resulterade i högst ($p=0.02$). Insulinkänsligheten ökade under testfasen från $0.24\mu\text{IU/mL}$ till $0.93\mu\text{IU/mL}$ för känsligheten i perifer vävnad vid en lågkolhydratkost. Även insulinkänsligheten i levern ökade från start till efter testfas. I Studie 1 [33] mättes insulinnivåerna vid fasta vid vecka noll, tio samt 20 genom analys av 1,5-Anhydroglucitol, som är ett mått för postprandiell hyperglykemi [43]. Värdet minskade mest hos interventionsgruppen, en mindre minskning hos K2 men ökade hos K1. Alltså minskade 1,5-Anhydroglucitol i korrelation till den minskade mängden KH. Eftersom störst minskning av 1,5-Anhydroglucitol sågs hos I, kan det antas att postprandiell hyperglykemi ej skedde i lika stor utsträckning hos denna grupp och att insulinkänsligheten hos dessa deltagare förbättrades. Detta stödjer teorin som CIM bygger på, om att en lågkolhydratkost förbättrar insulinkänsligheten.

Tre av fyra källor [23, 44, 45] i Studie 1 som behandlar CIM vid fetma är konstruerade av Ludwig DS som även är författare till båda inkluderade studier i denna översiktsartikel. Även Ebbeling CB som är författare till de båda inkluderade studierna är författare till en av dessa artiklar [23]. Det är av betydelse att överväga hur dessa hänvisningar har betydelse för tolkning av resultat i studie 1 och 2. Detta kan tyda på att författarna strävar efter att styrka sina tidigare publicerade studier samt de fynd som påvisats i studie 1 och 2, då dessa är förenliga med hänvisningar i de valda referenserna. Det är intressant att flertalet artiklar som studie 1 och studie 2 baseras på kommer från samma forskargrupp och att författarna till studierna inte har valt att ta in andra studier eller artiklar som till exempel behandlar just CIM. Detta väcker funderingar om huruvida det finns ytterligare belägg och forskning kring denna modell, gjorda av andra oberoende forskare eller om rådande tillgängligt material kommer från samma forskargrupp.

För att kunna dra slutsatser kring CIM som en teori till effekten av lågkolhydratkost och dess effekter på viktnedgång, krävs ytterligare studier och evidens. Fram tills dess att motsatsen bevisas så kommer en kalori fortsatt att vara en kalori då det finns brist på evidens som talar för motsatsen [9].

Resultatet i studie 1 motsäger det CIM påstår om en korrelation mellan minskad mängd KH i kosten och ökande EE, då värdena avseende EE hos K2 (40 E% KH) är de lägsta bland samtliga grupper följt av K1 (60 E% KH). Detta tyder på att EE ej ökar med en mindre andel KH. Skulle teorin kring CIM stämma borde lägst EE setts hos K1, som intog den kost med högst KH-innehåll och skillnaden bör därmed också ha varit som störst mellan I och K1 och inte mellan I och K2 som resultatet indikerar.

Skillnaderna i TEE i studie 2 tydde däremot på att K1 minskade mest med 13,05%, följt av K2 med 9,18% och slutligen I med 3%. Då studierna visar på olika resultat gällande korrelationen mellan minskad mängd KH i kosten och en ökad EE kan det antas att det finns stora osäkerheter gällande CIM.

4.3 Generaliserbarhet

Båda studier var experimentellt utformade samt enligt "intention to treat"-principen med syfte att utgöra belegg för framtida studier. Det är möjligt att datan är missvisande då man har utgått från att följsamheten varit hög genom studiernas kontrollerande utformning, som i regel bidrar till en hög följsamhet. Dock finns som tidigare nämnt vissa kontraindikationer till detta i studie 1[33]. Studiernas kontrollerade former innebär också att resultatet möjligen hade fått ett annat utfall vid ett genomförande under mindre kontrollerade former. Detta är en orsak till att metoder för kostbehandling först skall prövas på en mindre kontrollerad population, för att undersöka om resultatet följer i samma linje vid mer verklighetsförankrade förutsättningar.

Det är intressant att jämföra nuvarande evidensbaserade råd, inkluderat NNR, med de koster som studie 1 och 2 behandlar. I NNR rekommenderas ett intag med 45-60 E% KH per dag [10] medan båda studiernas interventionsgrupper utgår från <20 E% KH per dag vilket innebär en väldigt stor differens gentemot rekommendationen enligt NNR.

De konventionella kostråden uppmanar till ett ökat intag av fibrer, vilket en lågkolhydratkost motsätter då detta ej går i linje med den låga andel KH som är acceptabel inom kostens ramar.

Enligt den evidens som NNR bygger på har fördelningen av makronutrientier i kosten ej någon betydelse för viktförändring eller stabilitet, något som lågkolhydratkost motsäger där teorierna bakom denna bygger på att andelen KH har påverkan på en viktnedgång samt EE. Lågkolhydratkostens grunder gentemot de konventionella råden spretar alltså åt motsatt håll och det är lätt att anta att den relativt obeprovade vetenskapen bakom lågkolhydratkost sam dess förespråkare strävar efter att påverka de råd som idag anses som beprovade och används inom vården och av dietister.

Även andra riktlinjer som används inom vården, inkluderat Mat vid fetma (SBU)[6] och EASO [11] innefattar andra rekommendationer vid viktnedgång. Enligt dessa spelar typ av diet ej någon roll och att ett ökat intag av exempelvis spannmål, fullkorn och fibrer är fördelaktigt. Då dessa livsmedel är stora källor till KH ställs detta i kontrast till det som lågkolhydratkost förespråkar.

Det är intressant att fundera över vilken effekt lågkolhydratkost skulle kunna ha på bibehållande av viktnedgång vid behandling av övervikt och fetma om teorin styrks genom fler studier och granskningar där signifikanta resultat påvisas kring en ökad energiförbrukning. Detta skulle kunna utgöra en revolution då många individer som har genomgått eller genomgår denna process anser det problematiskt att genomföra detta via

energirestriktion. För vissa individer skulle det eventuellt utgöra en enklare strategi att enbart minska på kolhydraterna istället för att fokusera på övriga faktorer i kosten och samtidigt få en ökad energiförbrukning. Dock tåls det även att fundera över vilka risker som medföljer över tid, vid en kost med lägre mängd KH och som därmed i många fall är rikare på fett. De konventionella råden idag avser att hjälpa människor att hålla en sund vikt över tid som kroppen mår bra av, i kontrast till en snabb och enkel viktning med en obeprövad kost där riskerna kan vara större över tid.

Då det saknas vetenskapligt underlag för att utmana de rådande rekommendationerna blir frågan huruvida en lågkolhydratkost likt de som studierna behandlat bör utgöra underlag för råd fortsatt inaktuell.

4.4 Miljö

En lågkolhydratkost tenderar till att vara mer rik på protein och fett, något som ofta finns rikligt i animaliska livsmedel vilka har en stor miljöpåverkan.

Animalieproduktion står för en stor del av de globala växthusgasutsläppen och uppskattas bidra till cirka 15% av de totala utsläppen världen över [46]. Diskussionen kring miljön som råder i nuläget och vilka åtgärder som kan vidtas för att minska utsläppen, inkluderar råd kring att minska bland annat konsumtionen av kött och välja mer vegetabilier som har en mindre miljöpåverkan genom lägre utsläpp.

En lågkolhydratkost, där det dagliga energiintaget främst kommer från fett och protein i avseende att minska kolhydratmängden, kan antas motsäga dessa råd. Vid en ökning av andelen protein och fett i kosten, kan detta tendera till ett högre intag av animalieprodukter. Elimineras eller minskas mängden livsmedel som exempelvis spannmål, till följd av dess höga kolhydratinnehåll, kommer även en stor del av de livsmedel med en liten miljöpåverkan, exempelvis grönsaker, rotfrukter och baljväxter att uteslutas[47]. På så sätt går rekommendationerna enligt lågkolhydratkost ej hand i hand med dagens miljömål- och rekommendationer för ett mer hållbart samhälle, då intaget av livsmedel med stor miljöpåverkan kan antas utgöra en stor del av intaget vid denna typ av kost.

Ur miljösynpunkt är det därmed väsentligt med ett kritiskt förhållningssätt gentemot lågkolhydratkost, till följd av dess negativa miljöpåverkan genom en ökad mängd av livsmedel med hög miljöpåverkan.

4.5 Jämställdhet

Perspektivet på huruvida en lågkolhydratkost kan vara lämplig för alla eller endast för en viss del av befolkningen är av intresse. Genom en lågkolhydratkost utesluts flertalet livsmedel som av den lägre prisklassen, så som exempelvis rotfrukter. Animalieprodukter tenderar till att kosta mer än exempelvis vegetabilier där även spannmål är inräknat. En lågkolhydratkost kan på så sätt bidra till ökade matkostnader, vilket kan komma att påverka tillgängligheten av denna typ av kost för vissa befolkningsgrupper med begränsade ekonomiska möjligheter. Det kan på så sätt vara svårt att uttala att en lågkolhydratkost är till för alla, då höga matkostnader ej är tillämpligt för vissa befolkningsgrupper i samhället utan kräver vissa ekonomiska förutsättningar.

5. Slutsats

På grund av otillräckligt vetenskapligt underlag går det inte att bedöma om lågkolhydratkost (<20 E% KH) har effekt på energiförbrukningen vid viktnedgång följt av bibehållande av viktnedgång (+).

Det går inte heller att bedöma om lågkolhydratkost (<20 E% KH) har effekt på energiförbrukningen vid enbart bibehållandefas av viktnedgång efter viktstabilisering. Detta eftersom det finns otillräckligt vetenskapligt underlag (+).

Det krävs vidare evidens och forskning på lågkolhydratkost i jämförelse med isokalorisk moderat- eller högkolhydratkost för att se om denna typ av kost har några effekter på energiförbrukningen vid bibehållande av viktnedgång hos patienter med övervikt eller fetma. Fram tills dess att mer vetenskap och forskning med signifikanta resultat avseende lågkolhydratkost vid bibehållande av viktminskning och den teoretiska modell som påstås förklara kostens fördelaktiga effekter, den så kallade insulin-kolhydratmodellen, presenterats så kommer en kalori fortfarande att vara en kalori.

Referenser:

1. Nelms M, Sucher K, Lacey K. Nutrition Therapy and Pathophysiology. 3 ed. USA: Cengage Learning; 2016.
2. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [updated date 2018-02-16; cited date 2019-02-13]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Róssner S. Kalorier kostar. Läkartidningen. 2011;108(39):1884-1885.
4. Gupta H. Barriers to and Facilitators of Long Term Weight Loss Maintenance in Adult UK People: A Thematic Analysis. International journal of preventive medicine. 2014;5(12):1512-20.
5. Prevalence of obesity among adults, BMI \geq 30, age-standardized Estimates by country [Internet] Geneva: World Health Organization; ©2016 - . [cited 2019-02-13]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>
6. Statens beredning för medicinsk utvärdering. Mat vid fetma. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport; 218.
7. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. Journal of internal medicine. 2008;263(4):336-52.
8. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
9. Howell S, Kones R. "Calories in, calories out" and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2017;313(5):E608-e12.
10. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Köpenhamn: Nordic Council of Ministers; 2014. Available from: <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>
11. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obesity facts. 2015;8(6):402-24.
12. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Obesity: Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Children, Young People and Adults: Partial Update of CG43. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
13. Fändriks L. Roles of the gut in the metabolic syndrome: an overview. Journal of internal medicine. 2017;281(4):319-36.
14. Scandinavian obesity surgery registry; SOReg Årsrapport 2017; del 1 [Internet]. Örebro: Scandinavian obesity surgery registry (SOReg); 2018. [cited 2019-02-20] Available from: <https://www.ucr.uu.se/soreg/component/edocman/arsrapport-2017-del-1/viewdocument?Itemid>
15. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. Am J Clin Nutr. 2005 July;82(1):222S–225S.
16. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. The American journal of clinical nutrition. 2001;74(5):579-84.
17. Westerterp KR. Control of energy expenditure in humans. European journal of clinical nutrition. 2017;71(3):340-4.

18. Hoffer LJ. Metabolic consequences of starvation. In: Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th ed Philadelphia. PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2014: 660-77.
19. Camps SG, Verhoef SP, Westerterp KR. Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(5):990-4.
20. Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *The New England journal of medicine*. 1995;332(10):621-8.
21. Oh R, Uppaluri KR. Low Carbohydrate Diet. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018-2019 Jan 28.
22. Liebman M. When and why carbohydrate restriction can be a viable option. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2014;30(7-8):748-54.
23. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond "Calories In, Calories Out". *JAMA internal medicine*. 2018;178(8):1098-103.
24. Ludwig DS, Hu FB, Tappy L, Brand-Miller J. Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;361:k2340.
25. Hall KD, Bemis T, Brychta R, Chen KY, Courville A, Crayner EJ, et al. Calorie for Calorie, Dietary Fat Restriction Results in More Body Fat Loss than Carbohydrate Restriction in People with Obesity. *Cell metabolism*. 2015;22(3):427-36.
26. Hall KD, Guo J. Obesity Energetics: Body Weight Regulation and the Effects of Diet Composition. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1718-27.e3.
27. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *The New England journal of medicine*. 2009;360(9):859-73.
28. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *The New England journal of medicine*. 2008;359(3):229-41.
29. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *The New England journal of medicine*. 2003;348(21):2082-90.
30. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, Makris AP, Rosenbaum DL, Brill C, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2010;153(3):147-57.
31. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;319(7):667-79.
32. Svensk MeSH [Internet]. Stockholm: Karolinska institutet. Universitetsbiblioteket; 1998 - . [Cited 2019-01-23] Available from: <https://mesh.kib.ki.se/>
33. Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JMW, Bielak L, Steltz SK, et al. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;363:k4583.
34. Ebbeling CB, Swain JF, Feldman HA, Wong WW, Hachey DL, Garcia-Lago E, et al. Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *Jama*. 2012;307(24):2627-34.
35. Wycherley TP, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Brinkworth GD. Long-term effects of a very low-carbohydrate weight loss diet on exercise capacity and tolerance in overweight and obese adults. *Journal of the American College of Nutrition*. 2014;33(4):267-73.

36. Hron BM, Ebbeling CB, Feldman HA, Ludwig DS. Relationship of insulin dynamics to body composition and resting energy expenditure following weight loss. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2015;23(11):2216-22.
37. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten. En handbok [Internet]. 3. Rev uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2017. Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf
38. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten. En handbok [Internet]. 3. Rev uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2016. Kapitel 10. Evidensgradering. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_kapitel10.pdf
39. Ebbeling CB, Klein GL, Luoto PK, Wong JMW, Bielak L, Eddy RG, et al. A randomized study of dietary composition during weight-loss maintenance: Rationale, study design, intervention, and assessment. *Contemporary clinical trials*. 2018;65:76-86.
40. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *Journal of the American Dietetic Association*. 2002;102(11):1621-30.
41. Klein G, Ebbeling C, Ludwig DS, Eckstrand J, Shams K, Holsen L, et al. Dietary Composition and Energy Expenditure during Weight-Loss Maintenance (The Framingham State Food Study) [Internet]. OSF; 2018. Available from: <https://osf.io/vz6cr/>
42. Hall KD, Guo J. No Significant Effect of Dietary Carbohydrate versus Fat on the Reduction in Total Energy Expenditure During Maintenance of Lost Weight: A Secondary Analysis [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2018 [updated date 2018-11-20; cited date 2019-03-10]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/476655>
43. Pramodkumar TA, Jayashri R, Gokulakrishnan K, Velmurugan K, Pradeepa R, Venkatesan U, et al. 1,5 Anhydroglucitol in gestational diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2019;33(3):231-5.
44. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Jama*. 2002;287(18):2414-23.
45. Ludwig DS, Friedman MI. Increasing adiposity: consequence or cause of overeating? *Jama*. 2014;311(21):2167-8.
46. Livsmedelsverket. Miljöpåverkan från animalieprodukter - kött, mjölk och ägg [Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket; 2013. Livsmedelsverkets rapportserie; 17. [Cited 2019-04-08] Available from: https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2013/2013_livsmedelsverket_17_animalieproduktionens_miljopaverkan.pdf
47. Livsmedelsverket. Råd om bra matvanor: risk- och nyttohanteringsrapport [Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket; 2015. Livsmedelsverkets rapportserie; 5. [Cited 2019-04-08] Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2015/rapp-5-hanteringsrapport-slutversion.pdf>