

Har blåbär en blodtryckssänkande effekt hos män och kvinnor med metabola syndromet?

- En systematisk översiktsartikel

Isabelle Ferm och Johanna Andersson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Klara Sjögren

Examinator: Anna Winkvist

2020-05-25

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sammanfattning

Titel:	Har blåbär en blodtryckssänkande effekt hos män och kvinnor med metabola syndromet?
Författare:	Isabelle Ferm och Johanna Andersson
Handledare:	Klara Sjögren
Examinator:	Anna Winkvist
Linje:	Dietistprogrammet, 180/240 hp
Typ av arbete:	Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp
Datum:	2020-05-25

Bakgrund: Metabola syndromet (MetS) är ett samlingsnamn för olika riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar där bland annat högt blodtryck ingår. Antalet individer med MetS ökar globalt och för att förebygga och behandla riskfaktorerna är det fördelaktigt med en kost rik på frukt, grönsaker och kostfibrer. Med sitt höga innehåll av kostfibrer och antocyaniner tros blåbär därför ha en blodtryckssänkande effekt.

Syfte: Syftet är att granska det vetenskapliga underlaget för att ta reda på om blåbär kan reducera risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar genom att sänka blodtrycket hos individer med metabola syndromet.

Sökväg: En systematisk litteratursökning gjordes i form av två sökningar i databaserna PubMed och Scopus, med sökorden: *cardiovascular diseases, hypertension, hyperlipidemias, blood pressure, vaccinium myrtillus, bilberry, blueberry, random, blind och RCT*.

Urvalskriterier: Inklusionskriterier innefattade randomiserade kontrollerade studier och deltagare över 18 år med metabola syndromet. Studierna skulle studera effekten av hela blåbäret och inte enskilt verksamma komponenter i bäret, vara skrivna på svenska eller engelska samt inkludera både män och kvinnor. Studier som exkluderades var de som var utförda på djur, de som kostade extra för att läsas och studier där kontrollgruppen fick en intervention istället för placebo.

Datinsamling och analys: Tre studier kvalitetsgranskades enligt SBU:s granskningsmall för randomiserade studier. Två av studierna inkluderades i den sammanvägda bedömningen enligt GRADE. En studie exkluderades på grund av låg studiekvalitet.

Resultat: Studierna undersökte effekten på blodtrycket av ett dagligt intag av pulveriserade frystorkade blåbär. Deltagarna i studierna var män och kvinnor med metabola syndromet. Den sammanlagda evidensstyrkan baseras på de två studier med hög studiekvalitet. Totalt deltog 184 personer i dessa två studier som varade i sex veckor respektive sex månader. Kontrollgruppen fick placebo i båda fallen. Resultatet visade på att det finns måttlig vetenskaplig evidens (+++) för att blåbär inte har en blodtryckssänkande effekt på individer med metabola syndromet.

Slutsats: Trots utebliven effekt på blodtrycket i denna systematiska översiktsartikel, bör blåbär fortfarande ingå i rekommendationerna för en vardaglig kost. Bäret bidrar med näring i form av vitaminer och kostfiber.

Nyckelord: Blåbär (*Vaccinium corymbosum*), blodtryck, metabola syndromet.

Abstract

Titel: Is there a blood pressure-lowering effect of blueberries in subjects with the metabolic syndrome?
Author: Isabelle Ferm and Johanna Andersson
Supervisor: Klara Sjögren
Examiner: Anna Winkvist
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 hp
Date: May 25, 2020

Background: The metabolic syndrome (MetS) is a generic term for different risk factors of cardiovascular diseases where among others, high blood pressure is included. The number of individuals with MetS is increasing. To prevent and treat the risk factors for MetS a diet rich in fruit, vegetables and dietary fiber is essential. Blueberries and its high content of anthocyanins and dietary fibre are therefore believed to have a blood pressure-lowering effect.

Objective: The aim of this systematic review was to examine the scientific evidence whether blueberries can reduce the risk of cardiovascular diseases by lowering the blood pressure on individuals with the metabolic syndrome.

Search strategy: A systematic literature search was made with two searches in the databases PubMed and Scopus. The terms *cardiovascular diseases, hypertension, hyperlipidemias, blood pressure, vaccinium myrtillus, bilberry, blueberry, random, blind och RCT*, were used.

Selections criteria: Inclusion criteria for the studies were randomized control trials that included participants over 18 years with the metabolic syndrome. The studies had to observe the effect of the whole blueberry and not just separate active components in the berry, be written in Swedish or English and include both males and females. Studies made on animals, studies that costed extra to be read and where the control group got an intervention instead of placebo, were excluded.

Data collection and analysis: Three studies were reviewed using the SBU:s quality reviewing guide for randomized trials. Two of the studies had high quality and were included in the judgement of GRADE. One study was excluded because of low quality.

Results: The studies examined the effect on blood pressure from a daily intake of freeze-dried blueberries. Participants included both males and females with the metabolic syndrome. The total strength of evidence was based on the two studies with high quality. A total of 184 subjects participated in these two studies that lasted for six weeks and six months respectively. The control group received placebo in both studies. The result of this systematic review showed that there is moderate scientific evidence (+++) that blueberries do not have a blood pressure lowering effect on individuals with the metabolic syndrome.

Conclusions: Despite lack of effect on the blood pressure in this systematic review, blueberries should still be recommended as a part of the everyday diet. The berry provides a lot of nutrients with its high content of vitamins and dietary fibre.

Keywords: Blueberry (*Vaccinium corymbosum*), blood pressure, metabolic syndrome.

Förkortningar och ordförklaringar

Ambulatoriskt blodtryck	Mätning av blodtrycket över hela dygnet
cGMP	Cykliskt guanosinmonofosfat
DBP	Diastolic blood pressure
FFQ	Food frequency questionnaire
HDL	High-density lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
IDL	Intermediate-density lipoprotein
In vitro	Experiment på levande organismer i konstgjord miljö
In vivo	Experiment på levande organismer i sin naturliga miljö
LDL	Low-density lipoprotein
RHI	Mått på endotelfunktion (Reactive hyperemia index)
SBP	Systolic blood pressure
Sfygmomanometer	Automatisk blodtrycksmätare
VLDL	Very low-density lipoprotein
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index

Innehållsförteckning

Introduktion	7
Bakgrund.....	7
Metabola syndromet	7
Hjärt-kärlsjukdomar.....	7
Blodtryck.....	8
Blåbär	9
Tidigare forskning	10
Problemformulering	10
Syfte.....	11
Frågeställning.....	11
Metod.....	11
Inklusion- och exklusionskriterier	11
Datainsamlingsmetod	11
Databearbetning.....	12
Granskning av relevans och kvalitet	13
Resultat.....	14
Enskilda studiers kvalitet	14
Stull et al 2015 (28).....	14
Curtis et al 2019 (23)	15
Basu et al 2010 (22).....	16
Sammanfattning av studierna.....	18
Evidensgradering	20
Diskussion	21
Metoddiskussion.....	21
Kvalitetsgranskning.....	22
GRADE.....	22
Diskussion av styrkor och svagheter med inkluderade studier	22
Resultatdiskussion.....	23
Power	23
Definition av metabola syndromet	23
Mängd antocyaniner	24
Baslinjevården och medicinering.....	24
Endotelfunktion	24
Hållbart och globalt perspektiv.....	25

Mänskliga rättigheter, jämställdhet och jämlikhet.....	25
Slutsats.....	26
Referenser.....	27

Introduktion

Bakgrund

Metabola syndromet

Metabola syndromet (MetS) är ett samlingsnamn för flertalet riskfaktorer som ökar risken att drabbas av diabetes typ 2, hjärt-kärlsjukdomar och andra hälsoproblem (1). Det finns inga exakta siffror på syndromets utbredning men den globala siffran uppskattas till 25 % av världens befolkning och att siffran fortsätter öka (2). De största bakomliggande orsakerna till metabola syndromet är ökad konsumtion av energität mat med låg mängd fibrer samt minskad fysisk aktivitet (2). Risken för att utveckla syndromet ökar med ökad ålder (1).

Det finns flera olika definitioner av metabola syndromet. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP:ATP III) och International Diabetes Federation (IDF) har tagit fram varsin definition som fokuserar på att mäta fetma med hjälp av midjemått. Definitionen enligt NCEP:ATP III är den vanligast förekommande definitionen i Sverige (3). Andra mätmetoder som bland annat World Health Organization (WHO) använder sig av är att fokusera på att mäta insulinresistens. En gemensam definition skulle innefatta att tre av följande krav uppfylls: midjemått över gränsvärden (specificerat för land och population), triglycerider ≥ 150 mg/dl, HDL-kolesterol < 40 mg/dl hos kvinnor och < 50 mg/dl hos män, blodtryck $\geq 130/85$ mmHg, fastglukos ≥ 100 mg/dl (4).

De viktigaste faktorerna för att förebygga och behandla metabola syndromet är viktnedgång, hälsosam kost och ökad fysisk aktivitet (1). Studien Predimed har visat att en medelhavskost kompletterad med extra-virgin olivolja eller nötter ger mindre risk för hjärt-kärlhändelser jämfört med en fettreducerad kost (5). Medelhavskost har också positiva effekter på insulinkänsligheten och blodfetter. Kosten kan därför med fördel rekommenderas till de med metabola syndromet (6). Fysisk aktivitet bidrar till bland annat ökad mängd mitokondrier och minskad insulinresistens. En hälsosam kost i kombination med fysisk aktivitet kan leda till positiva effekter på vikten (2). Det är viktigt att regelbundet övervaka viktutveckling, blodtryck, blodfetter och att behandla dessa så snabbt som möjligt (1).

Hjärt-kärlsjukdomar

Hjärt-kärlsjukdomar är en grupp sjukdomar som drabbar hjärta och blodkärl. Begreppet innefattar högt blodtryck, hjärtattack, perifera kärlsjukdomar, hjärtsvikt, stroke, reumatisk hjärtsjukdom, medfödd hjärtsjukdom samt kardiomyopati (7). Globalt sett är hjärt-kärlsjukdomar den främsta dödsorsaken varje år. År 2005 orsakades cirka 30 % av alla dödsfall i världen av hjärt-kärlsjukdomar (7). Mellan perioden 2006 och 2018 minskade antalet dödsfall i hjärt-kärlsjukdomar bland svenska invånare över 15 år från 510.9 dödsfall per 100 000 invånare till 362 dödsfall per 100 000 invånare (8). Trots detta är hjärt-kärlsjukdomar fortfarande den främsta folksjukdomen och dödsorsaken i Sverige hos både kvinnor och män (9).

De kända riskfaktorer som finns för hjärt-kärlsjukdomar är ohälsosamma kostvanor, fysisk inaktivitet, rökning och skadligt intag av alkohol. Dessa riskfaktorer kan leda till högt blodtryck, högt blodglukos, höga blodfetter och övervikt och fetma, som i sin tur leder till en ökad risk för att utveckla hjärt-kärlsjukdomar (7). För att minska risken för hjärt-kärlsjukdomar är det enligt Nordic Nutrition Recommendations 2012 (NNR 2012) fördelaktigt att minska andelen rött kött, charkprodukter, mättat fett och socker. Andelen frukt och grönsaker, fisk, vegetabiliska fetter och fullkorn rekommenderas att ökas (10).

Blodtryck

Blodtryck är ett mått på det tryck i blodkärlen som bildas när hjärtat dras samman och pumpar ut blod. Blodtrycket mäts i ett övertryck och ett undertryck. Övertrycket anger trycket i blodkärlen när hjärtat slår och drar ihop sig. Undertrycket visar trycket i blodkärlen när hjärtat slappnar av mellan slagen. Övertrycket benämns som systoliskt och undertrycket som diastoliskt. Ett normalt blodtryck uttrycks som systoliskt tryck på 120 mmHg och diastoliskt tryck på 80 mmHg (11).

Ett högt blodtryck benämns som hypertoni i medicinska termer och ökar risken för hjärt-kärlsjukdomar. Detta beror på att det höga trycket skadar hjärtat och blodkärlen. Enligt Statens Beredning För Medicin Och Social Utvärderings (SBU) rapport "Måttligt förhöjt blodtryck" finns det bevis för att en tryckhöjning på 20 mmHg respektive 10 mmHg i systoliskt respektive diastoliskt tryck över nivån 115/75 mmHg ökar risken att dö i hjärt-kärlsjukdom till det dubbla (12). Hypertoni definieras som ett systoliskt blodtryck på 140 mmHg eller högre och/eller ett diastoliskt tryck på 90 mmHg eller högre. Vid mätning bör trycket visa dessa värden två eller fler gånger på minst två olika dagar för att kunna diagnostiseras som hypertoni. De flesta människor med hypertoni känner inte av några symptom (11). År 2008 uppskattades en miljard människor i världen ha ett högt blodtryck (13) och enligt uppdaterade siffror på WHO:s hemsida låg siffran år 2019 på cirka 1,13 miljarder människor (14). I Sverige uppskattas år 2007 cirka 27 % av den vuxna befolkningen ha högt blodtryck. Fördelningen mellan könen var jämn (12).

Den svenska behandlingen för högt blodtryck består av livsstilsförändringar och/eller blodtrycksmedicin beroende på vilket stadium personen befinner sig i. Riktlinjerna för behandlingen är sig lik i de flesta länder (12). De viktigaste livsstilsförändringarna innebär att ha en hälsosam kost, vara fysiskt aktiv, behålla en normal kroppsvikt, sluta röka, begränsa intaget av alkohol och inte stressa för mycket. En hälsosam kost enligt WHO bör vara rik på frukt och grönsaker, högst innehålla fem gram salt per dag samt ha ett lågt intag av mättat fett (11).

The Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) är en studie gjord av American Heart Associations (AHA) som undersöker vilken betydelse kostfaktorer har för blodtrycket. Syftet var att sänka blodtrycket och därmed minska risken för att insjukna i hjärt-kärlsjukdom. Kosten var rik på frukt och grönsaker, magra mejeriprodukter, fullkorn, kyckling, fisk och

nötter. Andelen fett, kött, sötsaker och sockersötad läsk minskades. Jämfört med västerländsk kost innehåller DASH-dieten mer kalcium, kalium, magnesium och kostfiber samt mindre fett, mättat fett, kolesterol och natrium. Resultat av studien visade att kosten hade en positiv effekt på blodtrycket hos individer med hypertoni. Ytterligare positiva effekter sågs när intaget av salt (natrium) och alkohol begränsades och kosten kombinerades med livsstilsförändringar som viktneidgång hos överviktiga och ökad fysisk aktivitet. Det finns starka bevis för att DASH-dieten bör rekommenderas för att förebygga och sänka ett högt blodtryck. Den bakomliggande orsaken till frukt och grönsakers hälsosamma effekt är okänd men tros bero på dess höga innehåll av kostfiber och antioxidanter. Dessutom innehåller frukt och grönsaker små mängder natrium och är mättande med lågt kaloriinnehåll (6).

Blåbär

Det finns olika arter av blåbär. Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) är vilt växande blåbär med rött fruktkött som växer i norra Europa samt vissa delar av Nordamerika och Asien. Detta bär trivs i låga, fuktiga, skuggiga miljöer som skogsmark. American blueberry (*Vaccinium corymbosum*) är större odlade blåbär med vitt eller genomskinligt fruktkött som växer på buskar. Blåbär är rikt på antocyaniner som är en typ av flavonoider (15). Flavonoider är en grupp fenolföreningar som finns i frukt och grönsaker och vissa drycker. Förutom blåbär är äpple, spenat, lök, te och rött vin rikt på flavonoider. Ett högt intag av flavonoider har kopplats till lägre dödlighet, mindre risk för hjärt-kärlhändelser och diabetes typ 2. Studier har även funnit positiv effekt på markörer för MetS vid högre intag av flavonoider (16, 17).

Antocyaniner är det ämne som ger blåbär dess mörka färg och dess antioxiderande effekt. Till skillnad från andra flavonoider kan antocyaniner absorberas intakta utan att deras sockerdel faller av. Antocyaniner är kraftfulla antioxidanter som skyddar mot fria radikaler och kelaterade metalljoner. Dessa egenskaper hos antocyaniner är vad som tros bidra till blåbärs hälsoeffekter. Fria radikaler är väldigt reaktiva molekyler som i höga halter leder till oxidativ stress. Oxidativ stress ökar risken för bland annat hjärt-kärlsjukdomar. Högt blodtryck orsakas av trånga blodkärl eller av låg elasticitet i kärlen. I djurstudier och i in vitro studier har antocyaniner visat sig påverka blodtrycket både indirekt och direkt. Antocyaniner har i denna typ av studier visat sig öka mängden kväveoxid (NO). NO är en av de största bidragande faktorerna till minskad endotelberoende spänning i blodkärlens väggar. Detta beror på avslappning av glatt muskulatur och aktivering av lösligt guanylatcyklas, vilket leder till ökat cGMP. Detta blockerar frisättningen av intracellulärt kalcium och hindrar därmed kontraktion av den glatta muskelaturen. Fria radikaler har visat sig skadliga för NO. Antocyaniner har som tidigare nämnt en stark antioxidantisk effekt och skyddar mot fria radikaler. Detta är två av de mekanismer som tros ligga bakom antocyaniners effekt på blodtryck (35). En tidigare studie på människor visade på att fenolföreningar så som antocyaniner har positiv effekt på flertalet riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar, däribland diastoliskt blodtryck (18). Det har gjorts flera studier på djur där positiva effekter har visats, bland annat att antocyaniner i blåbär skyddar mot oxidativ stress och ger lägre lipid peroxidation. Även cancer-förebyggande och antiinflammatoriska effekter har setts i vissa in vitro och in vivo-studier på möss och råttor. Djurstudier har också funnit interaktion mellan

antocyaniner och DNA. Hos människor saknas det dock vetenskapligt underlag för att kunna säkerställa antioxidanters effekt på hälsan och blodtrycket (15).

Mängden antocyaniner kan variera mellan 300-700 mg/100 gram färska blåbär. Flera faktorer påverkar halten; art, om bären är vilda eller odlade, odlingsförhållanden, odlingsteknik och graden av bärens mognad. Även skada på bärets yttre kan göra att halten minskar då antocyaniner främst finns i bärets skal (15). Förutom antioxidanter är blåbär rikt på fibrer, vitaminer och mineraler som också tros ge positiva effekter på hälsan (16). Enligt NNR 2012 rekommenderas vuxna att inta 500 gram frukt och grönt per dag, där bär ingår. Riksmaten, en matvaneundersökning utförd 2010-11 av Livsmedelsverket, visar att endast 20 % av svenskarna uppfyller rekommendationen om 500 gram frukt och grönt per dag och att 70 % äter för lite fibrer (19).

Tidigare forskning

Det har tidigare gjorts en metaanalys i en systematisk översiktsartikel på detta område där sex randomiserade kontrollerade studier ingick (20). Denna systematiska översiktsartikel hade som syfte att undersöka en potentiell blodtryckssänkning från supplementering av blåbär. Populationen som studerades var heterogen och bestod av både individer som var friska men även individer som var insulinresistenta, obesa, hade pre- och steg 1-hypertoni, olika kardiovaskulära riskfaktorer samt metabola syndromet. De sex studier som granskades varade från sex till åtta veckor och hade ett deltagarantal på sammanlagt 204 personer. Varje studie hade enskilt ett deltagarantal på 18 till 48 individer och en doseringsmängd på 22 till 50 gram blåbärspulver. Som resultat kom de utifrån metaanalysen fram till att det inte fanns tillräcklig evidensstyrka för att kunna rekommendera blåbär som tillägg i kosten för att sänka blodtrycket.

Problemformulering

Hjärt-kärlsjukdomar är den främsta folksjukdomen och dödsorsaken i Sverige hos både män och kvinnor. Individer med metabola syndromet har en ökad risk att drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Högt blodtryck, hög blodglukos, höga blodfetter och övervikt och fetma är faktorer som kan förbättras med hjälp av viktnedgång, hälsosam kost och ökad fysisk aktivitet. Tidigare studier har visat på att ett högt intag av frukt och grönsaker har positiva effekter på flertalet riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar (5, 6). Den bakomliggande orsaken till frukt och grönsakers hälsosamma effekt är okänd men tros bero på dess höga innehåll av kostfibrer och antioxidanter. Blåbär är rikt på både antioxidanter och fibrer, vilket gör det till ett intressant ämne att studera. I den tidigare systematiska översiktsartikeln granskades supplementering av blåbär och dess association med effekten på blodtrycket hos en population innefattande både personer med riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdomar och friska individer. Slutsatsen var att det behövs större vetenskapligt underlag för att kunna avgöra blåbärs effekt på blodtrycket. Det är därför av intresse att avgränsa denna systematiska översiktsartikel till att studera blåbärs effekt på blodtrycket hos individer med metabola syndromet.

Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att granska det vetenskapliga underlaget för att ta reda på om blåbär kan reducera risken att drabbas av hjärt-kärlsjukdomar genom att sänka blodtrycket hos individer med metabola syndromet.

Frågeställning

Har blåbär en blodtryckssänkande effekt hos män och kvinnor med metabola syndromet?

Metod

Arbetet med denna systematiska översiktsartikel påbörjades genom att det skrevs en arbetsplan. Arbetsplanen innefattade tidsramar för när olika moment skulle vara klara, vid vilka datum det skulle infinna sig handledningstillfällen samt vad som skulle vara fokusområde vid varje sådant tillfälle.

Inklusion- och exklusionskriterier

I litteratursökningen inkluderades studier med randomiserad kontrollerad studiedesign (RCT-studier) där studiedeltagare var både män och kvinnor över 18 år. Ytterligare inklusionskriterier var att studierna var skrivna på svenska eller engelska och att deltagarna skulle uppfylla kriterierna enligt någon definition för metabola syndromet. Studierna skulle även studera effekten av ett intag av hela blåbäret på blodtrycket och inte enbart vissa enskilt verksamma komponenter i bäret. De studier som exkluderades i litteratursökningen var sådana som var gjorda på djur och där kontrollgruppen också fick någon form av intervention istället för placebo. Studier som kostade extra för att läsas exkluderades också.

Datainsamlingsmetod

PubMed och Scopus var de två databaser som användes till litteratursökningen för denna systematiska översiktsartikel (se Tabell 1). Det gjordes två sökningar, varav en gjordes i PubMed och en i Scopus. Till sökningarna användes MeSH-termer som söktes upp på Svensk MeSH (Karolinska Institutet) och även fritextord (21). Orden som användes i sökningarna var: *cardiovascular diseases*, *hypertension*, *hyperlipidemias*, *blood pressure*, *vaccinium myrtillus*, *bilberry*, *blueberry*, *random*, *blind* och *RCT* (se Tabell 1). Det gjordes inga avgränsningar i databaserna, istället användes orden "random", "blind" och "RCT" i sökningarna. Innan de slutgiltiga sökningarna gjordes, gjordes även olika "testsökningar" för att komma fram till vilka ord och MeSH-termer som behövde ingå för att sökningarna skulle ge tillräckligt bra träffar (dessa sökningar gav inga resultat och redovisas därför inte i tabell 1). Detta med avseende på att ämnet som denna systematiska översiktsartikel berör, är jämförelsevis litet och antal studier är begränsat. För att sökningarna skulle ge ett tillräckligt stort antal träffar krävdes ett större antal sökord och MeSH-termer i form av olika synonymer och betydelser av samma ord. Av denna anledning gjordes endast två sökningar.

Databearbetning

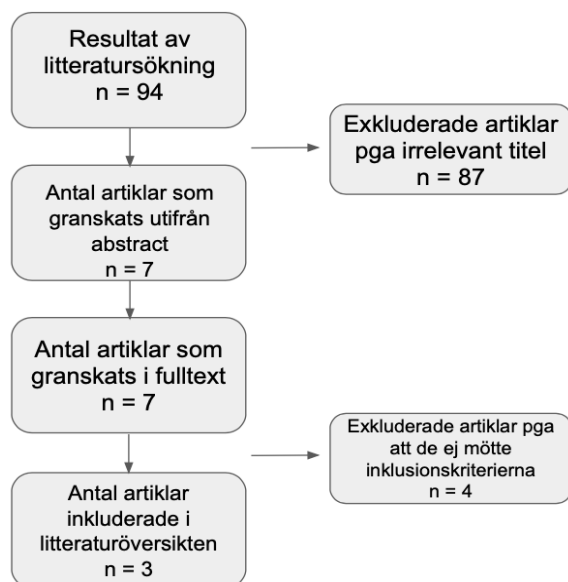
Utifrån de två sökningar som gjordes i databaserna, granskades titlar på alla artiklar på både PubMed och Scopus. De artiklar som bedömdes irrelevanta utifrån titel valdes bort.

Resterande artiklar lästes utifrån abstract, varpå dessa sedan granskades mer noggrant i fulltext också, se figur 1. De artiklar som valdes bort hade antingen en annan målpopulation; postmenopausala kvinnor med pre- eller steg 1-hypertoni, eller använde en annan intervention som kontrollgrupp istället för placebo. Tre artiklar mötte inklusions- och exklusionskriterierna och valdes ut för att ingå i denna systematiska översiktsartikel och därmed kvalitetsgranskas.

Tabell 1. Beskrivning av litteratursökning

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	23/1 - 20	cardiovascular diseases OR hypertension OR hyperlipidemias OR "cardiovascular diseases" OR "blood pressure" OR hypertension OR hyperlipidemias AND vaccinium myrtillus OR bilberry OR blueberry AND random* OR blind* OR RCT*	32	7	Basu et al (22) Curtis et al (23) Johnson et al (24) Johnson et al (25) Larmo et al (26) Lehtonen et al (27) Stull et al (28)
2	Scopus	23/1 - 20	"cardiovascular diseases" OR hypertension OR hyperlipidemias OR "blood pressure" AND "vaccinium myrtillus" OR bilberry OR blueberry AND random* OR blind*	62	7 (7)	
Totalt antal studier:				94	7	7

* Dubletter redovisas inom parentes



Figur 1. Flödesschema över databearbetning

Granskning av relevans och kvalitet

De tre studier som valdes ut efter en översiktsgranskning, kvalitetsgranskades.

Kvalitetsgranskningen utfördes med hjälp av en kvalitetsgranskningsmall för randomiserade studier från SBU. Granskningsmallen används i syfte att bedöma studiekvalitet med avseende på risken för systematiska fel och intressekonflikter (29). I slutet av kvalitetsgranskningen gjordes en bedömning enligt GRADE, en mall som utformats av Göteborgs universitet (30). Där granskades de tre studierna och två studier vägdes sedan samman för att gemensamt bedömas utifrån överensstämmelse, överförbarhet, precision, publikationsbias, effektstorlek och sannolikheten för att effekten är underskattad (29). GRADE används för att värdera evidens och graden av styrka på rekommendationer. GRADE:s evidensgraderingssystem är uppbyggt på en fyrgradig skala varav SBU använder sig av följande ord för att beskriva styrkan på det vetenskapliga underlaget: *starkt* (++++), till *måttligt* (+++), till *begränsat* (++) och till *otillräckligt* (+) vetenskapligt underlag. Ett “starkt vetenskapligt underlag” innebär att risken för att ny forskning kan komma fram till nya slutsatser är ytterst liten (31).

Beroende på om de enskilda studierna fick låg, medelhög eller hög studiekvalitet gjordes en bedömning angående deras lämplighet att användas i den sammanvägda evidensgraderingen. En av studierna (22) ansågs inte lämplig att ingå i evidensgraderingen på grund av dess låga studiekvalitet och uteslöts därmed efter kvalitetsgranskningen. Detta på grund av att den inte hade bidragit med pålitlig information vid den sammanvägda graderingen av alla studier. Studiens risk för bias (systematiska fel) bedömdes som hög på grund av otillräcklig information av data, ett stort bortfall samt övriga punkter som beskrivs i resultatdelen. Vid den slutliga evidensgraderingen ingick därför endast två studier.

Resultat

Denna översiktsartikel bygger på en kvalitetsgranskning av tre RCT-studier. Två av studierna inkluderades i den slutliga evidensgraderingen. Nedan redogörs en sammanfattning och kvalitetsbedömning av studierna.

Enskilda studiers kvalitet

Stull et al 2015 (28)

Denna RCT-studies primära syfte var att undersöka vilken effekt ett intag av supplementering av blåbär (*Vaccinium corymbosum*) hade på blodtrycket. Studiens sekundära utfallsmått var endotelfunktion. P-värden under 0,05 ansågs signifikanta. Ett deltagarantal på n=44 beräknades ge 80 % power för att se en signifikant skillnad i blodtryck.

Totalt randomiserades 46 deltagare till studiens interventions- eller kontrollgrupp, med hjälp av blockrandomisering. Studien utfördes vid Pennington Biomedical Research Center, i LA, USA. Antalet deltagare som slutförde studien var 44 stycken då två deltagare från kontrollgruppen hoppade av på grund av familjerelaterade orsaker. Antal män respektive kvinnor var 16 och 28 och fördelningen mellan könen i interventions- (n=23) och kontrollgruppen (n=21) var 11/12 respektive 5/16. Studien var dubbelblindad och pågick i sex veckor. Deltagarnas vikt följdes upp varje vecka för att säkerställa viktstabilitet. Inklusionskriterier innefattade att deltagarna skulle vara över 20 år samt uppnå kriterierna för metabola syndromet enligt WHO:s definition. I interventionsgruppen och kontrollgruppen gick 91 % respektive 95 % på medicinering mot högt blodtryck och under studiens gång ombads de att inte förändra doseringsmängden.

Interventionsgruppen jämfördes med en kontrollgrupp varav båda grupperna var tilldelade smoothies identiska i både makronutrientier, fibrer, färg, smak, utseende och konsistens. Smoothien var baserad på yoghurt och lättmjölk. Skillnaden mellan grupperna var att interventionsgruppens smoothie innehöll blåbärspulver medan kontrollgruppens smoothie var placebo. Kontrollgruppens smoothie var kontrollerad för fibermängden som tillkom av blåbärspulvret. Deltagarna i interventionsgruppen skulle inta 45 gram pulveriserade frystorkade blåbär om dagen, vilket uppskattades motsvara två "US cups". Mängden antocyaniner i smoothien som interventionsgruppen fick var 290,3 mg, vilket resulterade i en mängd på 580,6 mg per dag då de skulle konsumera två smoothies om dagen. Inga biverkningar dokumenterades.

En tredagars kostregistrering genomfördes av en legitimerad dietist i början och slutet av studien. Baserat på detta justerades kosten så att energin som tillkom av smoothien inte skulle bidra till ett ökat energiintag. Deltagarna fick riktlinjer om att undvika antocyaninrika livsmedel som bär, vindruvor, juice eller vin. Följsamheten säkerställdes genom att deltagarna ombads lämna tillbaka alla smoothies som ej konsumerades vid uppföljningsbesöken varje vecka, då även vilo- systoliskt och diastoliskt blodtryck mättes.

Det gjordes en 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning över sju dagars tid innan och efter interventionen, och likaså mättes endotelfunktionen innan och efter interventionen. Alla mätningar utfördes i fastande tillstånd.

Resultat: Resultatet redovisades i form av differensen mellan baslinjevärden och värden efter sex veckor i interventionsgruppen respektive kontrollgruppen. Författarna till studien drog slutsatsen att blåbärsinterventionen inte gav effekt på blodtrycket men att endotelfunktionen signifikant förbättrades i interventionsgruppen.

Kvalitetsbedömning: Studien var dubbelblindad och justerad för olikheter i baslinjevariabler med avseende för kroppsfettprocent och kön. Bortfallet var tillfredsställande lågt och balanserat mellan grupperna. Det förekom inga intressekonflikter eller finansiella konflikter. Studien bedöms ha hög studiekvalitet med låg risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias och intressekonfliktbias men bedömdes ha medelhög risk för rapporteringsbias. Medelhög risk för rapporteringsbias beror på att studieprotokoll ej fanns att tillgå.

Studiekvalitet: Hög

Curtis et al 2019 (23)

Denna dubbelblindade RCT-studie utfördes under sex månader i Storbritannien. Syftet var att undersöka effekten av ett intag av blåbär (*Vaccinium corymbosum*) på insulinresistens och hjärt-kärlfunktion hos män och kvinnor med metabola syndromet. Det primära utfallsmåttet var förändring i insulinresistens. Sekundära utfallsmått var bland annat blodtryck, endotelfunktion, kärlelasticitet och lipidstatus. Studiedeltagarna var tvungna att uppfylla minst tre kriterier för metabola syndromet och vara mellan 50 och 75 år. Alla rökare och de med underliggande sjukdomar som kunde påverka studien uteslöts. Alla med obehandlat högt blodtryck exkluderades vid start. Andel deltagare som hade blodtryckssänkande medicin var 24 %.

Deltagarna randomiserades till en av tre lika stora grupper. Av 138 deltagare fullföljde 115 deltagare studien varav 68 % män och 32 % kvinnor (n=39, n=37, n=39). Ett deltagarantal på 117 personer förväntades ge 25 % minskning i HOMA-IR och 90 % power. P-värden under 0.05 ansågs signifikanta. Grupperna fick dagligen inta 26 gram frystorkat pulver i icke-genomskinliga påsar motsvarande 150 g färska blåbär (interventionsgrupp 1), 75 g färska blåbär (interventionsgrupp 2) eller placebo (kontrollgrupp). Alla blåbär kom från samma skörd. Placebon bestod av dextros, maltodextrin och fruktos som producerades som ett lila pulver med blåbärssmak från naturliga och artificiella färger och smakämnen. Pulvret för kontrollgrupperna och interventionsgruppen hade samma färg, konsistens och smak och innehöll alla 31 % glukos, 30 % fruktos och 0 % sackaros. Mängden antocyaniner i interventionsgrupp 1, interventionsgrupp 2 och kontrollgruppen var 364, 182 och 0 mg respektive. Deltagarna fick äta en påse per dag och fick åtta standardiserade recept som föreslog att av pulvret göra exempelvis en smoothie eller tillsätta det i sallad eller i yoghurt.

Under studien fick deltagarna begränsa sitt intag av antocyaniner och andra ämnen som kan påverka kärlfunktion. För att övervaka följsamheten till kostrestriktionerna checkades en lista av innan varje besök och en FFQ gjordes vid baslinjen, random och efter sex månader. Innan varje utvärderingsbesök fick de inte träna hårt på 48 timmar och kvällen innan fick de ett standardiserat kvällsmål. Deltagarna följdes upp med ett besök vid tre och sex månader. Alla mätningar gjordes vid baslinjen och efter sex månader. Insulinresistens och insulinkänslighet beräknades från fastande insulin- och glukos koncentrationer med hjälp av HOMA-IR och QUICKI. Tre blodprov togs efter tio timmars nattfasta med tre minuters mellanrum med en automatisk sfygmomanometer. Följsamheten var dokumenterad genom returnerade och öppnade påsar. Inga biverkningar dokumenterades.

Resultat: Efter sex månader fann studien ingen önskad effekt för det primära utfallsmåttet. Det fanns ingen signifikant skillnad i förändring i insulinresistens mellan interventions- och kontrollgruppen. Ingen effekt syntes heller för blodtryck. Däremot förbättrades endotelfunktion, elasticitet i kärlen och cGMP- koncentration i interventionsgrupp 1 vid ett intag av 150 gram blåbär per dag jämfört med interventionsgrupp 2 och kontrollgruppen.

Kvalitetsbedömning: Studien bedömdes ha låg risk för bias. Den sammanvägda risken för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias och intressekonfliktbias bedömdes som låg. Studien var dubbelblindad och grupperna var sammansatta på ett tillräckligt likartat sätt. Bortfallet var tillfredsställande lågt och balanserat mellan grupperna. Det förekom inga intressekonflikter eller finansiella konflikter. Risken för rapporteringsbias bedöms som medelhög då studieprotokoll saknades.

Studiekvalitet: Hög

Basu et al 2010 (22)

Denna RCT-studies syfte var att observera om ett tillägg av blåbärspulver (*Vaccinium corymbosum*), utspätt i vätska, kunde förbättra markörer hos individer med metabola syndromet och sänka biomarkörer för lipid- och lipoproteinoxidation och inflammation. Detta i jämförelse med en kontrollgrupp som skulle inta motsvarande mängd vätska utan blåbär. P-värden under 0,05 ansågs som signifikanta.

Studien utfördes i Oklahoma där 66 deltagare randomiserades, varav 34 deltagare till interventionsgruppen och 32 deltagare till kontrollgruppen. 48 deltagare (n=25 (intervention), n=23 (kontroll)) slutförde studien vilket innebar ett avhopp på 27 % i interventionsgruppen och 28 % i kontrollgruppen. Avhoppet berodde på att deltagarna uppgav illamående och obehag av interventionen. Medelåldern för deltagarna var 50 ±3 år och av 48 deltagare var 44 av dessa kvinnor och resterande andel män, två män i respektive grupp. Deltagare som inkluderades skulle vara över 21 år och uppnå tre av fem kriterier för metabola syndromet definierat av NCEP:ATP III. Andelen deltagare som använde blodtryckssänkande medicin var 22 % respektive 21 % i interventionsgruppen och kontrollgruppen. Studien pågick i åtta veckor och var singelblindad. Studiedeltagarna var medvetna om vilken intervention de fick medan behandlarna var blindade. Vid baslinjen hade blåbärgruppen signifikant lägre serum

LDL-kolesterolkoncentrationer jämfört med kontrollgruppen men andra baslinjevärden skiljde sig inte åt.

Interventionsgruppen fick tilldelat 50 gram blåbärspulver utspätt i 480 ml vätska, vilket innehöll 742 mg antocyaniner. Vätskan var seg i konsistensen och därför skulle de skölja ur muggen med extra vätska och dricka denna för att säkerställa att de fått i sig hela mängden blåbär. Detta ledde till en konsumtion av ungefär 960 ml vätska om dagen. Kontrollgruppen skulle matcha intaget i form av att konsumera motsvarande mängd vatten och blev tilldelade behållare som skulle rymma denna volym. Interventionsgruppen följdes upp tre gånger i veckan medan kontrollgruppen följdes upp en gång varannan vecka. För att kontrollera följsamheten skulle interventionsgruppen lämna tillbaka alla behållare med blåbärsvätska de ej hade konsumerat. Följsamheten bedömdes till 96,5 % i blåbärsgruppen och 100 % i kontrollgruppen.

Blodprov togs av legitimerad sjuksköterska vid studievecka fyra och åtta vid ett fastande tillstånd. Systoliskt och diastoliskt blodtryck, kroppsvikt, längd och midjemått mättes av utbildad personal. När blodtrycket mättes var deltagarna instruerade att ligga ner och vila i några minuter och sedan mättes blodtrycket tre gånger med ett intervall på fem minuter. Under studiens gång skulle deltagarna registrera sitt matintag i tre sammanhängande dagar vid tre tillfällen (screening, vecka fyra och vecka åtta).

Resultat: I blåbärsgruppen observerades en signifikant sänkning av blodtrycket. Det systoliska blodtrycket sänktes med -6 % och det diastoliska sänktes med -4 %. Även sänkningen i oxiderat LDL var större i blåbärsgruppen. Mellan grupperna sågs det däremot ingen skillnad i förändring av kroppsvikt, midjemått, HbA1c, insulinresistens, serumglukoskoncentration och lipidprofil.

Kvalitetsbedömning: Den sammanvägda risken för bias bedömdes som hög. Studien redovisade inte värden för blodtryck vid baslinjen eller vid slutet av studien utan endast förändringen, vilket gjorde att risken för selektionsbias bedömdes som medelhög. Risken för behandlingsbias bedömdes också som medelhög på grund av att grupperna behandlades olika och interventionsgruppen följdes upp oftare. Risken för bortfallsbias bedömdes som hög på grund av det stora bortfallet (27 %). Enligt SBU ska studier som har ett bortfall på > 30 % helt uteslutas från evidensgradering och för mindre studier och studier med ett lågt utfall på effektmåttet är det av ännu större vikt att bortfallet är minimalt (11). Enligt studiens poweranalys bör antalet deltagare vara 25 per grupp för 80 % power vilket enbart nås upp till i ena gruppen. Studien anger inte vilket utfall som är primärt respektive sekundärt och har inte publicerat ett studieprotokoll i förväg vilket gör att risken för rapporteringsbias bedömdes som hög. Risken för bedömningsbias och intressekonfliktsbias bedömdes som låg.

Studiekvalitet: Låg

Sammanfattning av studierna

Samtliga studier som kvalitetsgranskades använde blåbär i frystorkad, pulveriserad form i interventionerna. Två av studierna var dubbelblindade och använde sig av placebo som matchade blåbärsgruppernas intervention. Studien Stull et al (28) pågick i sex veckor och använde sig av smoothies; en med blåbär och en utan blåbär, som var identiska till både makronutrientier, konsistens, smak och utseende. Studien Curtis et al (23) pågick i sex månader och använde sig av två olika interventionsgrupper som fick olika doseringsmängd och åtta standardiserade recept (exempelvis smoothies, efterrätter, yoghurt eller dylikt) som deltagarna kunde använda sig av för att komplettera sin kost med blåbärspulvret. Studien Basu et al (22) fortlöpte i åtta veckor och använde sig av en blåbärsvätska som interventionsgruppen skulle dricka medan kontrollgruppen blev instruerade att dricka motsvarande mängd vätska. Studierna hade olika doseringsmängd av blåbärspulvret varav Curtis et al (23) studerade effekten av två olika doser, 13 gram och 26 gram. Stull et al (28) studerade effekten av 45 gram och Basu et al (22) effekten av 50 gram. Nedan följer en förenklad beskrivning av studierna i tabellform, se tabell 2 och 3.

Ingen av studierna hade ett tillgängligt studieprotokoll publicerat. Författarna till denna systematiska översiktsartikel valde därför att mejla kontaktpersonen till varje studie angående detta men fick ingen återkoppling. Två studier, Stull et al (28) och Curtis et al (23) bedömdes ha hög studiekvalitet. Basu et al (22) bedömdes ha låg studiekvalitet och av den anledningen utslöts denna studie från den sammanvägda bedömningen enligt GRADE.

Tabell 2. Beskrivning av studier

Författare, år, land	Studiedesign	Studiepopulation	Intervention	Studiekvalitet
Stull et al 2015, USA (28)	RCT med parallell design	Män och kvinnor med MetS 6 veckor n= 44 (f=28 m=16) Baslinjvärden blodtryck mmHG: SBP (I): 125.7±2.2 DBP (I): 82.7±1.9 SBP (K): 125.0±3.2 DBP (K): 77.5±1.9 Antal deltagare med blodtryckssänkande medicin: (I): 91 % (K): 95%	I: 45 gram pulveriserade frystorkade blåbär innehållande 580,6 mg antocyaniner fördelat i två smoothies per dag baserade på yoghurt och lättmjölk K: Två smoothies per dag innehållande 0 mg antocyaniner baserade på yoghurt och lättmjölk + justerad fibermängd för de uteblivna blåbären	Hög
Curtis et al 2019, UK (23)	RCT med parallell design	Män och kvinnor med MetS 6 månader n= 115 (f=37 m=78) Baslinjvärden blodtryck mmHG: SBP (I): 136 (132, 136) DBP (I): 81.6 (80.3, 83.0) SBP (I2): 136 (134,138) DBP (I2): 80.9 (79.6, 82.2) SBP (K): 136 (134,138) DBP (K): 81.2 (79.9, 82.5) Antal deltagare med blodtryckssänkande medicin: 24 % totalt i (I) och (K)	I1: 26 g pulveriserade frystorkade blåbär innehållande 364 mg antocyaniner per dag blandat i ett av åtta valfria standardiserade recept I2: 13 g pulveriserade frystorkade blåbär blandat med 13 g placebo innehållande 182 mg antocyaniner per dag blandat i ett av åtta valfria standardiserade recept K: 26 g placebo innehållande 0 mg antocyaniner per dag blandat i ett av åtta valfria standardiserade recept. Placebon bestod av dextros, maltodextrin och fruktos och hade samma smak, konsistens, färg och fördelning av sockerarter som interventionen	Hög
Basu et al 2010, USA (22)	RCT med parallell design	Män och kvinnor med MetS 8 veckor n=48 (f=44 m=4) Baslinjvärden blodtryck mmHG: Saknas. Antal deltagare med blodtryckssänkande medicin: (I): 22 % (K): 21 %	I: 50 g pulveriserade frystorkade blåbär blandat i 480 ml vatten innehållande 742 mg antocyaniner per dag fördelat på morgon och kväll K: Motsvarande mängd vatten, dvs 480 ml innehållande 0 mg antocyaniner per dag fördelat på morgon och kväll	Låg

n= antalet deltagare som slutförde studien I= Interventionsgrupp K= Kontrollgrupp

Tabell 3. Effektmått blodtryck mmHg

Författare, år, land	Effekt i interventionsgrupp I1 (ΔI)	Effekt i interventionsgrupp I2 ($\Delta I2$)	Effekt i kontrollgrupp K (ΔK)	Interventionseffekt ($\Delta I - \Delta K$)	P-värde för differensen
Stull et al. 2015, USA (28)	SBP: -5.1 ± 3.0 DBP: -5.5 ± 2.0	-	SBP: -6.5 ± 2.4 DBP: -7.3 ± 1.7	SBP: 1.4 DBP: 1.8	SBP o DBP: ej signifikanta
Curtis et al. 2019, UK (23)	SBP: -1.50 (-4.55, 1.6) DBP: -0.75 (-2.64, 1.1)	SBP: -0.63 (-3.56, 2.3) DBP: $+1.3$ (-0.53, 3.1)	SBP: -2.58 (-5.51, 0.36) DBP: $+1.1$ (-0.69, 2.9)	SBP1: 1.08 DBP1: -1.85 SBP2: 1.95 DBP2: 0.2	SBP: 0.65* DBP: 0.24*
Basu et al. 2010, USA (22)	SBP: -7.8 ± 2.5 DBP: -2.5 ± 1.1	-	SBP: -2 ± 2.8 DBP: 0.7 ± 2.0	SBP: -5.8 DBP: -3.2	SBP: 0.003 DBP: 0.04

Värdena är uttryckt som medelvärde (95 % konfidensintervall). P-värden ≤ 0.05 är signifikanta.

*P-värden är tid \times intervention uträknat med en linjär mixed-effect model.

Evidensgradering

Underlaget för den sammanvägda evidensstyrkan bedömdes enligt Göteborgs universitets framtagna evidensgraderingsmall (30). Bedömningen utgår från (++++) och kan därefter sänkas utifrån risk för bias, överensstämmelse, överförbarhet, oprecisa data och risk för publikationsbias, se tabell 4. Sammanlagt bedömdes två RCT-studier med parallell design. Det föreligger låg risk för systematiska fel i båda studierna men det fanns dock vissa begränsningar angående rapporteringsbias i båda studierna. Detta på grund av avsaknad av studieprotokoll. Det fanns också viss osäkerhet i överförbarheten då svensk sjukvård inte erbjuder supplementering av blåbär på recept. Vad gäller precision finns det vissa problem i den ena studien som har ett deltagarantal $n < 50$ samt viss skillnad i baslinjevärden. Dessa problem räcker dock inte till nedgradering. Det fanns inga begränsningar i överensstämmelse mellan studierna eller publikationsbias. Den slutliga evidensstyrkan bedömdes som måttlig (+++) för effektmått blodtryck.

Tabell 4. Evidensstyrka

Effektmått	Blodtryck (++++)
Antal studier	2
Risk för bias	Vissa begränsningar (?)
Överensstämmelse	Inga problem (0)
Överförbarhet	Vissa begränsningar (?)
Precision	Vissa begränsningar (?)
Publikationsbias	Inga problem (0)
Evidensstyrka	Måttlig (+++)

Diskussion

Denna systematiska översiktsartikel hade som syfte att ta reda på om blåbär har en blodtryckssänkande effekt hos män och kvinnor med metabola syndromet. Studierna som granskades var Stull et al (28), Basu et al (22) och Curtis et al (23). Det sammanvägda resultatet är grundat på Stull et al (28) och Curtis et al (23).

Efter att en tidigare systematisk översiktsartikel (20) hade publicerats, publicerades det ytterligare en RCT-studie, Curtis et al (23). Likt tidigare studier undersökte denna studie om blåbär hade en blodtryckssänkande effekt. Den population som studerades var individer med metabola syndromet.

Metoddiskussion

En systematisk metod användes vid litteratursökningen till denna systematiska översiktsartikel. Det gjordes endast två sökningar, vilket skulle kunna ses som en begränsning. Sökningarna bestod av flertalet ämnesspecifika ord, synonymer och MeSH-termer vilket gjorde att sökningarna istället blev mer omfattande. De sökningar som gjordes med ett mindre antal sökord och MeSH-termer innan de två större sökningarna gjordes, gav inga resultat. Då det finns relativt lite material på det ämne som studeras valde författarna till denna systematiska översiktsartikel därför att göra två mer omfattande sökningar i två olika databaser. Detta för att möjliggöra ett större antal träffar och sedan systematiskt exkludera irrelevanta artiklar. En annan begränsning är att endast artiklar som är skrivna på svenska eller engelska inkluderas vilket betyder att det kan finnas ytterligare relevanta studier att granska som är skrivna på annat språk.

Till kvalitetsgranskningen kvarstod tre studier. Två studier av Johnson et al (24, 25) exkluderades då de studerat en population med kvinnor med pre- eller steg 1-hypertoni samt studier av Larmo et al (26) och Lehtonen et al (27) som hade jämfört en blåbärsintervention med en kontrollgrupp som fick supplementering av havtorn. Studierna som studerade kvinnor med pre- eller steg 1-hypertoni exkluderades på grund av att populationen inte uppfyllde kriterierna för metabola syndromet. Studierna som hade en kontrollgrupp som tilldelades havtorn exkluderades på grund av att effekten jämförs med en intervention istället för placebo samt att deltagarna inte uppfyller kriterierna för metabola syndromet. Det är dock ändå av intresse att diskutera resultatet i dessa studier. Som resultat kom de i Lehtonen et al (27) fram till att ett intag av blåbär signifikant sänkte midjemåttet och vikten hos deltagarna jämfört med havtorn, men det observerades ingen signifikant sänkning av blodtrycket. I studien Larmo et al (26) observerades bara fördelar hos de individer som beskrevs ha högre metabol risk efter en intervention med blåbär. Dessa fördelar sågs gällande en signifikant sänkning av VLDL, IDL, LDL, triglycerider och kolesterol. Hos individer med lägre metabol risk observerades å andra sidan en signifikant stigande effekt av VLDL-variabler och serumtriglycerider. Det nämns dock inget om varken en ökning eller sänkning av blodtrycket. Larmo et al (26) och Lehtonen et al (27) studerade en doseringsmängd på 100 gram färska blåbär per dag.

Kvalitetsgranskning

De tre studier som kvalitetsgranskades i denna systematiska översiktsartikel fick studiekvalitet: hög (28), hög (23) och låg (22), vilket ledde till att studien med låg studiekvalitet, Basu et al (22), uteslöts från den sammanvägda bedömningen enligt GRADE. Denna studie fick dock, till skillnad från Stull et al (28) och Curtis et al (23), en signifikant sänkning av blodtrycket. Det hade därför varit av intresse att använda studien i den sammanvägda bedömningen tillsammans med de andra två studierna om studien haft bättre kvalitet.

GRADE

I den sammanvägda bedömningen ingick en studie på sex månader, Curtis et al (23) och en studie på sex veckor, Stull et al (28). DASH-studien, en etablerad studie på kostfaktorerets betydelse för blodtrycket, visade på en blodtryckssänkande effekt efter åtta veckor. Vid efterforskning har vi inte funnit någon exakt tidsperiod som krävs för att kunna se en sänkning av blodtrycket. Med DASH som underlag bedömer vi därför att Stull et al (28) som genomfördes under en period på sex veckor är relevant att granska. Curtis et al (23) hade en interventionsperiod på sex månader vilket är längre än studier i tidigare översiktsartikel som hade en studielängd mellan sex till åtta veckor. Det är intressant att studier med så olika studielängd kom fram till samma slutsats. Interventionsperiodens längd verkar därmed inte vara den faktor som har störst betydelse för att se en blodtryckssänkande effekt. Det fanns vissa problem gällande precision i Stull et al (28) som hade ett deltagarantal $n < 50$. Curtis et al (23) hade dock ett deltagarantal på $n = 115$ vilket är fler studiedeltagare än vad studier i tidigare systematisk översiktsartikel på ämnet hade. Detta kan ses som en styrka då antalet studiedeltagare kan vara av stor betydelse. Vad gäller överförbarheten finns viss osäkerhet då svensk sjukvård inte erbjuder supplementering av blåbär. För en sådan behandling hade patienten själv behövt ta ansvar för vilket preparat som skulle köpas eftersom blåbärssupplementering inte kan skrivas ut på recept.

Diskussion av styrkor och svagheter med inkluderade studier

Både Stull et al (28) och Curtis et al (23) har tagit hänsyn till deltagarnas vardagliga kost genom att genomföra kostregistreringar och FFQ:s i början av studierna, under studiernas gång samt vid studiernas slut. På så sätt har interventionerna varit noga kontrollerade för andra faktorer såsom vikt- och uppgång exempelvis. För att utesluta effekt från andra livsmedel har deltagarna också fått liknande rekommendationer angående att utesluta eller begränsa intaget av antocyaninrika livsmedel (kaffe, choklad, juice och andra bär och frukter). Vilket gör att överförbarheten mellan studierna är god. Vad som däremot skiljer sig är det faktum att deltagarna i ena studien endast skulle begränsa intaget medan deltagarna i den andra studien skulle undvika sådana livsmedel helt.

En annan skillnad mellan studierna är hur blåbärssupplementeringen tillförs. Stull et al (28) använde smoothies och Curtis et al (23) använde doseringspåsar tillsammans med recept på hur blåbärspulvret kunde användas. Det är på så sätt inte fullt tydligt hur mycket energi som

tillkommer i samband med blåbärssupplementeringen i den studie som deltagarna själva får tillaga eller tillreda recepten. Studien där färdiga smoothies används har noga kalkylerat för den energi som tillkommer av interventionssmoothien och en legitimerad dietist har hjälpt varje individ att ta bort den mängd energi som tillförs av smoothien, från den normala kosten. På så sätt är en studie något mer kontrollerad än den andra med avseende på deltagarnas energiintag.

En ytterligare skillnad mellan studierna är att Stull et al (28) har kontrollerat för fiberintaget, något som inte nämns i Curtis et al (23). Kostfibrer och antocyaniner tros ha en positiv effekt på hälsan och kan därför vara viktiga faktorer att ta hänsyn till då dessa kan påverka resultaten. Det hade varit av intresse att följa deltagare med mer kontrollerat intag av kostfibrer och antocyaniner från andra livsmedel för att se blåbärs enskilda effekt på blodtrycket.

Något som är överensstämmande mellan studierna är att de är genomförda i västerländska länder, USA och i Storbritannien, vilket gör att det finns en god överförbarhet till övriga länder i västvärlden, som Sverige.

Resultatdiskussion

Power

De två studier som fanns kvar efter kvalitetsgranskningen bedömdes ha hög studiekvalitet och låg risk för systematiska fel. Den slutliga evidensstyrkan bedömdes därför som måttlig (+++) för effektmått blodtryck. Studierna kom fram till samma resultat och var båda av RCT-design. Denna typ av studier har hög trovärdighet för att ta reda på om en behandling ger effekt jämfört med en kontrollbehandling. I Stull et al (28) beräknades ett deltagarantal på $n=44$ ge 80 % power för att se en signifikant skillnad i blodtryck, vilket uppfylldes. I Curtis et al (23) förväntades ett deltagarantal på 117 personer ge 25 % minskning i HOMA-IR och 90 % power. Studien Curtis et al (23) började på 138 deltagare vilket tillät ett bortfall på 15 %. Bortfallet blev dock större än förväntat och antalet deltagare slutade på 115 stycken vilket inte når upp till 90 % power. Power-beräkningarna är gjorda för de primära utfallsmåtten. I Stull et al (28) är blodtryck det primära effektmåttet medan det är ett sekundärt effektmått i Curtis et al (23). Detta gör att det finns en osäkerhet i Curtis et al (23) angående vilken storlek på deltagarantalet som krävs för att kunna se skillnader i blodtryck mellan intervention och kontrollgrupp.

Definition av metabola syndromet

Det finns, som tidigare nämnt, flera olika definitioner av metabola syndromet. En del definitioner fokuserar på midjemått medan andra fokuserar på insulinresistens. I Stull et al (28) utgår de från WHO:s definition där insulinresistens är ett kriterium medan författarna i Curtis et al (23) inte skriver vilken definition de utgått från utan bara att deltagarna måste uppfylla minst tre kriterier för metabola syndromet. Kriterierna stämmer överens med definitionerna av både American Heart Association och NCEP:ATP III. Då studierna inte

använder sig av exakt samma definition finns det vissa skillnader mellan grupperna men dessa har troligtvis inte någon betydelse för jämförelsen av studiernas resultat.

Mängd antocyaniner

Mängden blåbär som deltagarna fick konsumera i studierna skiljer sig åt. I Stull et al (28) fick deltagarna 2 "US cups" per dag vilket motsvarar cirka 300 gram färska blåbär. I Curtis et al (23) fick deltagarna 150 gram respektive 75 gram färska blåbär. Mängden antocyaniner skiljer sig också mellan de två studierna trots att alla bär är av samma sort (*Vaccinium corymbosum*). Mängden antocyaniner är cirka 193,5 mg/100 gram färska blåbär i Stull et al (28) och cirka 242,7 mg/100 gram färska blåbär i Curtis et al (23). Mängden antocyaniner per 100 gram är alltså högre i Curtis et al (23) medan den totala mängden antocyaniner som intas av deltagarna är högre i Stull et al (28) då de intar en större mängd blåbär totalt sett. Mängden antocyaniner i blåbären i båda studierna är dock relativt låg vid jämförelse med snittet på 300-700 mg/100 gram färska bär (15). Detta är intressant eftersom det är antocyaniner som tros ge blåbär dess hälsoeffekter. Med denna information kan man spekulera i om högre koncentrationer av antocyaniner eventuellt kunnat ge studierna en effekt på blodtrycket. Det finns ingen betydande skillnad mellan vilda och odlade blåbär i antocyanininnehåll men odlingsförhållanden kan påverka. Med detta sagt är mängden antocyaniner troligtvis viktigare än mängd och sort blåbär.

Baslinjevärden och medicinering

Vid jämförelse av blodtrycksvärden vid baslinjen mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp finns det inga större skillnader i någon av studierna förutom en skillnad på cirka 5 mmHG i det diastoliska trycket i Stull et al (28). Det finns dock en skillnad i baslinjevärde för blodtryck vid jämförelse av de två studierna. I Stull et al (28) hade deltagarna ett genomsnittligt systoliskt blodtryck på cirka 125 mmHg medan de i Curtis et al (23) hade ett medelvärde på 136 mmHg i systoliskt tryck. I Stull et al (28) gick 91 % respektive 95 % i interventionsgruppen och kontrollgruppen på medicinering mot högt blodtryck. I Curtis et al (23) exkluderades alla med obehandlat högt blodtryck vid start och de kvarvarande 24 % med högt blodtryck använde blodtryckssänkande medicin. På gruppnivå hade ingen av studierna ett högt blodtryck vilket kan vara en bidragande faktor till den uteblivna effekten. Det är lättare att sänka ett högt blodtryck än ett förhöjt/normalt blodtryck. Blodtryckssänkande medicinering kan också vara en faktor som påverkade utfallet då en del av den önskade effekten av interventionen redan är uppnådd av medicinen.

Endotelfunktion

Både Stull et al (28) och Curtis et al (23) fann en signifikant förbättring av endotelfunktion efter supplementering av blåbär. Stull et al (28) observerade RHI: (I) $0,32 \pm 0,13$ jämfört med (K) $-0,33 \pm 0,14$ och Curtis et al (23) observerade en ökning med (I) 1,45 %. Detta visar på att det kan finnas en fördelaktig effekt av en ökad konsumtion av blåbär på hjärt-kärlfunktion.

Hållbart och globalt perspektiv

De allmänna rekommendationerna enligt NNR 2012 är att vuxna bör äta minst 500 gram frukt och grönsaker om dagen, där bär ingår (10). Trots att resultatet i denna systematiska översiktsartikel visar att det finns måttlig evidens för att blåbär inte har en blodtryckssänkande effekt, kan bäret bidra med andra hälsofrämjande fördelar, som exempelvis fibrer. Blåbär växer vilt i norra Europa, däribland Sverige. Blomningen av blåbärsris i Sverige sker i maj-juni och bären är mogna i juli-augusti beroende på var i landet de växer. En stor del av året hindrar det svenska klimatet bären från att växa vilket gör att utbudet är begränsat under vinterhalvåret. Med tanke på att blåbärsris täcker 17 % av Sveriges yta är tillgången stor, vilket möjliggör att en ansevärd mängd kan frysas ned och säljas under resterande del av året. Möjligheten till konsumtion av svenska blåbär finns därför under hela året. Priset på blåbär kan skilja sig åt beroende på om bären är egenplockade eller köpta. Under lågsäsong ökar priset då tillgången minskar. Priset varierar också beroende på om blåbärens är vilda eller odlade samt ursprung. Svenska blåbär behöver inte besprutas vilket är positivt ur miljösynpunkt. Besprutas inte bären är det däremot större risk för skador på blåbärens skal till följd av insekter eller skadedjur exempelvis. Om skalet skadas kan mängden antocyaniner i bäret minska, den faktor man främst tror ger bäret dess hälsomässiga fördelar (15, 32). Vilda blåbär finns även att tillgå i andra Nordeuropeiska länder samt Asien och Nordamerika, vilket betyder att tillgången på blåbär är relativt stor globalt. Av blåbär kan det exempelvis göras sylt, marmelad och saft vilket gör att bäret och dess näringsinnehåll bevaras bättre och kan exporteras i olika former världen över, vilket gör att tillgången på blåbär är stor även globalt (32). Till följd av transport kan dock eventuellt priset skilja sig, beroende på var i världen blåbär konsumeras.

Mänskliga rättigheter, jämställdhet och jämlikhet

Enligt FN:s konventioner i de allmänna förklaringarna om de mänskliga rättigheterna uppges det i Artikel 25 att *“var och en har rätt till en levnadsstandard tillräcklig för den egna och familjens hälsa och välbefinnande”* (33). Detta påstående gäller för mat och hälsovård bland annat. Att förebygga folkhälsosjukdomar som hjärt-kärlsjukdomar är på så sätt i enlighet med de mänskliga rättigheterna. Trots att blåbär inte visade en blodtryckssänkande effekt i denna systematiska översiktsartikel är det dock av intresse att blåbär, på grund av dess vitamin- och fiberinnehåll, ändå bör ingå i kosten. Då hjärt-kärlsjukdomar är en folksjukdom som drabbar män och kvinnor i lika stor utsträckning är det av stor vikt att människor oavsett kön får lika rätt till behandling. Av den anledning var det av intresse att denna systematiska översiktsartikel skulle inkludera både män och kvinnor för att kunna uttala sig om det fanns en effekt på blodtrycket som kunde vara av intresse för något av könen.

I en av studierna var hälften av deltagarna afroamerikaner och hälften var skandinaver, vilket är intressant då det finns hypoteser kring om olika etniciteter har olika stor risk för hjärt-kärlsjukdom (34). I studien redovisas dock inte om det finns någon skillnad mellan grupperna, vilket hade varit av intresse att ta reda på för att se om olika befolkningsgrupper får olika effekt av interventionen.

Slutsats

Efter att ha vägt samman resultatet av studierna Stull et al (28) och Curtis et al (23) visade detta på att det finns måttligt vetenskapligt underlag för att blåbär inte har en blodtryckssänkande effekt. Detta resultat stödjer resultatet från en tidigare systematisk översiktsartikel som visade på att det krävs större vetenskapligt underlag för att kunna uttala sig om det finns en blodtryckssänkande effekt av blåbärssupplementering. Blåbär har dock visat sig förbättra endotelfunktion och har därmed viss effekt på blodkärlen. Det hade därför varit av intresse att undersöka detta vidare i framtida studier. Det hade även varit av intresse att undersöka blåbärs effekt på en population med högt blodtryck. Båret bör dock, trots utebliven effekt på blodtryck, ändå ingå som en del i en vardaglig kost med tanke på dess höga vitamin- och fiberinnehåll.

Referenser

1. American Heart Association AHA. What Is Metabolic Syndrome 2015 [Available from: <https://www.heart.org/-/media/files/health-topics/answers-by-heart/what-is-metabolic-syndrome-300322.pdf?la=en&hash=3B60478685B71C2CD6CEB93782DAE8B7EAD33445>].
2. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(2):12.
3. Mai-Lis Hellénus SAA. Fysisk aktivitet vid metabola syndromet 2016 [Available from: <http://www.fyss.se/wp-content/uploads/2018/01/Metabola-syndromet.pdf>].
4. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48.
5. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34.
6. Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, Henkin Y. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients*. 2013;5(9):3646-83.
7. World Health Organization WHO. Prevention of Cardiovascular Disease, Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. 2007.
8. Folkhälsomyndigheten. Dödlighet i cirkulationsorganens sjukdomar Folkhälsomyndigheten2020 [cited 2020 0325]. Citerad från Socialstyrelsen]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/tolkad-rapportering/folkhalsans-utveckling/resultat/halsa/dodlighet-i-cirkulationsorganens-sjukdomar/>.
9. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård, stöd för styrning och ledning. 2018.
10. Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2012. 2014.
11. World Health Organization WHO. Diagnosis and management for patients with hypertension: World Health Organization; 2017 [Available from: <file:///C:/Users/User/Downloads/9789290617976-hyp-mod1-eng.pdf>].
12. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering SBU. Måttligt förhöjt blodtryck - en systematisk litteraturöversikt Stockholm Dec 2007 [Available from: <https://www.sbu.se/contentassets/5e7cc1d364834ec0aa087968f6f9ea5a/hypertoni0712.pdf>].
13. World Health Organization WHO. A global brief on hypertension. World Health Organization; 2013.
14. World Health Organization WHO. Hypertension 2019 [cited 2020 0325]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
15. Wing-kwan Chu SCMC, Roxanna A. W. Lau, and Iris F. F. Benzie. Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.). 2011. In: *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* [Internet]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. 2nd edition. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92770/?report=classic>.
16. Muraki I, Imamura F, Manson JE, Hu FB, Willett WC, van Dam RM, et al. Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *Bmj*. 2013;347:f5001.
17. Ivey KL, Jensen MK, Hodgson JM, Eliassen AH, Cassidy A, Rimm EB. Association of flavonoid-rich foods and flavonoids with risk of all-cause mortality. *Br J Nutr*. 2017;117(10):1470-7.
18. Novotny JA, Baer DJ, Khoo C, Gebauer SK, Charron CS. Cranberry juice consumption lowers markers of cardiometabolic risk, including blood pressure and circulating C-reactive protein, triglyceride, and glucose concentrations in adults. *J Nutr*. 2015;145(6):1185-93.
19. Livsmedelsverket. Riksmaten - vuxna 2010-11, Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige 2012.
20. Zhu Y, Sun J, Lu W, Wang X, Wang X, Han Z, et al. Effects of blueberry supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Hum Hypertens*. 2017;31(3):165-71.

21. Karolinska Institutet. Svensk MeSH [cited 2020 0123]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/>.
22. Basu A, Du M, Leyva MJ, Sanchez K, Betts NM, Wu M, et al. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. *J Nutr.* 2010;140(9):1582-7.
23. Curtis PJ, van der Velpen V, Berends L, Jennings A, Feelisch M, Umpleby AM, et al. Blueberries improve biomarkers of cardiometabolic function in participants with metabolic syndrome-results from a 6-month, double-blind, randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(6):1535-45.
24. Johnson SA, Feresin RG, Navaei N, Figueroa A, Elam ML, Akhavan NS, et al. Effects of daily blueberry consumption on circulating biomarkers of oxidative stress, inflammation, and antioxidant defense in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized controlled trial. *Food Funct.* 2017;8(1):372-80.
25. Johnson SA, Figueroa A, Navaei N, Wong A, Kalfon R, Ormsbee LT, et al. Daily blueberry consumption improves blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(3):369-77.
26. Larmo PS, Kangas AJ, Soininen P, Lehtonen HM, Suomela JP, Yang B, et al. Effects of sea buckthorn and bilberry on serum metabolites differ according to baseline metabolic profiles in overweight women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):941-51.
27. Lehtonen HM, Suomela JP, Tahvonen R, Yang B, Venojärvi M, Viikari J, et al. Different berries and berry fractions have various but slightly positive effects on the associated variables of metabolic diseases on overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(3):394-401.
28. Stull AJ, Cash KC, Champagne CM, Gupta AK, Boston R, Beyl RA, et al. Blueberries improve endothelial function, but not blood pressure, in adults with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients.* 2015;7(6):4107-23.
29. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering SBU. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier 2014 [Available from: <https://www.sbu.se/contentassets/60ee206c297d454a8a8e6e5182a6c90a/bilaga-2-granskningsmallar.pdf>].
30. Göteborgs universitet. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. 2019.
31. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering SBU. Evidensgradering. 2016. In: SBU:s handbok, Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten [Internet]. Available from: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_kapitel10.pdf.
32. Nationalencyklopedin. Blåbär [cited 2020 0512]. Available from: <https://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/l%C3%A5ng/bl%C3%A5b%C3%A4r>.
33. Regeringskansliet. FN:s konventioner om Mänskliga rättigheter. 2011.
34. George J, Mathur R, Shah AD, Pujades-Rodriguez M, Denaxas S, Smeeth L, et al. Ethnicity and the first diagnosis of a wide range of cardiovascular diseases: Associations in a linked electronic health record cohort of 1 million patients. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178945.
35. Vendrame S, Klimis-Zacas D. Potential Factors Influencing the Effects of Anthocyanins on Blood Pressure Regulation in Humans: A Review. *Nutrients.* 2019;11(6).