

Effekt av curcumin på HbA1c hos individer med fastebloodglukos $\geq 5,6$ mmol/l

- En systematisk översiktsartikel

Clara Svensson och Elina Wallberg

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Klara Sjögren

Examinator: Jenny Van Odijk

2019-05-28

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel:	Effekt av curcumin på HbA1c hos individer med fasteblodglukos $\geq 5,6$ mmol/l - En systematisk översiktsartikel
Författare:	Clara Svensson och Elina Wallberg
Handledare:	Klara Sjögren
Examinator:	Jenny Van Odijk
Linje:	Dietistprogrammet 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition 15hp
Datum:	2019-05-28

Bakgrund: Individer med diabetes ökar årligen enligt World Health Organization och uppskattas till år 2045 omfatta 629 miljoner människor. Diabetes är i dagsläget den sjunde vanligaste dödsorsaken och kostar samhället enorma summor varje år. Under senare tid har curcumin, det aktiva ämnet i gurkmeja, uppmärksammats i studier som en substans med potentiellt förebyggande eller förbättrande effekt på diabetes typ 2 eller prediabetes. Detta tros beror på dess antiinflammatoriska och antilipolytiska egenskaper.

Syfte: Syftet med litteratursökningen var att undersöka om det föreligger evidens för att supplementering av curcumin har en sänkande effekt på HbA1c för individer med förhöjt fasteblodglukos.

Sökväg: Det gjordes en systematisk litteratursökning i databaserna PubMed och Scopus. Sökorden var: "Curcuma", "Hyperglycemia", "Glucose Intolerance", "Prediabetic State", "Glycated Hemoglobin A", "Diabetes Mellitus, Type 2" och "Randomized Controlled Trial".

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCT-studier som genomförts under minst tolv veckor, där supplementering av curcumin intagits peroral, studier som utförts på individer med prediabetes enligt American Diabetes Association's diagnostiseringskriterier samt på individer med diabetes typ 2. Exklusionskriterier var artiklar skrivna på andra språk än engelska, studier som utförts på djur samt studier som har kombinationssupplementerat för en katalysatorisk effekt.

Datinsamling och analys: Sökningen genomfördes den första april 2019 på PubMed och Scopus. Urvalet av studier gjordes i två steg: studier som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades på titel och abstrakt; de som återstod granskades i fulltext med hjälp av SBU:s "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" av två oberoende granskare. Evidensgradering skedde sedan enligt det internationella systemet GRADE.

Resultat: Tre studier identifierades, två med medelhög risk för bias och en med låg risk för bias. Samtliga hade en studietid på minst tolv veckor och totalt innefattades 368 individer. Den första studien gav interventionsgruppen 300mg curcumin/dag, den andra gav 1000mg/dag och den tredje gav 1500mg/dag. Två av studierna visade att curcumin gav en signifikant sänkning av HbA1c från baslinjen medan en av studierna inte kunde se någon signifikant skillnad.

Slutsats: Det finns måttligt (+++) vetenskapligt underlag för att oral supplementering av curcumin kan sänka HbA1c hos individer med förhöjt fasteblodglukos.

Nyckelord: HbA1c, Curcumin, Diabetes Mellitus typ 2, Prediabetes

Abstract

Title: Effect of curcumin on HbA1c in individuals with fasting glucose $\geq 5,6$ mmol/l
- A systematic review

Author: Clara Svensson and Elina Wallberg

Supervisor: Klara Sjögren

Examiner: Jenny Van Odijk

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

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

Date: May 28th, 2019

Background: According to the World Health Organization are individuals with diabetes increasing annually and are estimated to 629 million individuals by year 2045. Diabetes is currently the seventh most common cause of death and costs enormous amounts to society every year. Recently, curcumin, the active substance in turmeric, has been recognized in studies as a substance with a potentially preventive or ameliorative effect on individuals with type 2 diabetes or prediabetes, probably due to its anti-inflammatory and anti-lipolytic effect.

Objective: The purpose of this systematic literature review was to investigate whether there is evidence that supplementation of curcumin has a decreasing effect on HbA1c for individuals with an elevated fasting blood glucose.

Search strategy: A systematic literature search was conducted in the databases PubMed and Scopus. The used keywords were: "Curcuma", "Hyperglycemia", "Glucose Intolerance", "Prediabetic State", "Glycated Hemoglobin A", "Diabetes Mellitus, Type 2" and "Randomized Controlled Trial"

Selection criteria: Inclusion criteria were RCT studies conducted for at least twelve weeks where supplementation of curcumin was taken orally, studies performed on individuals with prediabetes according to the diagnostic criteria of American Diabetes Association and on individuals with type 2 diabetes. Exclusion criteria were articles in other languages than English, studies conducted on animals and studies that used other substances as catalysts.

Data collection and analysis: The search was conducted on April 1th, 2019 at PubMed and Scopus. The selection of studies was done in two stages: studies that did not meet the inclusion criteria were excluded by title and abstract; The remaining ones were reviewed in full text by the SBU's quality assurance template for randomized studies by the two writers. The strength of the evidence was performed according to the international system GRADE.

Main results: Three studies were identified, two with a medium high risk of bias and one with low risk of bias. They all had an intervention period of at least twelve weeks and a total of 368 individuals. The first study gave the intervention group 300 mg of curcumin/day, the other 1000 mg/day and the third study 1500 mg/day. Two of the studies showed that a supplementation with curcumin resulted in a significant decrease in HbA1c from baseline, while one study showed no significant difference.

Conclusions: There is moderate (+++) scientific evidence that oral supplementation of curcumin can lower HbA1c for individuals with an impaired fasting blood glucose.

Keywords: HbA1c, Curcumin, Diabetes Mellitus typ 2, Prediabetes

Förkortningar och ordförklaringar

ADA - American Diabetes Association

Betaceller - Finns i pankreas och insöndrar hormonet insulin. Har som uppgift att reglera insulinnivån i kroppen, vilket i sin tur styr halten blodglukos

Fasteblodglukos - Diagnostiseringstest för diabetes som tas på fastande mage

FPG - Fastande plasmaglukos

Glukoneogenes - Bildning av glukos i levern

GLUT4 - Glukostransportör som är insulinkänslig och som transporterar glukos mellan blodet och cellerna. Den enda glukostransportören med dessa egenskaper

Hyperglykemi - Hög halt av fritt glukos i blodet

Insulinclearance - Den hastighet som insulin rensas från blodplasma

Insulinresistens - Minskad insulinkänslighet hos cellerna i kroppen

Insulinsekretion - Utsöndring av insulin

Ketoacidosis – Syra-basrubbnings syndrom som gör blodet surt till följd av kraftig frisättning av ketonkroppar, inträffar främst vid bristfällig insulintillförsel hos individer med diabetes typ I

MeSH - Medical Subject Heading

OGTT - Oralt glukostoleranstest, en tidsbestämd glukosmätning för att undersöka effekten av kroppens glukosmetabolism. 75g rent glukos blandas med ett halvt till ett glas vatten

Postprandiellt - Efter intag av måltid

Preprandiellt - Innan intag av måltid

Remission - Kortvarig eller tillfällig förbättring av sjukdomstillstånd

TNF- α – Tumörnekrosfaktor alfa, protein med immunologiska och inflammatoriska effekter

T2DM - Typ 2 Diabetes Mellitus

Innehållsförteckning

1. INTRODUKTION	6
1.1 KLASSIFIKATIONER AV DIABETES MELLITUS	6
1.2 DIABETES MELLITUS TYP 1	6
1.3 PREDIABETES	7
1.4 DIABETES MELLITUS TYP 2	7
1.4.1 Behandling av Diabetes Mellitus typ 2	7
1.5 HbA1c	7
1.6 DIAGNOSKRITERIER FÖR DIABETES MELLITUS	8
1.7 INFLAMMATION OCH DIABETES	8
1.8 KORRELATIONEN MELLAN FRIA FETTSYROR OCH INSULINRESISTENS	8
1.9 CURCUMIN	9
1.9.1 Curcumins påverkan på Diabetes Mellitus typ 2	9
1.10 VARFÖR YTTRELLIGARE EN SYSTEMATISK ÖVERSIKTSARTIKEL PÅ ETT REDAN REVIDERAT ÄMNE?	9
1.11 PROBLEMFÖRMULERING	10
1.12 SYFTE	10
1.13 FRÅGESTÄLLNING	10
2. METOD	10
2.1 EFFEKTMÅTT	10
2.2 INKLUSIONS- OCH EXKLUSIONSKRITERIER	10
2.3 DATAINSAMLINGSMETOD	10
2.4 DATABEARBETNING	13
2.5 GRANSKNING AV RELEVANS OCH KVALITET	13
2.6 GRADE	14
3. RESULTAT	14
3.1 RESULTAT AV GRANSKNING OCH KVALITET	14
3.2 ENSKILDA STUDIERS KVALITET	15
3.3 BESKRIVNING AV RESULTAT	16
3.4 INKLUDERADE STUDIER	16
3.4.1 Thota RN et al. 2019 Australien (30)	16
3.4.2 Na, L. X. et al. 2012, Kina (29)	17
3.4.3 Chuengsamarn, S et al. 2012, Thailand (34)	17
3.5 EVIDENSGRADERING	18
4. DISKUSSION	19
4.1 INLEDNING	19
4.2 METODDISKUSSION	19
4.3 STUDIEPOPULATION	20
4.4 RESULTATDISKUSSION	20
4.5 DET NATIONELLA OCH GLOBALA PERSPEKTIVET	21
4.5.1 Miljöperspektiv	21
4.5.2 Mänskliga rättigheter och ett jämlikt perspektiv	21
4.5.3 Överförbarhet på den globala befolkningen	22
4.5.4 Nationellt perspektiv	22
4.6 BEHOV AV YTTRELLIGARE FORSKNING	23
5. SLUTSATS	23
6. REFERENSER	24

1. Introduktion

Mellan år 1998 och 2014 har antalet individer med diabetes ökat med 314 miljoner, från 108 miljoner till 422 miljoner enligt World Health Organization (WHO) (1). Prevalensen för diabetes har även den ökat, från 4,7 procent år 1980 till 8,5 procent år 2014. Senare rapporter visar att insjuknandet av diabetes ännu ökar och estimeras till 629 miljoner människor år 2045 (2). Ser man till Sveriges befolkning hade år 2017 omkring 500 000 individer diabetes, motsvarande omkring fem procent (3). Anledningen till det stigande antalet tros vara till följd av en växande befolkning i kombination med ökad populationsålder (4). American Diabetes Association (ADA) sammanställde 2018 den årliga kostnaden för diabetes, innefattande bland annat vårdkostnader, läkemedel och andra behandlingar i USA och påvisade en ökning av kostnader för varje år (5, 6). År 2012 var kostnaderna för diabetesvård 245 miljarder dollar för att till år 2017 öka till 327 miljarder dollar. Denna summa täcker kostnaderna för en population på 30,3 miljoner individer med diabetes i landet, av dessa estimeras 90–95 procent ha typ 2 diabetes (T2DM). WHO uppger att diabetes var den direkta orsaken till 1,6 miljoner dödsfall världen över år 2016, vilket gör sjukdomen till den sjunde vanligaste dödsorsaken i världen (1). Ytterligare 2,2 miljoner dödsfall orsakades av konsekvenserna av ett högt fasteblodglukos år 2012.

1.1 Klassifikationer av Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus kan skilja sig i ursprung och svårighetsgrad och är en mångfacetterad sjukdom (7). Alla typer av diabetes har en sak gemensamt, hyperglykemi som är en följd av otillräckligt insulin. Detta som ett resultat av defekter i insulinproduktionen, nedsatt insulinverkan, eller båda delarna. Insulin produceras i pankreas betaceller och binder till receptorer på cellmembranet. När mycket fritt glukos i blodet förekommer, frisätter pankreas insulin till blodbanan (7). Denna bindning signalerar till GLUT4, som är den enda glukotransportören som är insulinkänslig och som transporterar glukos mellan blodet och cellerna. Bindningen signalerar till GLUT4 att binda in glukos och transportera in detta till cellens cytoplasma. Hos individer med diabetes sker denna processen inte optimalt, detta förklaras mer detaljerat nedan under stycke *1.2 Diabetes Mellitus typ 1* samt *1.4 Diabetes Mellitus typ 2*. Det finns flera olika typer av diabetes, både primär diabetes men även sekundär, där sjukdomen uppstår av andra orsaker såsom medicinering, genetiska defekter eller sjukdom i pankreas (7). Nedan följer en kort beskrivning av de vanligaste primära typerna av diabetes följt av en mer ingående förklaring av T2DM.

1.2 Diabetes Mellitus typ 1

Typ 1 diabetes är en autoimmun sjukdom och förmodas ha genetiska anlag. För ett barn där en eller båda föräldrarna har diabetes typ 1 är risken mellan 5-20 procent att insjukna (7, 8). Sjukdomen står för mellan 5–10 procent av alla med diagnostiserad diabetes och debuterar vanligast hos barn och unga, men förekommer även allt mer bland äldre. Diagnoskriterier för diabetes finns att hitta i tabell 1 *Diagnoskriterier för Diabetes Mellitus och Prediabetes enligt ADA*. Potentiella utlösande faktorer för utvecklingen av typ 1 diabetes diskuteras fortfarande. Man tror bland annat att ett intag av gluteninnehållande livsmedel, virus, amningstid och exponering av komjölksprotein kan ha en inverkan (7). Typ 1 diabetes medför en gradvis minskning av betaceller som i sin tur leder till en oförmåga för celler att använda glukos som energikälla. Den progredierande förstörelsen av betacellerna leder med tiden till absolut insulinbrist (9). Behandling med insulin är nödvändigt för överlevnad och för att undvika ketoacidosis. Det finns både fortskridande och långsamt progredierande typ 1 diabetes.

1.3 Prediabetes

En försämrad glukostolerans (IGT) eller ett förhöjt fasteplasmaglukos (IFG), som inte faller inom ramarna för de diagnostiska kriterierna för diabetes, betraktas båda som ett tidigt stadium av T2DM (7). Risken för att utveckla sjukdomen fullt ut ökar med dessa faktorer förutsatt att inga livsstilsinterventioner, innefattande kost och motion inleds. För diagnoskriterier se tabell 1, *Diagnoskriterier för Diabetes Mellitus och Prediabetes enligt ADA*.

1.4 Diabetes Mellitus typ 2

Till skillnad från individer med typ 1 diabetes så produceras fortfarande insulin hos individer med T2DM, men vävnaden är insulinresistent (7, 10). Detta innebär att insulinkänsligheten i målvävens receptorer inte är optimal och det insulin som produceras inte kan binda till cellerna lika effektivt. Hos individer med T2DM kan receptorerna på skelettets cellmembran inte erhålla insulin lika effektivt som hos en frisk individ och kan därmed inte använda insulinet för att sänka glukoshalten i blodet. Som följd medför detta att receptorerna uppfattar att det har skett en underproduktion av insulin från pankreas och signaler skickas för att öka produktionen (7). Detta initierar pankreas till att producera större mängd insulin och öka utsöndringen, vilket så småningom leder till en progressiv överansträngning och utmattnings av dess betaceller. Detta leder till bristande insulinsekretion med insulinresistens. Denna relativa insulinbrist leder till att GLUT4 inte aktiveras för att transportera glukos in i cellerna från blodet, vilket resulterar i att blodglukosnivån höjs. Fenomenet medför att glukoneogenesen ökar och höjer blodglukosnivåerna ytterligare, då kroppens celler tror att det råder glukosbrist, och hyperglykemi kan då uppstå (7).

Det finns flera faktorer som kan leda till en debut av T2DM (7). Sjukdomens uppkomst påverkas inte bara av genetiska faktorer utan även av levnadsvanor och andra påverkansbara miljöfaktorer. Inräknat i detta är bland annat rökning, ofördelaktiga livsmedelsval, stress, fetma, graviditetsdiabetes, hög födelsevikt och fysisk inaktivitet. Risken för att drabbas av T2DM ökar även med stigande ålder. Som tidigare nämnts är detta den vanligaste formen av diabetes och utgör omkring 90-95 procent av diabetesfallen i världen och man ser att både arv och miljö spelar stor roll i utvecklandet av sjukdomen (7).

1.4.1 Behandling av Diabetes Mellitus typ 2

Vissa fall av T2DM behöver behandlas med läkemedel, exempelvis med insulin eller insulinkänslighetsökande läkemedel som exempelvis metformin (11). I vissa fall kan dock livsstilsinterventioner såsom viktnedgång, ökad fysisk aktivitet och modifierad diet vara tillräckligt för att hålla glukoshalten i blodet inom ett rimligt intervall. Remission av sjukdomen genom läkemedel är idag inte möjligt, däremot kan livsstilsinterventioner eller operation, som leder till viktnedgång, leda till en remission (12). Sjukdomen kan enkelt återkomma, men det är oklart om det fortfarande förekommer lika stor risk för komplikationer som innan remissionen. T2DM kan ge komplikationer, som bland annat hyperlipidemi och hypertoni vilket ökar risken för hjärt- och kärlsjukdom (7).

1.5 HbA1c

Glykosylerat hemoglobin (HbA1c) är ett mått på mängden glukos bundet till proteinet hemoglobin, som förekommer i röda blodkroppar (7). En nedsatt insulinproduktion leder till en högre halt fritt glukos i blodet, vilket i sin tur leder till en hög halt glukos bundet till proteinet hemoglobin. Röda blodkroppar har en livslängd på 120 dagar och HbA1c kan visa

glukoskoncentrationen i blodet under de senaste två till tre månaderna. HbA1c är därför ett adekvat mått för att diagnostisera diabetes.

1.6 Diagnoskriterier för Diabetes Mellitus

Ett av de inklusionskriterier som denna översiktsartikel utgår från är en studiepopulation som har fastblodglukos $\geq 5,6$ mmol/l, detta enligt ADA's diagnoskriterier för prediabetes eller T2DM (13). För fler diagnoskriterier, se tabell 1.

Tabell 1. Diagnoskriterier för Diabetes Mellitus och Prediabetes enligt ADA (13).

Prediabetes:	Diabetes Mellitus:
Ett förhöjt FPG 100-125ml/dL (5,6–6,9mmol/L)	Fastebloodglukos ≥ 126 mg/dL (7mmol/L) ²
Eller	Eller
Nedsatt IGT, två timmar postprandial glukos 140–199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/l) med OGTT ¹	Två timmar postprandial glukos ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/l) med OGTT ²
Eller	Eller
HbA1c 5,7–6,4 procent (39–47 mmol/mol)	HbA1c $\geq 6,5$ procent (48 mmol/mol)
	Eller
	Ett slumpmässigt plasmaglukos ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ³

1. Testet ska utföras enligt WHO: s beskrivning, med en glukosbelastning innehållande motsvarande 75 g vattenfri glukos upplöst i vatten.

2. Inget intag av kaloriinnehållande livsmedel på minst 8 timmar.

3. Hos en person med klassiska symtom av hyperglykemi.

1.7 Inflammation och diabetes

Tidigare studier har visat att det finns ett samband mellan uppkomsten av T2DM och inflammation till följd av övervikt eller fetma (14). Inflammation vid T2DM utvecklas då stora mängder fritt blodglukos och fria fettsyror påverkar de langerhanska öarna som i sin tur svarar med en ökad insulinsekretion. Detta påverkar fettvävnaden, levern och musklerna som är insulinkänsliga. En lokal produktion och frisättning av kemokiner och cytokiner sker till följd av detta. Dessa indikerar och signalerar en pågående inflammation i vävnaden och immunceller tillkommer och bidrar ytterligare till denna inflammation (14). Hos individer med T2DM har man sett förhöjda nivåer av akutfasproteiner, fibrinogen, plasminogen aktiv inhibitor, haptoglobin samt serum amyloid A. Utöver detta har man även sett förhöjda nivåer av cytokiner, kemokineser samt sialinsyror.

1.8 Korrelationen mellan fria fettsyror och insulinresistens.

Vid bland annat fetma, BMI ≥ 30 , där det finns stora viscerala fettdepåer, kan en akut höjning av fria fettsyror i plasma ske (15). Höga fettnivåer i kombination med en begynnande insulinresistens kan resultera i en stimulerad insulinfrisättning. Den ökade insulinfrisättningen minskar i sin tur insulinclearance vilket ökar insulinmängden i plasma. Längre studier av fria fettsyror påverkan på insulinresistens har visat att det är möjligt att fria fettsyror bidrar till insulinresistens i muskler och i levern (15). Detta då fria fettsyror påverkar signaler och inhiberar insulinstimulerande upptag av glukos samt glykogensyntes.

1.9 Curcumin

Curcumin är det aktiva ämnet i gurkmeja, som är en rot av familjen ingefärsväxter och trivs bäst i tropiska klimat (16). Enligt historiska fynd kan man se att kryddan har använts som medicinsk behandling i Asien under minst 2500 år, inom både ayurveda och traditionell kinesisk medicin. Ämnet curcumin utgör omkring 2–5 procent av torkad gurkmeja och är en lipofil polyfenolsubstans. I matlagningssammanhang används främst torkad gurkmeja, beräknar man innehållet av curcumin i en standardkryddbuk blir innehållet omkring 700–1050 mg per burk (17). Mängden curcumin man får i sig via matlagning är därför väldigt liten.

1.9.1 Curcumins påverkan på Diabetes Mellitus typ 2

Studier har visat att curcumin har antiinflammatoriska effekter då dess antioxidanter ökar avlägsnandet av fria radikaler (16). Denna egenskap kan ha en skyddande eller förebyggande effekt på olika sjukdomar, bland annat metabola sjukdomar som T2DM. Ghorbani et al. påvisar att curcumin skulle kunna öka produktionen av bland annat GLUT4 vilket i sin tur skulle kunna öka insulinkänsligheten (18). Som tidigare beskrivits är inflammation en stor bidragande faktor till utvecklingen av T2DM (16). Ytterligare kan tilläggas att storskaliga studier har visat att inflammation förändrar signalvägarna vilket i sin tur leder till ökad mängd fria radikaler, inflammatoriska biomarkörer och andra ogynnsamma utfall som bidrar till utvecklingen av T2DM (19, 20).

Kopplingen mellan curcumin och de främjande resultaten för T2DM kan förutom dess positiva effekt på inflammation även kopplas till dess påverkan på lipider (21). Studier utförda på råttor har visat att intag av curcumin sänker både triglycerider, LDL-kolesterol, fria fettsyror och total kolesterol. Enligt El-Moselhy et al. beror detta delvis på curcumins antilipolytiska effekt vilket leder till en sänkning av triglycerider i plasma, vilket i sin tur leder till en sänkning av fria fettsyror i plasma (22). Curcumins lipidsänkande effekt beror även på dess antiinflammatoriska egenskaper. Detta då curcumin minskar TNF- α nivåerna i plasma vilket leder till en inhibering av överskottslipolys samt lipidsättning i fettvävnaden (22, 23). Detta leder i sin tur till en minskning av fria fettsyror i plasma vilket har visat sig ha gynnsamma effekter på T2DM.

Enligt Best, L et al. kan curcumin ha en effekt på insulinfrisättning vilket kan bero på att curcumin stimulerar betacellernas funktion hos råttor (24). Enligt Rouse, M. et al. har detta även kunnat påvisats i betaceller hos människor (25).

1.10 Varför ytterligare en systematisk översiktsartikel på ett redan reviderat ämne?

Trots att det redan gjorts systematiska översiktsartiklar på ämnet yrkar författarna till denna på att göra ännu en. Detta då andra inklusions- och exklusionskriterier jämfört med tidigare skrivna översiktsartiklar har valts till denna systematiska översiktsartikel. Tidigare utgivna systematiska översiktsartiklar på ämnet har valt att inkludera studier kortare än tolv veckor. Melo et al. inkluderar studier som pågått under minst 4 veckor eller längre, Demmers et al. inkluderade studier under minst sex veckor och, Tabrizi R et al. inkluderade studier som pågått under minst åtta veckor (26–28). En av dessa har även exkluderat studier där deltagarna har medicinerats under studietiden, vilket inte har gjorts i denna systematiska översiktsartikel då en av de granskade studierna inkluderade studiedeltagarna som tog insulin (28, 29). Denna systematiska översiktsartikel har även inkluderat en nypublicerad artikel från 2019, som inte inkluderats i tidigare publicerade systematiska översiktsartiklar (30).

1.11 Problemformulering

Diabetes Mellitus typ 2 behandlas idag främst med livsstilsinventioner i form av ökad fysisk aktivitet och en modifierad diet, men kan i vissa fall även behandlas med läkemedel som insulin och metformin. Trots detta finns idag inget läkemedel för remission av sjukdomen.

Studier visar att supplementering av curcumin för individer med diabetes mellitus typ 2 påverkar den inflammation som bidrar till sjukdomen. Då HbA1c är en indikator för diagnostisering av sjukdomen valde författarna till denna systematiska översiktsartikel att undersöka hur supplementering av curcumin påverkar HbA1c hos individer med fasteblodglukos $\geq 5,6$ mmol/l.

1.12 Syfte

Syftet med litteratursökningen är att undersöka om det finns evidens för att supplementering av curcumin har en sänkande effekt av HbA1c för individer med fasteblodglukos $\geq 5,6$ mmol/l.

1.13 Frågeställning

Kan supplementering av curcumin ha en sänkande effekt på HbA1c för individer med förhöjt fasteblodglukos?

2. Metod

2.1 Effektmått

Det valda utfallsmåttet för denna översiktsartikel är HbA1c då det är ett adekvat prov för att diagnostisera diabetes (7).

Denna systematiska litteraturöversikt inkluderar både artiklar med en population med utvecklad diabetes typ 2 samt prediabetes då båda är relevanta om man ser till resultat på HbA1c, oavsett sjukdomsstadie.

2.2 Inklusions- och exklusionskriterier

Följande inklusionskriterier tillämpades vid val av artiklar: studier som utförts på individer med indikation på förhöjt fasteblodglukos enligt ADA's diagnostiseringskriterier (13). Studier som använt sig av curcumin som behandlingssubstans peroralt samt studier med en interventionsperiod på minst tolv veckor. Endast RCT-studier inkluderades. Följande exklusionskriterier tillämpades vid val av artiklar: studier som utförts på djur, artiklar publicerade på andra språk än engelska samt studier som kombinationssupplemerat för att ge en katalyserande effekt, exempelvis vitlök eller piperin.

2.3 Datainsamlingsmetod

Sökningen efter relevanta artiklar genomfördes den första april 2019 på PubMed och Scopus. Innan sökningen genomfördes blockbildningar för relevanta sökord. MeSH-termer och synonymen på engelska hittades på Karolinska Institutets MeSH-uppslagsverk (31). De MeSH-termer som användes var *Curcuma*, *Hyperglycemia*, *Glucose Intolerance*, *Prediabetic State*, *Glycated Hemoglobin A*, *Diabetes Mellitus, Type 2* och *Randomized Controlled Trial*. Resterande termer användes som fria sökord. Samma MeSH-termer och sökord användes i sökningarna på PubMed och Scopus.

På PubMed genomfördes blocksökningar med sökord enligt tabell 2.1. *Söckblock med MeSH-termer*. Sökningen inleddes genom att söka ett block för sig, som sedan lades samman som

följande: 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6. Denna kombination av block kallades block 8. Efter detta kombinerades blocken på följande sätt: 1 AND 7 AND 8. Denna sökning gav 32 träffar, alla artiklar på annat språk än engelska filtrerades bort vilket resulterade i 28 träffar. För att undvika dubletter överfördes dessa till referensprogrammet EndNote (32). På dessa artiklar lästes titel och abstrakt för att med hjälp av de valda inklusions- och exklusionskriterierna kunna filtrera ut de relevanta artiklarna. Fyra artiklar valdes då ut för att läsas i fulltext och granskas genom att använda Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering (SBU) mall för artikelgranskning (33).

På Scopus gjordes samma blocksökningar, 1–7, som på PubMed. Först gjordes blocksökning 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6, detta block kallas även det för block 8. Efter detta kombinerades alla blocken på följande sätt: #1 AND #7 AND #8. Detta gav 81 träffar. Alla artiklar på annat språk än engelska filtrerades bort och sökningen gav då 76 träffar. Efter detta lades filter till under "Document type" för att alla publikationer förutom vetenskapliga artiklar skulle filtreras bort, här valdes "Article" och sedan "Limit to". Detta resulterade i en träff på 47 artiklar. Av dessa artiklar inkluderades ingen utöver de som redan valts ut från PubMed.

Tabell 2.1 Sökblock med MeSH-termer

Sökblock	Meshterm	Titel/abstrakt
Block 1	Curcuma	"Curcuma*" OR "Tumeric*" OR Turmeric* OR "Curcumin*"
Block 2	Hyperglycemia	Hyperglycemias OR "Hyperglycemia, Postprandial" OR "Hyperglycemias, Postprandial" OR "Postprandial Hyperglycemias" OR "Postprandial Hyperglycemia"
Block 3	"Glucose Intolerance"	"Impaired Glucose Tolerance*" OR "Glucose Intolerance*"
Block 4	"Prediabetic State"	"Prediabetic State*" OR Prediabetes OR "Prediabetic*"
Block 5	"Glycated Hemoglobin A"	"Hb A1c" OR Hba1c
Block 6	"Diabetes Mellitus, Type 2"	"Diabetes Mellitus, Type II" OR T2DM OR "Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent" OR "Type 2 Diabetes Mellitus" OR "Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR "Type 2 Diabetes"
Block 7	"Randomized Controlled Trial"	RCT OR "Random*" OR "Randomized Controlled Trial" OR "Blind*"
Block 8	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	

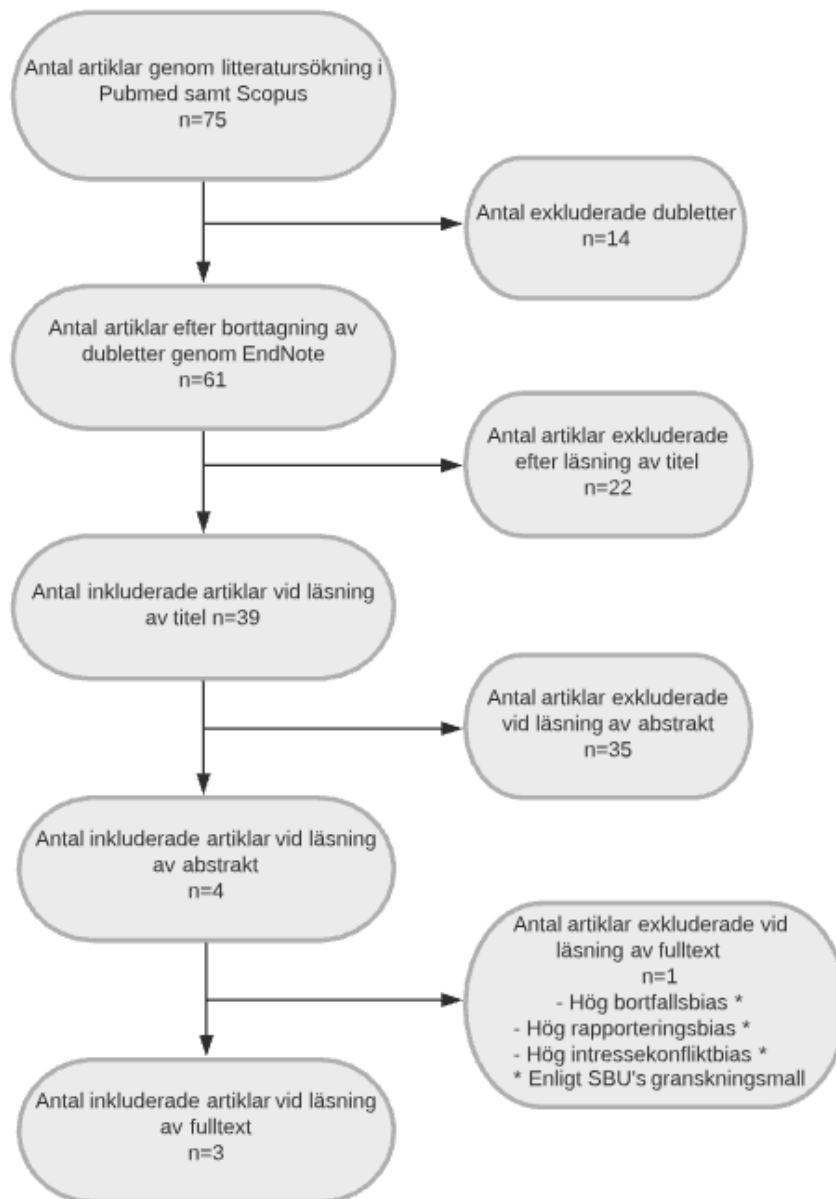
Tabell 2.2. Litteratursökning med sökord från databaserna PubMed och Scopus.

Databas	PubMed	Scopus	Totalt antal studier
Sökning	1	2	
Datum	2019-04-01	2019-04-01	
Sökord, fri sökning	<p>“Curcuma*” OR “Tumeric*” OR “Turmeric*” OR “Curcumin*” AND Hyperglycemias OR "Hyperglycemia, Postprandial” OR "Hyperglycemias, Postprandial" OR "Postprandial Hyperglycemias" OR "Postprandial Hyperglycemia" "Impaired Glucose Tolerance*" OR "Glucose Intolerance*" "Prediabetic State*" OR Prediabetes OR Prediabetic* “Glycated Hemoglobin A” "Hb A1c" OR Hba1c AND "Randomized Controlled Trial” OR RCT OR “Random*” OR “Randomized Controlled Trial” OR “Blind*”</p>	<p>“Curcuma*” OR “Tumeric*” OR “Turmeric*” OR “Curcumin*” AND Hyperglycemias OR "Hyperglycemia, Postprandial” OR "Hyperglycemias, Postprandial" OR "Postprandial Hyperglycemias" OR "Postprandial Hyperglycemia" "Impaired Glucose Tolerance*" OR "Glucose Intolerance*" "Prediabetic State*" OR Prediabetes OR Prediabetic* “Glycated Hemoglobin A” "Hb A1c" OR Hba1c AND "Randomized Controlled Trial” OR RCT OR “Random*” OR “Randomized Controlled Trial” OR “Blind*”</p>	
Avgränsningar	På annat språk än engelska.	Andra dokumenttyper än vetenskapliga artiklar, på annat språk än engelska.	
Antal träffar	28	47 (14)	61
Antal utvalda artiklar	4	(4)	4
Referenser till utvalda artiklar	(29, 30, 34, 35)	(29, 30, 34, 35)	

* Dubletter redovisas inom parentes, undantag är referenser till utvalda artiklar

2.4 Databearbetning

Figur 1. Flödesschema över databearbetning.



2.5 Granskning av relevans och kvalitet

Fyra artiklar valdes ut för att granskas för relevans och kvalitet (29, 30, 34, 35). Till detta användes SBU:s kvalitetsgranskningsmall, utarbetat för granskning för randomiserade studier (33). Artikelkvaliteten bedömdes utifrån risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktbias. Efter detta gjordes en övergripande bedömning för gradering av risk för hög-, medelhög- eller låg bias. Låg risk för bias motsvarar hög studiekvalité och hög risk för bias motsvarar låg studiekvalité. Granskningen genomfördes individuellt av båda författarna och vid meningsskiljaktigheter diskuterades dessa för att vid fortsatta meningsskiljaktigheter diskuteras med handledare som en tredje utomstående part.

2.6 GRADE

En av de fyra artiklarna blev bortsorterad i den första granskningen enligt SBU:s mall då den graderades till hög risk för bias. De tre artiklarna som återstod efter den första granskning blev i ett senare skede granskade genom en bedömning av dess vetenskapliga underlag av författarna. För en närmare beskrivning, se avsnitt 3.1 *Resultat av granskning och kvalitet*. Evidensgraderingen genomfördes genom att använda “*Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE*” framtagen av SBU (36). Artikelkvaliteten bedömdes utifrån risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data, och risk för publikationsbias. Kvaliteten bedömdes som evidensstyrka från otillräcklig (+), begränsad (++) , måttligt stark (+++) och stark (++++) evidensstyrka.

3. Resultat

Tre artiklar utvärderades i denna litteraturgranskning gällande om supplementering av curcumin har en effekt på HbA1c hos individer med förhöjt fasteblodglukos. För en kort beskrivning av respektive studie, se tabell 3.1.

3.1 Resultat av granskning och kvalitet.

En artikel uteslöts i den första granskningen enligt SBU:s mall på grund av dess låga studiekvalité och ansågs därför inte kunna bidra med relevant information till evidensgraderingen (35). Efter denna granskning gick tre artiklar vidare för att graderas enligt GRADE (36). Granskningen resulterade till att *Thota RN et al.* graderades till låg risk för bias (30). *Chuengsamarn, S et al.* blev nedgraderad till medelhög risk för bias då den graderades som att ha hög risk för rapporteringsbias (34). Detta då det inte fanns något i förväg publicerat studieprotokoll samt att det fanns brister i redovisningen av bortfall. Bortfallet var inte heller balanserat mellan grupperna. *Na, L. X. et al.* blev graderad som medelhög risk för bias då rapporteringsbias graderades till hög risk för bias (29). Detta då på inget primärt utfall var redovisat, det fanns inget i förväg utgivet studieprotokoll samt att det fanns brister i utvärderingen av bortfall.

Rahimi et al. graderades till att ha hög risk för bias (35). Detta då det ansågs finnas risk för en intressekonflikt bakom studien, då den blivit sponsrad av företag inom nanoteknologi. Dessutom användes försteförfattaren som källa för information vid flertal tillfällen, bland annat om nanocurcumins funktion och positiva egenskaper i studien. Studien nedgraderades även då den hade hög bortfallsbias där både bortfallet var otillfredsställande högt samt den statistiska hanteringen inte hade skett på ett adekvat sätt. Studien hade inte heller följt ett i förväg publicerat studieprotokoll vilket höjer rapporteringsbias. På grund av att denna studien blev graderad som hög risk för bias inom bedömning, bortfall, rapportering samt intressekonflikt, ansåg författarna att den inte var ett bra underlag för sammanvägning av GRADE och valdes därför bort.

3.2 Enskilda studiers kvalitet

Tabell 3.1. Sammanfattande studiebeskrivning av de tre kvarvarande inkluderade artiklarna.

Författare, år, referens, land	Thota RN et al. 2019 (30) Australien	Na, L. X. et al. 2012 (29), Kina	Chuengsamarn, S et al. 2012 (34), Thailand
Studiedesign	Dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad studie	Dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad studie	Dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad studie
Studiepopulation	<p>n=64 n=31 i de två studiegrupperna denna systematiska översiktsartikel granskat</p> <p>Män/kvinnor totalt= 26/38 Män/kvinnor I = 6/9 Män/kvinnor K = 7/9 Ålder: 30–70 år BMI: 25–45</p> <p>Fasteblodglukos 6,1–6,9 mmol/L och/eller 2h postprandiellt fasteblodglukos $\geq 7,8$–11,1 mmol/L HbA1c 5,7–6,4 procent.</p> <p>HbA1c vid baslinje: K: $5,3 \pm 0,1$ I: $5,5 \pm 0,1$</p>	<p>n= 100 Män/kvinnor totalt= 49/51 Män/kvinnor I =24/26 Män/kvinnor K= 25/25 BMI ej angivet Fasteblodglukos ≥ 7.0 mmol/l 2h postprandiellt fasteblodglukos ≥ 11.1 mmol/l</p> <p>HbA1c vid baslinje: K: $7,72 \pm 2,12$ I: $7,77 \pm 2,86$</p> <p>Deltagare som hade utvecklad T2DM och som haft ett oförändrat intag av läkemedel under de senaste sex månaderna innan interventionen, tilläts delta i studien. Dessa fortsatte inta samma mängd läkemedel under interventionen, användning av läkemedel var jämt fördelat mellan interventions- och kontrollgruppen. Läkemedel var bland annat insulin, lipidsänkande läkemedel samt orala glukossänkande mediciner.</p>	<p>n=237 Män/kvinnor totalt= 84/153 Män/kvinnor I = 42/78 Män/kvinnor K = 42/75 BMI: Inga kriterier</p> <p>Minst en av följande: Fasteblodglukos 100–124 mg/dL (5,6–6,9 mmol/L) 2h postprandiellt fasteblodglukos 140–199 mg/dL (7,8–11,0 mmol/L) HbA1c 5,7–6,4 procent</p> <p>HbA1c vid baslinje: K: $5,83 \pm 0,03$ I: $5,86 \pm 0,04$</p>
Interventioner	<p>3 månader I: Curcuminkapslar 2x1000mg + majsoljekapslar: 2x500 mg/dag. K: 2x placebokapslar + 2x majsoljekapslar/dag</p> <p>Samtliga grupper skulle bibehålla tidigare kost- och motionsvanor.</p>	<p>3 månader I: Curcuminkapslar 2x150 mg/dag. K: 2x placebokapslar /dag.</p> <p>Samtliga deltagare fortsatte med övrig livsstil, medicinering och diet under interventionen.</p>	<p>3-6-9 månader I: Curcuminkapslar 6x250 mg/dag. K: 6x placebokapslar /dag.</p> <p>Samtliga deltagare fick utbildning i hälsosamma kost- och motionsvanor innan studietiden påbörjades.</p>
Studiekvalitet	Hög	Medelhög	Medelhög

n= antal deltagare, I= interventionsgrupp, K= kontrollgrupp

3.3 Beskrivning av resultat

Tabell 3.2 Effekt av HbA1c mätt i procent

Studie	Effekt i interventionsgrupp, I (HbA1c Δ) mätt i procent	Effekt i kontrollgrupp, K (HbA1C Δ) mätt i procent	Interventions-effekt (ΔI minus ΔK) mätt i procent	P-värde för differens
<i>Thota RN et al. 2019, (30)</i>	1,0 \pm 0,7	1,7 \pm 0,6*	-0,7	0,765°
<i>Na, L. X. et al. 2012, (29)</i>	-0,75	+0,27	-0,102	0,031
<i>Chuengsamarn, S et al. 2012 (34)</i>	3 månader: -0,09 6 månader: -0,18 9 månader: -0,26	3 månader: 0,09 6 månader: 0,16 9 månader: 0,19	3 månader: -0,18 6 månader: -0,34 9 månader: -0,45	3 månader: <0,01 6 månader: <0,01 9 månader: <0,01

*Signifikant skillnad från baslinjen $p = <0,05$

° Här testade man fyra grupper parallellt och p-värdet är för alla grupper har sammanvägts

3.4 Inkluderade studier

3.4.1 Thota RN et al. 2019 Australien (30)

Curcumin and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance and blood lipids in individuals with high risk of type 2 diabetes: a randomised controlled trial

Studien inkluderade individer med hög risk för att utveckla T2DM som hade förhöjt fasteblodglukos eller nedsatt glukostolerans. Inklusionskriterier var; ålder mellan 30–70 år, BMI mellan 25-45kg/m² diagnostiserade med antingen fasteblodglukos mellan 6,1–6,9 mmol/L eller två timmars fasteblodglukos $\geq 7,8$ –11,1 mmol/L, eller båda. HbA1c mellan 5,7–6,4 procent. Studien pågick under tolv veckor och var en dubbelblindad, randomiserad, placebokontrollerad studie. Man undersökte effekten av curcumin och/eller omega-3 för att reducera insulinresistens och blodlipider. Det primära utfallsmåttet var HbA1c, fasteblodglukos, fasteinsulin samt insulinresistens.

Studien hade fyra olika grupper, en behandlad med curcuminsupplementering, en behandlad med omega-3, en behandlad med omega-3 och curcumin samt en kontrollgrupp. Denna systematiska översiktsartikel har endast kollat på kontrollgruppen samt den med curcuminsupplementering. Enligt studiens studieprotokoll krävdes 17 individer i respektive grupp (totalt $n=68$) för en power på 80 procent, för en tioprocentig minskning av HbA1c (37). Slutantalet studiedeltagare var $n=64$. Deltagarna randomiserades i grupper där inga statistiskt signifikanta skillnader kunde observeras för varken kroppssammansättning eller blodparametrar vid baslinjen. Innan studiens start, samt efter tolv veckor, fick alla deltagare fylla i en tredagars kostdagbok som analyserades, även en bedömning av deltagarnas fysiska aktivitet gjordes. Antropometriska mått som vikt, längd och midjemått mättes. Fasteblodglukos efter tio timmars fasta togs både vid baslinjen samt vid slutet av interventionen.

Deltagarna i kontrollgruppen fick 2x placebotabletter som hade matchats för att efterlikna curcumin, plus 2x1000 mg majsoljatabletter per dag för att efterlikna omega-3. Gruppen som enbart fick curcumin gavs 2x500mg curcumintabletter med totalt 180mg aktivt curcumin, plus 2x1000mg majsoljatabletter per dag. Dessa tabletter skulle tas 1+1 på morgonen i samband

med måltid samt 1+1 på kvällen i samband med måltid. I övrigt skulle studiedeltagarna bibehålla sina tidigare kost- och motionsvanor.

Studien visade att förändringen i HbA1c efter tolv veckor inte var signifikant mellan grupperna, dock skedde en signifikant skillnad från baslinjen i kontrollgruppen.

3.4.2 Na, L. X. et al. 2012, Kina (29)

Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial

Studien var dubbelblindad, randomiserad och placebokontrollerad. Patienter i åldrarna 18–65 år med ett BMI ≥ 24 , fastebloodglukos på ≥ 7 mmol/liter eller ett postprandiellt glukos på $\geq 11,1$ mmol/l inkluderades i denna studie. Deltagarna skulle även ha en optimal läkemedelsbehandling sedan minst sex månader tillbaka. Studiedeltagarna blev randomiserat utvalda till de olika grupperna, 50 deltagare i varje grupp. Denna randomisering upprepas tills baslinjevariablerna var homogena för de olika grupperna. Deltagarna instruerades till att ta två kapslar per dag, interventionsgruppen fick 2x150mg curcuminkapslar per dag och individerna i kontrollgruppen fick 2x placebokapslar per dag. Deltagarna i denna studien hade utvecklad T2DM och de som haft ett oförändrat intag av läkemedel under de senaste sex månaderna innan interventionen, tilläts delta i studien. Dessa fortsatte inta samma mängd läkemedel under interventionstiden. Användning av läkemedel var jämt fördelat mellan interventions- och kontrollgruppen. Läkemedel var bland annat insulin, lipidsänkande läkemedel samt orala glukossänkande mediciner.

Deltagarna intervjuades varannan vecka under studietiden genom ett frågeformulär innehållande frågor om livsstil, kosthållning, användning av förskrivna mediciner, intaget av kapslarna, symptom av hyperglykemi samt självmätning av fastebloodglukos och/eller blodtryck. Även antal kvarvarande kapslar kontrollerades här. Följsamheten av deltagarna mättes genom om de fortsatte med sin vanliga livsstil, mediciner, kosthållning och om kapslarna intogs som de skulle. Blodprov togs på morgonen efter nattfasta, innan intag av mediciner, vid baslinjen och efter interventionen. Även blodtryck, kroppsvikt, midje- och höftmått mättes då.

Resultatet visade att curcumin signifikant sänkte HbA1c ($p=0,031$) mellan interventions- och kontrollgruppen.

3.4.3 Chuengsamarn, S et al. 2012, Thailand (34)

Curcumin Extract for Prevention of Type 2 Diabetes

Målet med denna randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade kohortstudie var att bedöma curcumins fördröjande effekt för utvecklingen av T2DM för individer med prediabetes under en period på tolv månader. 237 deltagare inkluderades, alla deltagare deltog i en utbildning kring hälsosamma kost- och motionsvanor som skulle följas i tre månader innan start av studie, detta för att deltagarna innan randomisering vid baslinjen skulle ha liknande förutsättningar. Inklusionskriterier var individer ≥ 35 år med minst en av följande kriterier; FPG 100–124 mg/dL, två timmar postprandiellt fastebloodglukos efter OGTT 140–199 mg/dL eller HbA1c 5,7–6,4 procent. Randomisering till interventionsgrupp eller kontrollgrupp utfördes genom en oberoende part och skedde med en slumpmässig datorrandomisering. Oberoende vilken grupp som deltagarna tillhörde, instruerades de att ta tre kapslar två gånger per dag, totalt sex kapslar. Dessa innehöll 250mg curcumin per kapsel,

totalt intogs 1500mg per dag. Deltagarnas intag av kapslar registrerades vid uppföljning vid tre, sex och nio månader för att utvärdera följsamheten. Vid baslinjen hade studiedeltagarna i kontrollgruppen ett medelvärde på HbA1c i procent på $5,83 \pm 0,03$. Interventionsgruppen hade ett HbA1c med medelvärde på $5,86 \pm 0,04$, det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna (p-värde 0,37).

Efter samtliga mättillfällen efter tre, sex och nio månader, sågs en signifikant skillnad (p-värde $<0,01$) mellan interventions- och kontrollgrupperna.

3.5 Evidensgradering

Det finns måttligt (+++) vetenskapligt underlag för att en daglig supplementering av curcumin peroral sänker HbA1c hos individer med förhöjt fasteblodglukos. De tre studierna som sammanvägdes för denna systematiska översiktsartikel var randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade. En av studierna är även en kohortstudie med en uppföljningstid på tre, sex och nio månader (34). För bedömning av det vetenskapliga underlaget utgick studierna från starkt vetenskapligt underlag (++++) enligt GRADE. Efter utvärdering av risk för bias, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet, precision och publikationsbias utifrån kvalitetsgranskningsmall från SBU drogs poäng av för eventuell bias (33).

Tabell 4. Evidensstyrka. Sammanvägd evidensstyrka för utfallsmåttet minskning av HbA1c vid intervention av supplementering per oralt av curcumin efter bedömning enligt GRADE (36).

Bedömningskriterier	Effektmått: Minskning av HbA1c
Antal studier:	3
Risk för bias:	Vissa begränsningar (?) ¹
Överensstämmelse:	Viss osäkerhet (?) ²
Överförbarhet:	Inga problem (0)
Precision	Inga problem (0)
Publikationsbias:	Inga problem (0)
Antal frågetecken	2 (-1) ³
Evidensstyrka:	Måttlig (+++)

1. Studierna fick utifrån SBU:s kvalitetsgranskningsmall och fick följande bedömning:

Thota RN et al. hade otillfredsställande högt bortfall (21 procent) vilket resulterade i en liten studiepopulation och klarade därmed inte av en power på 80 procent (30). Studien bedömdes till låg bias.

Na, L. X. et al. angav inte primärt utfall och nämnde heller inte eventuella biverkningar. Vissa brister i utvärdering av bortfall förekom och studien hade heller inget i förväg publicerat studieprotokoll och får därför hög rapporteringsbias (29). Studien bedömdes till medelhög bias.

Chuengsamarn, S et al. redovisade inget studieprotokoll och har brister i redovisning av bortfall, bortfallet var ej balanserat mellan grupperna. Får medelhög bedömning för rapporteringsbias och bortfallsbias (34). Studien bedömdes till medelhög bias.

2. *Na, L. X. et al.* och *Chuengsamarn, S et al.* hade positiva resultat på effekten av curcumin för sänkning av fasteblodglukos. *Thota RN et al.* 2019 ser däremot ingen signifikant skillnad mellan grupperna.

3. Evidensstyrkan nedgraderades ett steg för risk för bias, ytterligare frågetecken ansågs inte vara tillräckligt för ännu en nedgradering.

4. Diskussion

4.1 Inledning

Tre studier har i denna litteraturgranskning jämförts som alla undersökt om curcumin har en effekt på HbA1c hos individer med förhöjt fasteblodglukos. Två av dessa visar att supplementering av curcumin, trots stor skillnad i dos, ger en sänkning av HbA1c under en period på minst tolv veckor (+++) (29, 34). Båda dessa studier visade en signifikant skillnad för HbA1c för studiepopulationerna mellan interventions- och kontrollgruppen efter genomförd studietid. Den tredje studien visade ingen signifikant skillnad mellan interventions- och kontrollgruppen (30).

Det finns, som tidigare nämnts, redan genomförda systematiska översiktsartiklar på ämnet (26-28). Dock undersöker samtliga av dessa effekten på HbA1c under en studieperiod på mindre än tolv veckor, vilket inte är representativt eller tillförlitligt då HbA1c visar det genomsnittliga blodsockret från de senaste tre månaderna (7). Detta innebär att om man mäter HbA1c under en period kortare än tolv veckor hinner man inte få med resultatet av en eventuell förändring, därför ansågs att ytterligare en systematisk litteraturöversikt på ämnet var nödvändig.

4.2 Metoddiskussion

Då denna systematiska översiktsartikel valde att inte ha med studier kortare än tolv veckor var det många studier som gick bort vid urvalet av studier. Detta ansågs dock vara nödvändigt för att resultat av förändringar i HbA1c ska vara tillförlitligt. Hade utfallsmåttet inte varit HbA1c utan exempelvis insulinresistens hade studier kortare än tolv veckor varit relevanta att ha med för att få en mer omfattande granskning. Både studier som hade HbA1c som primärt- och sekundärt utfallsmått inkluderades då vi ansåg att detta inte påverkade resultatet i allt för stor utsträckning. Det mest fördelaktiga för denna systematiska översiktsartikel vore dock om alla inkluderade studier hade haft HbA1c som primärt utfallsmått. Detta då man bör ha i beaktning att de studier som haft HbA1c som sekundärt utfallsmått kan ha förbisett vissa detaljer vilket kan ha påverkat resultatet. Detta kan ha påverkat utfallet åt båda håll, antingen genom att ge studien ett mer positivt resultat på HbA1c som en missvisande stor sänkning eller motsatt, en missvisande låg sänkning. Författarna till denna studien ansåg dock att det var av en större fördel för granskningen att både inkludera studier som valt HbA1c som primärt och sekundärt utfallsmått då det möjliggjorde för fler studier att inkluderas i denna systematiska översiktsartikel.

Sökningen gjordes i två databaser, PubMed och Scopus och relevanta artiklar publicerade på andra databaser kan därför ha missats. Artiklar skrivna på andra språk än engelska filtrerades bort vilket innebär att artiklar som kan ha varit relevanta men skrivna på andra språk kan ha missats. Detta kan i sin tur ha påverkat utfallet av denna litteraturgranskning.

Granskningarna genom SBU:s mall gjordes för varje artikel separat och individuellt av de båda författarna. Detta innebär att två opartiska åsikter har varit med i granskningen av artiklar vilket är en styrka då ytterligare perspektiv har vägts in. All granskning är högst individuell vilket innebär att granskning av annan part kan ge andra resultat av styrka. Vid oenigheter eller frågetecken har en tredje part, författarnas handledare, varit involverad vilket gör denna granskning objektiv. Granskning för gradering genom GRADE gjorde de två författarna ihop. Detta kan ses som en svaghet då viss diskussion vid jämförelse kan ha varit berikande för denna systematiska översiktsartikel. Samtliga artiklar sammanvägdes i samma gradering då författarna ansåg att studierna inte skiljde sig åt nämnvärt. Samtliga författare till denna

artikeln är oerfarna vilket i sin tur även det kan ha påverkat hur granskningen har genomförts och påverkat resultatet. Dock har frågetecken diskuterats med en erfaren handledare.

4.3 Studiepopulation

Den valda populationen för denna systematiska översiktsartikel har varit mindre begränsad jämfört med tidigare utgivna systematiska översiktsartiklar inom ämnet. I denna studien har inga studier där medicinska preparat använts av studiedeltagarna exkluderats, till exempel insulin och statiner. Författarna anser att om supplementering av curcumin i framtiden kommer att ingå i behandlingen av förhöjt fasteblodglukos, kommer det troligtvis att tas i samband med både insulin och statiner som har ett vetenskapligt stöd sedan tidigare. Detta gör att fler artiklar har kunnat inkluderas i granskningen. Dock så är det endast *Na, L. X. et al.* av de granskade artiklarna som har tillåtit sina studiedeltagare att använda andra medicinska preparat under studietiden, detta då studiedeltagarna hade en redan utvecklad T2DM (29). Den medicinska behandlingen skulle dock vara oförändrad sex månader innan interventionen samt vara konstant under interventionstiden. Detta gör att författarna anser att resultatet kan klassificeras som pålitligt. Individer med fasteblodglukos $\geq 5,6$ mmol/l inkluderades vilket därför innefattar både en population med prediabetes och T2DM. Även detta har bidragit till att denna systematiska översiktsartikel har kunnat inkludera fler studier. Ett mer specifikt mått på fasteblodglukos som inklusionskriterie hade kunnat göra resultatet mer pålitligt men då hade färre artiklar kunnat inkluderas i denna litteraturgranskning.

4.4 Resultatdiskussion

Thota RN et al. visade ingen signifikant förändring i HbA1c vid supplementering av curcumin (30). Denna studie hade en liten studiepopulation och eftersom interventionsgruppen med curcuminsupplementering och kontrollgruppen endast inkluderade 15 respektive 16 studiedeltagare kan detta ha påverkat resultatet. Dessutom beräknades en 80 procentig power på HbA1c för en minskning på tio procent, denna minskning är stor och kan ha påverkat resultatet. I övrigt fick studien en bra gradering enligt GRADE, då det fanns både ett i förväg publicerat studieprotokoll och det var en väl genomförd studie utan risk för intressekonfliktsbias. Dock gör en svag power i studiepopulationen att resultatet av *Na, L. X. et al.* och *Chuengsamarn, S et al.* känns mer pålitligt då dessa studier har inkluderat en större studiepopulation (29, 34). Det var även dessa studier som kunde visa ett positivt resultat på HbA1c över tid.

Den hypotes som initialt ställdes, om supplementering av curcumin peroralt kunde ge en sänkande effekt av HbA1c hos individer med förhöjt fasteblodglukos, tycks efter denna litteraturgenomgång visa viss effekt. Dock krävs som tidigare nämnts ytterligare forskning, med större studiepopulation och med HbA1c som primärt utfallsmått, för att kunna fastställa dess effekt med större säkerhet. Om detta kunde genomföras och positiva resultat visas, skulle det kunna vara ett viktigt steg till viss remission av prediabetes samt T2DM. Det är dock viktigt att poängtera att även om fina resultat kan komma från supplementering av curcumin, så är fortfarande en hälsosam livsstil med bra matvanor och frekvent fysisk aktivitet viktigt för att hålla en jämn blodsockernivå hos individer med T2DM.

Efter genomförd litteraturgranskning och evidensgradering kan det som tidigare konstaterats, enligt författarna, att det finns medelhög (+++) vetenskaplig evidens att supplementering av curcumin har en positiv effekt på HbA1c hos individer med förhöjt fasteblodglukos. Att ta supplement av curcumin har i studierna inte visat sig ha några negativa biverkningar, därför kan supplementering kombinerat med livsstilsinterventioner vara att föreslå för individer med förhöjt fasteblodglukos. Det måste dock genomföras ytterligare studier för att fastställa dess

effekt och för att även fastställa att inga negativa biverkningar kan komma av supplementering av curcumin.

Ser man till tidigare systematiska översiktsartiklar som har gjorts i ämnet finns det ett samband i resultaten då även dessa visar en signifikant skillnad i sänkning av HbA1c vid supplementering av curcumin (26-28). Dock bör det tas i beaktning att dessa inkluderat studier kortare än tolv veckor vilket denna systematiska översiktsartikel inte har gjort. Detta kan ge missvisande resultat, men författarna till denna systematiska översiktsartikel anser ändå att det kan vara en indikator som kan styrka resultatet som denna artikel har kommit fram till.

4.5 Det nationella och globala perspektivet

4.5.1 Miljöperspektiv

Den främsta producenten av gurkmeja i världen är Indien (38). Detta gör att gurkmeja är en importvara från långa vägar och någon helsvensk produktion av curcuminsupplement är i dagsläget inte möjlig då klimatet inte är optimalt. Det mest fördelaktiga ur en miljösynpunkt skulle vara att utvinna curcumin på plats innan transport för att sedan fullfölja produktionen lokalt. Eftersom torkad gurkmeja endast innehåller 2-5 procent curcumin går en stor del av roten till svinn (16). Det bästa vore, ur ett helhetsperspektiv, att ta tillvara på den del av gurkmeja som inte används genom att utveckla en annan produkt som skulle kunna vara attraktiv för konsumenter för att undvika svinn. Transporten bör ske via båt eller tåg då detta har en mindre miljöpåverkan jämfört med transport av flyg eller lastbil (39).

Gurkmeja är i den nordiska kosten inte ett vanligt inslag. För att få i sig motsvarande mängd som från curcuminsupplement skulle stora mängder gurkmeja vara tvunget att tillsättas i maten. Som tidigare nämnts innehåller torkad gurkmeja endast 2–5 procent curcumin. För att få i sig 300 mg curcumin, som är den minsta mängd som de inkluderade studierna använt sig av, skulle man behöva få i sig omkring 15g torkad gurkmeja per dag, vilket motsvarar cirka en halv standardkryddbuck á 36g. Författarna anser att detta skulle påverka både smaken och andra sensoriska upplevelser negativt, därför är det inte rimligt att få i sig tillräckligt via maten.

Om HbA1c sjunker med hjälp av supplementering av curcumin kan behov av läkemedel för en individ med förhöjt fasteblodglukos minska (35). Detta kan ha en positiv inverkan på miljön då läkemedel har en negativ påverkan på miljön (40). Läkemedel påverkar olika processer i vår kropp och åker sedan ut i avloppsvattnet. Risken är då stor att det påverkar andra organismers fysiologiska processer, särskilt hos ryggradsdjur då de är nära besläktade med människor. Detta bidrar till att en behandling av T2DM med läkemedel som exempelvis metformin även det kan ha negativ påverkan på miljön (41).

4.5.2 Mänskliga rättigheter och ett jämlikt perspektiv

Enligt Regeringskansliet förekommer fortfarande till viss del barnarbete i Indien, framförallt inom jordbruket (42). Detta ställer ett stort krav på producenterna av gurkmeja för att rättfärdiga framställandet av curcumin som supplement vid prediabetes och T2DM. Arbetsdiskriminering är förbjudet i landet, ändå är det främst kvinnor och män med lågt kast som arbetar inom jordbruk med låg lön och slitsamma arbetsförhållanden. Kvinnor har generellt en underordnad ställning i samhället och lägger man till kastsystemet som en faktor förstärker detta kvinnornas svaga situation. För att odlingen ska vara hållbar ur alla perspektiv, såväl arbetsförhållande, miljömässigt och ekonomiskt, borde gurkmejan odlas enligt Fair Trade (43).

4.5.3 Överförbarhet på den globala befolkningen

Studierna har utförts på populationer från Australien, Kina och Thailand, vilket kan ses som en styrka när man ser till överförbarheten till en global befolkning (29, 30, 34). Detta då tre stora befolkningsgrupper inkluderats. Dock är fortfarande många exkluderade, exempelvis populationer från Syd- och Centralamerika, Europa, Afrika och Mellanöstern. Möjligheten att applicera resultatet på dessa populationer går därför inte att uttala sig om. Fördelningen av kön i de olika studierna är jämn vilket ökar dess överförbarhet.

4.5.4 Nationellt perspektiv

Geografiskt sett skiljer sig *Thota RN et al.* mest från de andra studierna då den är utförd i Australien och de andra två i Kina och Thailand (29, 30, 34). Dock kan det vara så att studiepopulationen i den australiensiska studien är mest lik den nordiska befolkningen. Detta då livsstilen mellan européer, särskilt i Norden, i många aspekter är lik den i Australien, vilket skulle kunna göra resultatet överförbart. Detta går dock inte att avgöra då det inte framgår om australiensisk urbefolkning är inkluderad i studien, vilket skulle påverka då de har en hepatisk insulinresistens och löper tre gånger så stor risk att insjukna i T2DM jämfört med annan australiensisk befolkning (44). Man behöver dock ha med sig att studien utförd i Australien inte visade något signifikant resultat i sänkning av HbA1c (30).

Na, L. X. et al. och *Chuengsamarn, S et al.* är svårast att överföra till en svensk population då kosthållningen mellan européer och svenskar skiljer sig signifikant jämfört med den kinesiska och thailändska (29, 34). Gurkmeja förekommer sällan i matlagning i Sverige eller Kina, däremot är det vanligare i det thailändska köket (45). Statistik från år 2017 visar att prevalensen av diabetes var högst i Kina med 9,7 procent och därefter Thailand, 7,0 procent (46). Australien och Sverige hade då lägst förekomst med omkring fem procent. Intressant är att förekomsten av diabetes är vanligare i Kina än i Thailand. I Kina är prevalensen för rökning hög vilket är en stor riskfaktor för utvecklingen av diabetes, om detta är orsaken till den höga förekomsten av diabetes kan man spekulera kring (47, 48). Slutsatser kan inte dras om förekomsten av gurkmeja har en roll i förekomsten av diabetes eller inte, det mest troliga vore att det beror på andra livsstilsfaktorer än en krydda i maten då gurkmeja innehåller en så pass liten mängd curcumin (16). Det bör tilläggas att de studier som jämförts i denna litteraturöversikt inkluderar populationer från olika länder och kulturer vilket stärker den globala överförbarheten även om de skiljer sig från Sverige.

I *Thota RN et al.* och *Na, L. X. et al.* uppmuntrades studiedeltagarna att fortsätta som innan studien genom att upprätthålla sin fysiska aktivitet och äta som innan interventionen (29, 30). I studien utförd av *Chuengsamarn, S et al.* blev dock studiedeltagarna utbildade inom hälsosamma kost- och motionsvanor innan interventionen (34). Detta kan därför ha varit en bidragande faktor till sänkningen i HbA1c för deltagarna i denna studie, dock fick även kontrollgruppen denna utbildning.

Mängden curcumin skiljer sig mellan de olika studierna. *Na, L. X. et al.* supplementerade totalt 300mg/dag, *Thota RN et al.* med 1000 mg/dag och *Chuengsamarn, S et al.* med 1500 mg curcumin/dag (29, 30, 34). Denna signifikanta skillnad, i vilken mängd de olika studierna har supplementerat med curcumin, bidrar till att studierna skiljer sig från varandra. *Chuengsamarn, S et al.* och *Thota RN et al.* har mest lik mängd supplementering av curcumin, men har inte fått samma studieresultat (30, 34). *Chuengsamarn, S et al.* och *Na, L. X. et al.* har fått liknande resultat men deras mängd supplementerat curcumin skiljer sig med 700mg

per studiedeltagare/dag. Det är intressant att se att den studien som kompletterat mest curcumin har fått liknande resultat som studien som kompletterat minst (29, 34). *Na, L. X. et al.* skiljer sig från de andra studierna i den aspekten att den lät studiedeltagarna fortsätta med medicinering under interventionen, vilket deltagarna i de andra studierna inte gjorde (29). Detta var dock den enda studien med en studiepopulation som var diagnostiserade med T2DM, vilket förklarar varför medicinerade deltagare inkluderades i studien. Både interventionsgruppen och kontrollgruppen fick samma direktiv med fortsatt intag av läkemedel samt att det inte var någon signifikant skillnad i intaget av läkemedel mellan grupperna. Detta borde därför inte påverka studieresultatet om man ser till effekten mellan grupperna.

4.6 Behov av ytterligare forskning

Den längsta av de inkluderade studierna pågick i tolv månader (34). Denna studie visade att curcumins positiva effekt på HbA1c ökade med tiden. Med denna kunskap i åtanke skulle det vara intressant att se hur länge effekten av komplettering med curcumin håller i sig. Kan curcumin få förhöjt fastblodglukos att återgå till det normala och vad händer om komplettering med curcumin avbryts? Det hade även varit intressant med längre studier som undersöker en mer långvarig effekt samt vad som händer med HbA1c om denna komplettering upphör. Finns det en lägsta gräns för att se resultat på HbA1c och finns det risk för biverkningar över tid beroende på hur hög dos som intas? Kan curcumin påverka andra organ i kroppen? Ännu är effekterna okända och det krävs ytterligare forskning innan curcumin kan ges som supplement med säkerhet.

5. Slutsats

Det finns måttlig (+++) vetenskaplig evidens för att komplettering peroralt av curcumin har en positiv effekt för sänkning av HbA1c hos individer med förhöjt fastblodglukos.

6. Referenser

1. WHO. Diabetes 2018 [updated 30 Oktober 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. The International Diabetes Federation. IDF Annual Report 2017 2017 [Available from: <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/149:idf-annual-report-2017.html>
3. Diabetesförbundet. Diabetes i siffror 2017 [Available from: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/diabetes-i-siffror/>.
4. Mulder H. Diabetes mellitus : ett metabolt perspektiv. Lund: Studentlitteratur; (2017).
5. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017 2017 [Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/early/2018/03/20/dci18-0007.full.pdf>.
6. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. National Diabetes Statistics Report, 2017 2017 [Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>.
7. Nahikian-Nelms M, Sucher K. Nutrition Therapy and Pathophysiology. Third edition. ed: United Kingdom: Cengage Learning; 2015.
8. Diabetesförbundet. Typ 1-diabetes 2017 [Available from: <https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/typer/typ-1/>.
9. Agardh C-D, Berne C. Diabetes. 4., [rev.] uppl. ed. Stockholm: Stockholm : Liber; 2010.
10. Mann J. Essentials of human nutrition. 5. ed. Oxford: Oxford University Press; 2017. 25, Diabetes mellitus and the metabolic syndrome. S 424-440.
11. American Diabetes Association. Facts About Type 2 2015 [Available from: <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/type-2/facts-about-type-2.html>.
12. Diabetes UK. Diabetes remission sinne anno [Available from: <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/managing-your-diabetes/treating-your-diabetes/type2-diabetes-remission>.
13. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. 2019;42(January 2019):13-28.
14. Marc Y. Donath SES. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nature Reviews, Immunology. 2011;11:98-107.
15. Wilding JPH. The importance of free fatty acids in the development of Type 2 diabetes. Diabetic Medicine. 2007(24):934-45.
16. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2017;57(13):2889-95.
17. Santa-Maria. Gurkmeja [Available from: <https://www.santamariaworld.com/se/produkter/gurkmeja/>.
18. Ghorbani Z, Hekmatdoost A, Mirmiran P. Anti-hyperglycemic and insulin sensitizer effects of turmeric and its principle constituent curcumin. International Journal of Endocrinology and Metabolism. 2014;12(4).
19. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KWJNrn. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. 2008;9(1):46.
20. Medzhitov RJN. Origin and physiological roles of inflammation. 2008;454(7203):428.
21. Pan Y, Zhao D, Yu N, An T, Miao J, Mo F, et al. Curcumin improves glycolipid metabolism through regulating peroxisome proliferator activated receptor γ signalling pathway in high-fat diet-induced obese mice and 3T3-L1 adipocytes. Royal Society Open Science. 2017;4(11).

22. El-Moselhy MA, Taye A, Sharkawi SS, El-Sisi SFI, Ahmed AF. The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF- α and free fatty acids. *Food and Chemical Toxicology*. 2011;49(5):1129-40.
23. Duvoix A, Morceau F, Delhalle S, Schmitz M, Schneidenburger M, Galteau M-M, et al. Induction of apoptosis by curcumin: mediation by glutathione S-transferase P1-1 inhibition. 2003;66(8):1475-83.
24. Best L, Elliott AC, Brown PDJBp. Curcumin induces electrical activity in rat pancreatic β -cells by activating the volume-regulated anion channel. 2007;73(11):1768-75.
25. Rouse M, Younes A, Egan JMJTJoe. Resveratrol and curcumin enhance pancreatic β -cell function by inhibiting phosphodiesterase activity. 2014;223(2):107.
26. Melo ISVD, Santos AFD, Bueno NB. Curcumin or combined curcuminoids are effective in lowering the fasting blood glucose concentrations of individuals with dysglycemia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research*. 2018;128:137-44.
27. Demmers A, Korthout H, van Etten-Jamaludin FS, Kortekaas F, Maaskant JM. Effects of medicinal food plants on impaired glucose tolerance: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;131:91-106.
28. Tabrizi R, Vakili S, Lankarani KB, Akbari M, Mirhosseini N, Ghayour-Mobarhan M, et al. The Effects of Curcumin on Glycemic Control and Lipid Profiles Among Patients with Metabolic Syndrome and Related Disorders: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des*. 2018;24(27):3184-99.
29. Na LX, Li Y, Pan HZ, Zhou XL, Sun DJ, Meng M, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(9):1569-77.
30. Thota RN, Acharya SH, Garg ML. Curcumin and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance and blood lipids in individuals with high risk of type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):31.
31. Karolinska Institutet. Svensk Mesh [Available from: <https://mesh.kib.ki.se/>].
32. EndNote X9. Referenshanteringsprogram [Available from: <https://endnote.com>].
33. SBU. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten- En handbok Sverige: SBU; 2016. [Granskningsmall för randomiserad studie]. [Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf].
34. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2121-7.
35. Rahimi HR, Mohammadpour AH, Dastani M, Jaafari MR, Abnous K, Ghayour Mobarhan M, et al. The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed*. 2016;6(5):567-77.
36. Göteborgs Universitet. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. Göteborg:2019. 2019 [
37. Thota RN, Acharya SH, Abbott KA, Garg ML. Curcumin and long-chain Omega-3 polyunsaturated fatty acids for Prevention of type 2 Diabetes (COP-D): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):565.
38. Priyadarsini KJM. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. 2014;19(12):20091-112.

39. Livsmedelsverket. Frukt, bär, grönsaker och baljväxter 2019 [Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/frukt-bar-och-gronsaker>].
40. Läkemedelsverket. Läkemedel i miljön 2015 [Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/lakemedel_i_miljon.html].
41. Läkemedelsverket. Diabetes mellitus 2018 [Available from: https://lakemedelsboken.se/kapitel/endokrinologi/diabetes_mellitus.html?search=diabetes%20mellitus%20typ%20&id=Typ-2-diabetes#Typ-2-diabetes].
42. Regeringskansliet. Mänskliga rättigheter, demokrati och rättsstatens principer i Indien 2015–2016 2016 [Available from: <https://www.regeringen.se/498aca/contentassets/8a6f037a44404ceabed8bb41eb49767f/indien---manskliga-rattigheter-demokrati-och-rattsstatens-principer-2015-2016.pdf>].
43. FairTrade-Certified. What is fair trade? 2019 [Available from: <https://www.fairtradecertified.org/why-fair-trade>].
44. Bennett PHJNR. Type 2 diabetes among the Pima Indians of Arizona: An epidemic attributable to environmental change?/Discussion. 1999;57(5):S51.
45. Kochar HKaR. Turmeric: The super spice. Journal of Community Nutrition & Health, 2014. 2014;3(1).
46. World Bank Group. Diabetes prevalence (% of population ages 20 to 79) 2019 [Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/sh.sta.diab.zs?fbclid=IwAR3hHVBVYQARD5i3SPdvBrGcqWkt6Nk7NbcUXmpIxnplDcCHVE0B5On0vexs>].
47. WHO. Tobacco in China: World Health Organization [Available from: <http://www.wpro.who.int/china/mediacentre/factsheets/tobacco/en/>].
48. Folkhälsomyndigheten. Tobacco 2018 [Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/living-conditions-and-lifestyle/alcohol-narcotics-doping-tobacco-and-gambling/tobacco/>].